

Klinisk Kjemi i Norden

Tidsskrift for Nordisk Forening for Klinisk Kjemi



The screenshot shows the homepage of the journal. At the top left is a logo consisting of a white cross with four colored arms (red, blue, yellow, and purple). To the right of the logo, the title 'Klinisk Kjemi i Norden' is displayed in a serif font, with the subtitle '- Tidsskrift for Nordisk Forening for Klinisk Kjemi -' below it. The URL 'kkn.no' is visible in the top left corner. A navigation menu on the left side includes 'Informasjon', 'Tilberednings', 'Om KKN', 'Leder', 'Annonsering', 'Til abonnent/forfattere', and 'Redaksjonskontakten'. Below this is 'Innhold i KKN' with sub-links for 'Les med hefte' and 'Tidligere hefter'. A section titled 'Nyeste hefte:' shows a thumbnail of the journal cover. The main content area features a heading 'Hjemmeside for "Klinisk Kjemi i Norden"' followed by a welcome message in Norwegian. Below this is a section 'Viktig om hjemmesiden' and 'Nyeste KKN: 3-2002'. The ISSN number 'ISSN 1101-2013' is printed in the bottom right corner of the screenshot.

Klinisk Kjemi i Norden
- Tidsskrift for Nordisk Forening for Klinisk Kjemi -

Hjemmeside for "Klinisk Kjemi i Norden"

Velkommen til KKNs hjemmeside. Hensikten med hjemmesiden er først å fremst at tidsskriftet til enhver tid skal være tilgjengelig for interesserte. Alle hefter fra og med 1/2002 er tilgjengelig og det arbeides med å legge ut også tidligere utgivelser. Det arbeides i tillegg med å etablere en funksjon for å søke etter spesifikke artikler. Hjemmesiden vil også inneholde oppdatert informasjon om redaksjonskonstern, redaksjonelle røtter og annonsering samt ha linker til andre aktuelle hjemmesider.

Vi vil gjerne få tilbakemelding om sidens utforming, brukervennlighet og innhold. Innspill kan sendes til hovedredaktør.

Viktig om hjemmesiden

Denne hjemmesiden er best tilpasset oppløsningen 800x600 piksels. Siden kan også vises i høyere oppløsning, men kan da virke litt liten på skjermen.

Nyeste KKN: 3-2002

ISSN 1101-2013



INNHOLD

Det ble slik det hadde vært <i>Tor-Arne Hagve</i>	4
Nytt från NFKK <i>Per Simonsson</i>	7
Fysisk aktivitet och hemostas <i>Sari B. Väisänen, Mai-Lis Hellénus, Ilkka Penttilä, Rainer Rauramaa</i>	8
Ordet är fritt på nordiska kongressen <i>Per Simonsson</i>	12
Svenska nationell referansintervall för kreatininrelaterade urinproteiner <i>Equalis expertgrupp för proteinanalyser</i>	13
Akkreditering av hematologiske celletellinger <i>Sissel Strand</i>	14
Bokanmeldelse. <i>Finn Cilius Nielsen.</i> Klinisk molekylærbiologi – fra gen til patient <i>Mogens Hørder</i>	15
Viskoelastiske egenskaper hos blodkoagel – en ny mulighet for laboratoriediagnostik innen hemostasområdet <i>Kenny M. Hansson, Mads Rånby</i>	18
Uppfølging: INR i Sverige. Forbetrad samstammighet etter nye kalibreringsrutiner og overgang till INR <i>Andreas Hillarp, Nils Egberg, Inger Fagerberg, Thomas L. Lindahl, Lennart Stigendal, Gunnar Nordin</i>	23
Møtekalender	29

Forsidebildet: Bildet viser oppstartsiden til hjemmesiden for KKN (www.kkno.org). Siden er designet og vedlikeholdes av Martin Hagve etter oppdrag fra redaksjonen. Heftene legges i sin helhet ut på nettet. Alle hefter utgitt i 2002 er lagt ut. Prøv den!



DiffMaster is used at a number of institutions including the Sahlgrenska University Hospital in Gothenburg, the University Hospital in Malmö (MAS) and the Rigshospitalet in Copenhagen.

Isn't it time to leave your microscope?



Work that involves the differential counting of blood cells has altered completely. The differential count used to be a manual procedure done through the microscope, requiring total, undisturbed concentration. Nowadays, this work can be carried out using a practically automated process – ideal for the constantly changing situations in which the laboratory technician has to work.

This great difference is called DiffMaster and is a digital system for advanced image analysis with results clearly presented straight on the computer screen. We will be pleased to visit you and give you a demonstration.

Please call our sales manager, Lars Juliusson, on +46 46 286 44 12.

CellaVision develops and markets products for digital image analysis, thereby helping to simplify and improve the quality of health care. The Headquarters are in Lund, Sweden.



Introducing Homocysteine!

BAYER: LEADING THE WAY



ACS:180*

ADVIA Centaur*

*ADVIA Centaur only

ADVIA, ADVIA Centaur, and ACS:180 are registered trademarks of Bayer Corporation.
©2002 Bayer Corporation. All rights reserved.

DISEASE STATE ASSAY GROUPS

- Allergy*
- Anemia
- Bone Metabolism
- Cardiovascular
- Diabetes
- Fertility
- Infectious Disease
- Oncology
- Quality Control Materials
- Therapeutic Drug Monitoring
- Thyroid

CARDIOVASCULAR ASSAYS

- Homocysteine
- Troponin I
- CK-MB
- Myoglobin
- BNP *In development*

For more information on Bayer cardiovascular assays, call your local Bayer Diagnostics representative or visit us on the Web at www.bayerdiag.com. To get the latest diagnostics news, visit www.labnews.com.

Homocysteine



Making a positive
difference to
human health

www.bayerdiag.com

Introducing Intact PTH!

BAYER: LEADING THE WAY



ACS:180*

ADVIA Centaur*

DISEASE STATE ASSAY GROUPS

Allergy*
Anemia
Cardiovascular
Fertility
Infectious Disease
Oncology
Therapeutic Drug Monitoring
Thyroid

THYROID FUNCTION ASSAYS

Intact PTH *New!*
anti-TPO *New!*
anti-Tg *New!*
TSH
TSH-3
T3
T4
Free T3
Free T4
T Uptake

For more information on Bayer thyroid function assays, call your local Bayer Diagnostics representative or visit us on the Web at www.bayerdiag.com. To get the latest diagnostics news, visit www.labnews.com.

Intact PTH

Bayer 
Diagnostics

Making a positive
difference to
human health

www.bayerdiag.com

*ADVIA Centaur only

ADVIA, ADVIA Centaur, and ACS:180 are registered trademarks of Bayer Corporation.

©2002 Bayer Corporation. All rights reserved.

Det ble slik det hadde vært

Da jeg i januar 2000 tok over som hovedredaktør for Klinisk Kjemi i Norden etter Kristoffer Hellsing var tittelen på min første redaksjonelle leder "Det blir som det har vært". Den eneste planlagte endring var introduksjon av en "j" i tidsskriftets navn. De tolv hefter som er utgitt de siste tre år viser klart at slik ble det. Redaksjonen i Klinisk Kjemi i Norden har i motsetning til mange andre tidsskrifter stor mulighet til å påvirke innholdet i heftene. Årsaken er at de aller fleste artikler er et resultat av forslag fra hver enkelt redaktør, som også rekrutterer forfatter. I motsetning til mange andre tidsskrift kommer svært få artikler spontant. Det er selvfølgelig beklagelig. I redaksjonen har det imidlertid vært en oppfatning at innholdet i heftene gjennom alle år har vært slik det bør være med en rimelig jevn fordeling av fag, fagpolitikk og informasjon. Inntil noen overbeviser oss om annet vil det sannsynligvis fortsatt være slik.

Vi har diskutert mulige forbedringer av lay-out. I forlagsbransjen er det en sannhet at store endringer i et tidsskrifts lay-out sannsynligvis gjenspeiler problemer av ulike slag, det være seg manuskripttilgang, antall abonnenter, økonomi osv. KKN har ikke slike problemer og erfaringen er at man løser ikke noe med ny innpakning. På den annen side kan selvsagt det meste gjøres bedre. Saken er kort og godt at vi oppriktig mener at vi har et bra tidsskrift slik det er. Det har ingen hensikt å gjøre endring kun for endringens skyld. Men jeg og vi vet at det blant dere finnes mange med kreative talenter, og med tanker og ideer om hvordan tidsskriftet kan gjøres enda bedre. Det vil vi gjerne høre om. Nå.

Ilkka Penttilä var med på å etablere Klinisk Kjemi i Norden i 1989. Nå har Ilkka gått av med pensjon for aldersgrensen fra sine stillinger i Kuopio. Fra 1/1-03 går han også av som redaktør. Det er et beklagelig faktum. For Ilkka har vært sikker som grunnfjellet i redaktørgruppen; alltid beredt, positiv og kreativ. Jeg vil på vegne av redaksjonen takke Ilkka for en kjempeinnsats for Klinisk Kjemi i Norden og for nordisk klinisk kjemi.



Som ny redaktør fra Finland er valgt Henrik Alfthan. Det har gjennom årene ikke vært påtagelig hyppig utskiftning i redaksjonen. Det er nærmest nytt, og ikke minst spennende å få inn ungt blod med innslag av sisu. Henrik ønskes med dette velkommen.

Som avtroppende hovedredaktør etter de avtalte tre år vil jeg først og fremst takke redaktørgruppen for stort engasjement, hyggelige og nyttige redaktørmøter og overbærenhet med sen refusjon av reiseutgifter. Jeg vil også takke alle velvillige firmarepresentanter som jeg har vært i kontakt med i forbindelse med annonsering, samt alle forfattere og andre bidragsyttere. Der i blant min hustru Signe Elise for sine tegninger til heftene og for at hun har orket å høre på alt mitt snakk om KKN. Og takk til Tone Omland som har vært den effektive og lojale sekretær.

Palle Wang overtar som hovedredaktør fra 1/1-03. Etter min mening kunne det ikke være bedre. Palles sorg er nok at han ikke var med i redaksjonen helt fra begynnelsen. Han kom med etter et par måneder. Men det han mistet i tid har han tatt igjen i kvalitativ erfaring. Jeg ønsker Palle lykke til og er mest spent på om tidsskriftet nå får navnet "Klinisk Biokemi i Norden"?

Tor-Arne Hagve



Achieving A Higher Level
Of Efficiency Requires
The Right Partner.

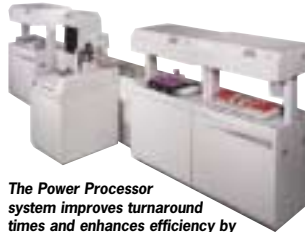
Take The Next Step With Beckman Coulter
Progressive Automation Solutions.

When it comes to automating your laboratory, Beckman Coulter knows all the right steps. Our open-architecture approach gives flexibility that's unequalled in the industry. And our expertise in configuration and implementation means you'll find a solution that works for you.



Open architecture enables a small lab to build automation affordably over time—without investing in all new equipment. For a larger lab, open architecture offers more automation options and strategies, as you progressively build comprehensive, integrated solutions.

No matter how large or small your laboratory may be,



The Power Processor system improves turnaround times and enhances efficiency by automating every pre-analytical task in your lab.

Beckman Coulter is the ideal partner for reaching your productivity goals.

We can help you fully automate sample processing—the most labor-intensive part of your lab's workflow—or streamline your entire testing process from start to finish. The choice is yours.

For more information about how your lab can improve turnaround times and reduce costs, visit us on the web at www.beckmancoulter.com or contact your Beckman Coulter representative for an in-depth LAB IQ process analysis. Because no one is in step with your automation needs like Beckman Coulter.



SIMPLIFY • AUTOMATE • INNOVATE

VITROS® Do More. For Life.



IT'S NEVER TOO EARLY TO APPRECIATE GREAT TECHNOLOGY.

VITROS[®] Product
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
Postboks 280 Blokken 39
DK-3460 Birkerød
Denmark
Tel: + 45 45 94 82 00
Fax: + 45 45 94 82 20

Norway:
Ortho-Clinical Diagnostics
Johnson & Johnson
Ravnsborgveien 52
N-1395 Hvalstad
Norway
Tel: + 47 66 98 1900
Fax: + 47 66 98 2350

Sweden:
Ortho-Clinical Diagnostics
Johnson & Johnson AB
Staffans väg 2
S-191 84 Sollentuna
Sweden
Tel: + 46 8 626 2200
Fax: + 46 8 626 2320

 Ortho-Clinical Diagnostics
a Johnson & Johnson company

VITROS is a registered trademark of Ortho-Clinical Diagnostics.
© Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. 2001 **OCD 1260202**

Nytt från NFKK

Island var en upplevelse och nordiska kongressen en intellektuell och social styrkeuppvisning som inspirerade! Det molekylära perspektivet dominerade, därav kongressens namn, och antalet fängslade sessioner var stort. Kári Stefánsson är en av flera imponerande vikingar i detta gamla land. Presentationstekniken nådde också nya höjder med roterande molekyler som skulle gjort dataspelskonstruktörer imponerade. Själv minns jag gärna en session som Anders Grubb höll i om proteaser. Fängslade forskning. Och vackert presenterad!

Och trots allt detta ansträngande var vi inte tröttare än att vi i god isländsk tradition kunde bada i heta källor, jaga valar och sen fira blot genom den korta nattens timmar. Dagens kliniska kemister är verkligen inga veklingar!

Men vi måste förbättra sessionen för finalisterna till Astruppriset! Nu hölls det i den stora salen, mörkt, öde bänkrader, inför en inte alltför frågvis jury. Det var synd om de utmärkta finalisterna, utvalda bland 15 sökanden, som höll strålande föreläsningar men fräscht innehåll. Till nästa nordiska kongress måste denna utmaning och hyllning för de unga och lovande vara mer av spännande intellektuell fest. Det skall bli andra tongångar 2004! Astruppriset är en god tradition vi skall värna om. Men som behöver en ny kostym.

Allt var inte DNA- och proteintrolleri. Förmöte hölls om den kanske största satsningen som NFKK initierat: Den nordiska satsningen på gemensamma referensintervall. Det är på tiden. Våra intervall är gamla vid det här laget. Metoder har förändrats och kanske har vi också förändrats. Det ter sig i alla fall som om våra hepatocyter läcker mer enzymer nu än förr. Referensintervallen kommer nog att höjas. Det är möjligt att den alltmer europeiska livsföringen påverkar även klinisk kemi.

Angående Europa hedrades också NFKK av besök av hela styrelsen för FESCC (Federation of European Societies of Clinical Chemistry) som



friade till mer samarbete. Vi får se vad det blir. Päävi Laitinen har redan europeisk erfarenhet av tex EC4 och kommer att för styrelsens räkning bevaka den europeiska arenan.

Referensintervallets projektgruppen, under Pål Rustads ledning, sammanställer nu resultatet till en final form och skall ha all ära

för de tre år av slit som nu ligger bakom dem. Resultatet finns mycket pedagogiskt tillgängligt på hemsidan www.furst.no/norip/. Samtidigt går projektet in i en ny fas, med ett nytt namn: NOBIDA (Nordisk Biobank och Databas). Proverna från 3000 skandinaver kommer att finnas lagrade under Adam Uldalls beskydd på danska DEKS. Härur kan man ansöka om material när behov av nya referensintervall uppstår. För arbetet tills idag har gällt de allra vanligast rutinanalyserna. Referensintervall för immunokemiska och esoteriska analyter kan också behöva revideras eller skapas på nytt. Lättast är att vända sig direkt till Pål Rustad, Furst Medicinska Laboratorier, Sören Bulls vei 25, N-1051 Oslo (prustad@furst.no) med en ansökan.

Databasen kommer också att göras tillgänglig för den som vill analysera materialet vidare.

Nästa år skall referensintervallen införas. Projektgruppen för NOBIDA skall till slutet av året presentera en tidplan för införandet. Det kommer att kräva en stor informationsatsning i alla nordiska länder, lokalt vid sjukhusen och nationellt. Informationen kommer att behövas också för att sprida ljus över de förändringar av vissa enzymanalyter som kommer i och med att IFCC-metoder införs 2003. Mer om detta utlovas!

Per Simonsson

Fysisk aktivitet och hemostas

Sari B. Väisänen (E-mail: sari.vaisanen@uku.fi),

Mai-Lis Hellénus, Ilkka Penttilä, Rainer Rauramaa

Kuopio Research Institute of Exercise Medicine, Kuopio University Hospital and Karolinska Hospital

Bakgrund

Trombosbildning spelar en mycket viktig roll vid akuta kardiovaskulära komplikationer såsom hjärtinfarkt och stroke. Positiva effekter av regelbunden fysisk aktivitet på blodfetter och blodtryck är väl dokumenterade medan studier rörande effekter av fysisk aktivitet på trombogenez har fått betydligt mindre utrymme. Den akuta effekten av fysisk aktivitet innebär en aktivering av trombocyter och det fibrinolytiska systemet samt vissa av koagulationsfaktorerna. Sådana studier har lett till konklusionen att aktiveringen av det hemostatiska systemet i samband med fysisk aktivitet skulle vara en bakomliggande orsak vid plötslig död i samband med eller strax efter hård fysisk aktivitet. Dessa kunskaper baseras dock på i huvudsak okontrollerade observationer. De kroniska effekterna av regelbunden fysisk träning på olika aspekter av trombocytfunktion, koagulationsfaktorer och fibrinolys har endast studerats i ett fåtal kontrollerade randomiserade studier. Med undantag för trombocytfunktion har resultaten från de tidigare studierna varit motsägande. Särskilt stor är bristen på data rörande dosrespons sambandet mellan fysisk aktivitet och hemostas.

Denna översikt fokuserar på tre områden: Effekter av fysisk aktivitet på 1) trombocyttaggregation, 2) plasmafibrinogen samt 3) det fibrinolytiska systemet.

Självfallet finns även andra intressanta och relevanta faktorer i det komplicerade hemostatiska systemet att ta hänsyn till. Urvalet har gjorts mot bakgrund av att dessa tre områden hittills är bäst studerade. Översikten baseras på kontrollerade randomiserade studier avseende effekter av regelbunden fysisk aktivitet på hemostas. Detta är ett komplicerat symtom som regleras med såväl positiva som negativa feedback-mekanismer. De data som hittills publicerats stämmer väl in med den allmänna föreställningen om motionens

hälsobefrämjande effekter. Man bör dock beakta att negativa resultat från okontrollerade studier med stor sannolikhet aldrig blir publicerade i respekterade tidskrifter. I studier avseende effekter av fysisk aktivitet på hemostas måste man också ta hänsyn till rutiner för provtagning och standardisering av de metoder som använts för att analysera hemostatiska faktorer. Valet av provtagningsmaterial (kvalitet på nålar och provrör), adekvat val av antikoagulantia och lämplig koncentration, möjligt behov av trombocyt-hämmare, protokoll vid centrifugering liksom provhantering och förvarig av prover måste noggrant övervägas och standardiseras när kliniska studier av detta slag planeras.

Trombocytfunktion

Akuta effekter av fysisk aktivitet på trombocytfunktion har rapporterats i ett flertal studier (1,2), men resultaten har varit motsägande, framför allt pga metodologiska problem vad gäller att mäta trombocytaktivering i samband med eller direkt efter fysisk aktivitet. Man har kunnat visa att intensiv fysisk aktivitet aktiverar trombocyter hos fysiskt inaktiva individer, men inte hos individer som är friska och regelbundet fysiskt aktiva. I denna studie har man använt monoklonala antikroppar riktade mot ytreceptorer på trombocyterna (3). Fynden kan möjligen förklaras av ett högre katekolaminpåslag i samband med fysisk aktivitet hos vanligtvis fysiskt inaktiva individer, jämfört med vad som ses hos regelbundet fysiskt aktiva. Trots att hård fysisk träning ökar trombocytadhesivitet och aggregabilitet hos fysiskt inaktiva liksom fysiskt aktiva unga friska människor har måttligt hård fysisk aktivitet motsvarande c:a 50-55% av maximal syreupptagningsförmåga uppenbarligen en hämmande effekt åtminstone hos fysiskt inaktiva individer (4).

Till skillnad från rapporter gällande akuta effekter av fysisk aktivitet finns det endast sparsamma data rörande regelbunden fysisk aktivitet, dvs

mera långvarig träning och dess effekter på trombocytfunktion (tabell 1). I metodologiskt väl genomförda studier har Wang och medarbetare visat att regelbunden fysisk träning av moderat, dvs måttlig intensitet minskar trombocytadhesiviteten och aggregation hos unga friska män och kvinnor, både i vila samt direkt efter hård fysisk träning. Ett annat viktigt fynd var att detta var reversibelt efter en period av fysisk inaktivitet, dvs de återgick till ursprungsnivåer före träning (5,6). Hos överviktiga medelålders män med mild hypertoni har låg till måttlig fysisk aktivitet visats kunna minska trombocyttaggregation (7).

I en tidigare studie rapporterades en prostacyclin-höjande effekt av regelbunden fysisk aktivitet hos friska medelålders män (8). Nyligen visade en annan studie att endotelfunktionen hos patienter med koronarsjukdom förbättrades efter ett program med förhållandevis intensiv fysisk träning (9). Både dessa fynd har betydelse för trombocytfunktionen. Mot bakgrund av ovan nämnda studier är det uppenbart att regelbunden fysisk aktivitet av låg till måttlig intensitet har en hämmande effekt på trombocytadhesiviteten och aggregation.

Fibrinogen

Fibrinogen stimulerar till trombocyttaggregation, spelar en central roll i den finala fasen av koagulationskaskaden och är dessutom en viktig determinant för blodets viskositet. Förhöjda fibrinogennivåer har i upprepade studier, framför allt under 1980-talet, rapporterats vara en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom samt för mortalitet. Emellertid är fibrinogen ett akutfasprotein och det finns inga data, som visar att sjunkande fibrinogennivåer skulle kunna reducera risken för kardiovaskulär sjukdom. Det kan också vara så att förhöjda plasmafibrinogennivåer snarare reflekterar ett inflammatoriskt tillstånd och kanske därför snarare borde betraktas som en riskmarkör än en riskfaktor. Flera epidemiologiska studier har visat ett omvänt samband mellan fibrinogennivåer och fysisk aktivitet, men mekanismerna bakom detta samband är okända. Möjligheterna att reducera plasmafibrinogennivåer med farmakologiska medel är begränsad och därför har effekter av regelbunden fysisk aktivitet på

fibrinogen fått allt mer uppmärksamhet. Den intraindividuell variabiliteten är hög vad gäller fibrinogen och därför krävs upprepade provtagningar och tillräckligt stora undersökta populationer för att kunna dra några slutsatser rörande effekter av olika typer av intervention på plasmafibrinogen (10). Till dags dato finns 10 kontrollerade randomiserade kliniska studier publicerade (tabell 1). En studie rapporterade sjunkande fibrinogennivåer, en studie stigande fibrinogennivåer och övriga studier visade ingen effekt på plasmafibrinogen av fysisk aktivitet. En studie på by-pass-opererade patienter visade att måttlig till hård intensiv fysisk träning kunde minska fibrinogennivåerna (11). Det verkar emellertid som om hård fysisk träning hos äldre individer, t o m kan öka fibrinogennivåerna (12). Detta skulle kunna förklaras av en ökad oxidativ stress, små skador i muskulaturen samt en inflammatorisk reaktion. Mot bakgrund av dessa publikationer kan man dra slutsatsen att fysisk aktivitet inte signifikant påverkar fibrinogennivåerna. Detta har utförligare diskuterats i en tidigare översiktsartikel (13).

Fibrinolys

Förhöjda plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) aktivitet är ett vanligt fynd hos överviktiga, diabetiker samt hos individer med det metabola syndromet och ökar risken för kardiovaskulär sjukdom. Rökning ökar också PAI-1-nivåerna (14). Dessutom är förekomst av 4G allelen i 4G/5G polymorfin i PAI-1 promotorgen associerat med förhöjda PAI-1-nivåer och en ökad kardiovaskulär risk (15). Det akuta svaret av fysisk aktivitet i det fibrinolytiska systemet har studerats i flera tvärsnittsstudier, där man oftast jämfört fysiskt aktiva med fysiskt inaktiva eller studerat idrottsmän före och efter hård fysisk aktivitet. Konklusionen av dessa studier har varit att fysisk aktivitet akut stimulerar den fibrinolytiska aktiviteten för att balansera den ökade blodkoagulationen. Tissue-plasminogen activator (t-PA) och PAI-1 är två fibrinolytiska komponenter som kan mätas specifikt. Måttligt intensiv fysisk aktivitet ökar akut t-PA-aktiviteten och framför allt ses detta efter hårt eller maximalt arbete (16,17). Å andra sidan förefaller PAI-1-aktiviteten förbli oförändrad efter måttlig fysisk

Table 1. Kontrollerade randomiserade studier avseende effekter av fysisk aktivitet på trombocyt-funktion, plasmafibrinogen och fibrinolys.

INTENSITET/ DURATION (referens)	INDIVIDER (ålder år)	EFFEKTER
Trombocytfunktion		
Måttlig/ 2 månader (8)	60 män (32-44).	Serum prostacyclinökning.
Måttlig/ 3 månader (7)	59 män (35-49), överviktiga.	Minskad aggregation.
Måttlig/ 2 månader (5)	23 män (20-22).	Minskad aggregation.
Måttlig/ 2 månader (6)	16 kvinnor (20-25).	Minskad aggregation.
Fibrinogen		
Måttlig/ 6 månader (25)	119 män (51-53).	Ingen effekt.
Måttlig/ 3 månader (26)	119 män och kvinnor.	Ingen effekt.
Måttlig/ 3 år (27)	125 män (53-63).	Ingen effekt.
Måttlig till hård /		
6 månader (11)	55 män (32-70), efter bypass kirurgi.	Minskade.
Hård/ 12 månader (28)	219 män och kvinnor (40).	Ingen effekt.
Hård/ 3 månader (1)	25 män och kvinnor (32-33).	Ingen effekt.
Hård/ 3 månader (29)	121 kvinnor (54+3), överviktiga.	Ingen effekt.
Hård/ 12 månader (30)	82 män och kvinnor (66-69), claudicatio patienter.	Ingen effekt.
Hård/ 3 månader (31)	39 män (20-30).	Ingen effekt.
Hård/ 6 månader (12)	144 män och kvinnor (60-80).	Ökade.
Fibrinolys		
Måttlig/ 6 månader (25)	119 män (51-53).	Ingen effekt.
Måttlig/ 3 år (19)	136 män (53-63).	PAI-1 minskade hos 4G4G män.
Hård/ 12 månader (28)	219 män och kvinnor (40).	Ingen effekt.
Hård/ 3 månader (29)	121 kvinnor (54+3), överviktiga.	Ingen effekt.
Hård/ 3 månader (31)	39 män (20-30).	Ingen effekt.
Hård/ 6 månader (12)	44 män och kvinnor (60-80).	PAI-1 minskade och t-PA ökade.

Kuopio University Hospital, Kuopio, FINLAND

Karolinska Hospital, Stockholm, SWEDEN

aktivitet, men minskar efter intensivt eller maximalt arbete (16,17). Förhöjda plasma-adrenalin-nivåer under fysiskt arbete stimulerar t-PA och leder därmed till en sänkning av PAI-1 aktiviteten (18). Effekten av regelbunden fysisk aktivitet på fibrinolysen har studerats i sex kontrollerade randomiserade studier (tabell I). Med undantag för en studie där interventionen utgjordes av hård fysisk träning har t-PA och PAI-1-aktiviteten varit oförändrade. Emellertid har låg till måttlig fysisk aktivitet under 3 år hos män, som är homozygota för 4G allelen visat sig kunna sänka PAI-1-nivåerna (19).

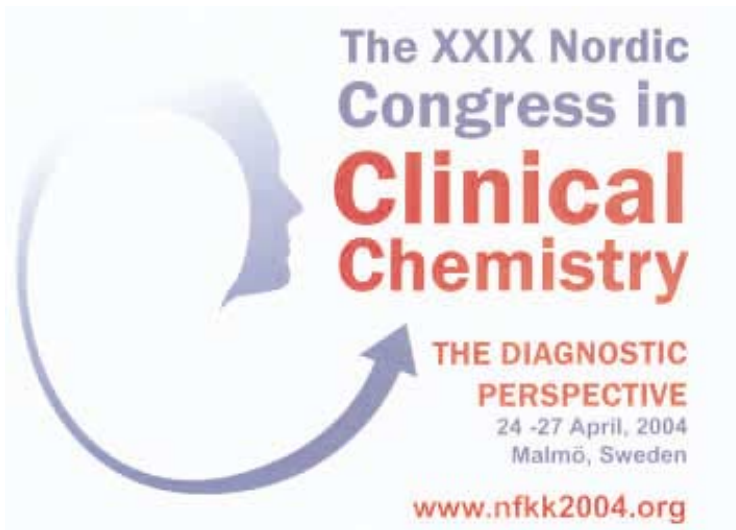
Förekomsten av en stor mängd visceralt fett kan leda till ett ökat PAI-1 utsläpp (20) och bukfetma är därför starkt kopplad till trombogenes. Insulin (21) samt två cytokiner, tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa) och transforming growth factor-beta (TGF-beta) inducerar expression av PAI-1 genen i fettväv och kan hos överviktiga individer bidra till en ökad PAI-1 produktion (21,22). Hård fysisk träning hos unga idrottare ökade akut serum-nivåerna av TNF-alfa. Däremot visade sig regelbunden fysisk aktivitet sänka TNF-alfa nivåerna hos överviktiga kvinnor med nedsatt glukostolerans, vilket möjligen kan bidra till en ökad insulinkänslighet (24). En ytterligare positiv effekt av regelbunden fysisk aktivitet på trombogenesen kan möjligen vara att fysisk aktivitet genom den ökade energiförbrukningen förebygger obesitas.

Konklusion

Kunskaperna om effekter av regelbunden fysisk aktivitet på hemostasen är begränsade pga metodologiska brister i många studier. Måttligt hård fysisk aktivitet minskar trombocyt-aggregationen och kan därför möjligen reducera risken för tromboser. Studier visar att denna effekt både vad gäller trombocytfunktion samt t-PA-nivåer är kortvarig och understryker betydelsen av regelbunden fysisk aktivitet. Vilken nivå av fysisk aktivitet som är tillräcklig och säker för att uppnå dessa effekter, liksom dosresponsförhållanden, är fortfarande en öppen fråga, som behöver studeras ytterligare i framtida kontrollerade randomiserade studier. Man måste i sådana studier fästa stor vikt vid de metodologiska aspekterna för att undvika felaktiga slutsatser.

Referenser

3. Kestin AS, Ellis PA, Barnard MR, Errichetti A, Rosner BA, Michelson AD. Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity. *Circulation* 1993; 88: 1502-1511.
6. Wang JS, Jen CJ, Chen HI. Effects of chronic exercise and deconditioning on platelet function in women. *J Appl Physiol* 1997; 83: 2080-2085.
7. Rauramaa R, Salonen JT, Seppänen K, Salonen R, Venäläinen JM, Ihanainen M, Rissanen V. Inhibition of platelet aggregability by moderate-intensity physical exercise: a randomized clinical trial in overweight men. *Circulation* 1986; 74: 939-944.
9. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 454-460.
11. Wosornu D, Allardyce W, Ballantyne D, Tansey P. Influence of power and aerobic exercise training on haemostatic factors after coronary artery surgery. *Br Heart J* 1992; 68: 181-186.
12. Schuit AJ, Schouten EG, Kluft C, de Maat M, Menheere PP, Kok FJ. Effect of strenuous exercise on fibrinogen and fibrinolysis in healthy elderly men and women. *Thromb Haemost* 1997; 78: 845-851.
13. Rauramaa R, Li G, Väisänen SB. Dose-response and coagulation and hemostatic factors. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S516-S520.
14. Näslund GK, Fredrikson M, Hellenius ML, de Faire U. Effect of diet and physical exercise intervention programmes on coronary heart disease risk in smoking and non-smoking men in Sweden. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50: 131-136.
19. Väisänen SB, Humphries SE, Luong LA, Penttilä I, Bouchard C, Rauramaa R. Regular exercise, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity and the 4G/5G promoter polymorphism in the PAI-1 gene. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1117-1120.
27. Rauramaa R, Väisänen S, Kuhanen R, Penttilä IM, Bouchard C. The RsaI polymorphism in the alpha-fibrinogen gene and response of plasma fibrinogen to physical training. A randomised clinical trial in men. *Thromb Haemost* 2000; 83: 803-806.



Ordet är fritt på nordiska kongressen 2004!

Plötsligt står 2004 nästan för dörren. Det känns inte minst för oss som planerar nordiska kongressen 24-24 april. Med SFKK som värd är det Sveriges tur att ordna mötet. Temat är "Det diagnostiska perspektivet". Programkommittén har träffat många gånger nu och ett grundläggande program är klart. Sessionerna skall utgå från diagnostiska utmaningar. Hur skall jag utreda min demente patient?

Hur kan jag med mitt kunnande förstå nya sjukdomar som utbrändhet? Hur skall jag utreda min invandrade patient? Och det infertila paret?

Tanken är att börja med att presentera problemet och sen låta några av oss från labmedicin presentera det senaste av diagnostiken. Utmaningen först, och sen lösningen!

Ordet blir fritt på Diagnostiskt forum

Det blir sessioner, något kortare än brukligt, men också en nyhet som innebär en inbjudan till alla kollegor. Under drygt tre timmar varje dag kommer det att finnas ett Diagnostiskt forum. Här finns det plats för besök på utställningen (mer än 2000 kvm), lunch mellan montrar och posters, kollegialt mingel, företagsseminarier mm. Men också ett antal lediga lokaler för fria initiativ. Det är helt enkelt möjligt att anmäla ett ämne som intresserar. Hålla ett föredrag, själv eller med kollega, under 30 – 45 minuter, bjuda in till diskussion, debatt, kontrovers, ifrågasättande. Lokalerna kommer att rymma en mindre samling deltagare. Det skall inte vara så högtidligt.

Låter det spännande? Har du något du vill lyfta fram? Sitt inte blygt och vänta på en inbjudan!
Kontakta programkommittén i stället. Bli din egen kongressarrangör.

För att stimulera initiativen är det gratis registrering för dem som ordnar en session på Diagnostiskt forum. För att kunna sammanställa programmet skall förslagen vara oss till handa senast 1 maj!

Per Simonsson
Ordförande
Nordiska kongressen i klinisk kemi 2004
(per.simonsson@klkemi.mas.lu.se)

Svenska nationella referensintervall för kreatininrelaterade urinproteiner

REKOMMENDATION FRÅN EQUALIS EXPERTGRUPP FÖR PROTEINANALYSER

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

För bedömning och behandling av flera vanliga sjukdomar t ex ateroskleros, hypertoni och diabetes är bestämning av albuminuri grad av stor betydelse. Olika enheter användes för att kvantitera låggradig hyperalbuminuri t ex mg per dygns mängd urin, mg per liter urin (morgon- eller stickprov), mg per mmol kreatinin (morgon- eller stickprov), och kvoten mellan albumin- och kreatinin-clearance. Även om många anser mg albumin per dygns mängd urin vara den kliniskt mest relevanta enheten användes av praktiska skäl ofta enheten mg albumin per liter urin (stickprov). Denna enhet påverkas starkt av patientens diures och varierar därför med denna såväl som med patientens grundsjukdom. Under de senaste åren har främst diabetologer i ökande omfattning efterfrågat kreatininrelaterat urinalbumin. Det finns idag också internationella guidelines för diabetesvård där man anger riktvärden för kreatininrelaterat urinalbumin. Analysen är en av

de som rekommenderas i ett nyligen utkommet "position statement on diabetic nephropathy" från American Diabetes Association publicerat i Diabetes Care (2002 25: 90-93). Urinutsöndringen av albumin, mätt som mg/mmol kreatinin, är alltid korrelerad till såväl insjuknande i kardiovaskulär sjukdom som död. Sambandet gäller inte bara för abnormt hög albuminutsöndring utan också för den albuminutsöndring som föreligger hos helt friska med början redan vid värdet 0,22 mg/mmol kreatinin (1). Oberoende av vilket värde man väljer som referens-/beslutsvärde, kommer alltså personer med albuminutsöndring över värdet, att löpa större risk att insjukna än personer vars albuminutsöndring är lägre än det valda värdet. När man skall fastställa ett referens-/beslutsvärde måste man därför först bestämma sig för i vilket sammanhang värdet skall användas. En vanligt förekommande situation är att man vill utesluta njursjukdom hos

Övre gränsvärden för urinaltern av albumin hos friska vuxna kvinnor och män (mg/mmol kreatinin = g/mol kreatinin)

Morgonurin	Annat stickprov*
Kvinnor & Män	Kvinnor & Män
3,0	5,0

* *Taget under dagen, oftast som s.k. "second morning sample"*
Värden från referens 2 och 3.

I likhet med urinalbumin så har även referensintervall beräknats för IgG och Protein HC

	Morgonurin	Annat stickprov*
	Kvinnor & Män	Kvinnor & Män
IgG	0,7	1,0
Protein HC	0,5	0,7
(alfa1-mikroglobulin)		

Expertgruppen rekommenderar att gränsvärdet för morgonurin införs som gemensamt referensintervall för ovanstående kreatininrelaterade proteiner i Sverige.

uppegående subjektivt friske personer, som besøker en vårdcentral og ibland har med sig korrekt insamlad morgonurin. För denna situation finns relativt tillförlitliga referens/beslutsvärden uttryckta som mg/mmol kreatinin ej endast för albumin utan också för andra specifika proteiner. De referensområden, som Equalis expertgrupp i samråd med professor Christian Berne, ordförande i Svensk Förening för Diabetologi rekommenderar, är hämtade från en population av vuxna friska uppegående personer, som lämnat stickprov av såväl morgonurin som urin kastad under förmiddagstid (2,3). Värdena visar acceptabel överensstämmelse med andra i litteraturen angivna motsvarande värden.

Referenser

- 1 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* (2001) 286: 421-426.
- 2 Tencer J, Thysell H, Grubb A: Analysis of proteinuria: reference limits for urine excretion of albumin, protein HC, immunoglobulin G, k- and l-immunoreactivity, orosomucoid and a1-antitrypsin. (1996) *Scand J Clin Lab Invest* 56: 691-700.
- 3 Kouri T, Fogazzi G, Gant H, Hallander H, Hofmann W, Guder WG, editors. *European Urinalysis Guidelines*. *Scand J Clin Lab Invest* (2001) 60; Suppl 231.

Debatt

Ansvarlig: Tor-Arne Hagve (tor-arne.hagve@rikshospitalet.no)

Akkreditering av hematologiske celletellinger

Sissel Strand (sstrand@furst.no)

Først Medisinsk Laboratorium, Søren Bullsvei 25, 1051 Oslo

Differensialtelling av leukocytter er kanskje en større medisinsk faglig utfordring enn mange av de rent tekniske analysemetodene. Tellingene gjøres både maskinelt og manuelt, to helt forskjellige metoder. Manuelt gis det i tillegg til de rene tellingene vurdering av cellyper, modningsgrad og tilstand i forhold til alder (holdbarhet) og dette stiller spesielle krav til personalets kompetanse. Dette, og ikke minst det forhold at det er vanskelig å finne sporbare kalibratorer og kontroller gjør det mer komplisert å akkreditere celletellinger enn vanlige klinisk kjemiske analyser.

Vi tror det er viktig at fagmiljøet engasjerer seg for å gi føringer i forhold til hva som er god og riktig kvalitetssikring av celletellinger, både automatisert og manuelt, og hva som skal til for å oppfylle akkrediteringskravene.

Noen forhold må avklares:

- Akkreditering av maskinell og manuell metode hver for seg eller sammen.
- Sporbarhet for begge metoder.
- Bruk av kommersielt materiale kontra pasientblod som kontrollmateriale ved maskinell differensialtelling.
- Intern kontroll til manuell differensialtelling.
- Kvalitetskriterier ved manuelle tellinger (antall utstryk, celler og personer pr. pasient).
- Hvordan forholder man seg til instrumentenes meldinger og flagging, samt patologi
- Kompetanse hos personalet.
- Problemstillinger ved usikker klassifisering av celler

Hvilken erfaringer og hvilke tanker har man i Norden til akkreditering av celletellinger?

Bog anmeldelse

Ansvarlig: Ingunn Thorsteinsdottir (ingunnth@rsp.is)

Klinisk molekylærbiologi – fra gen til patient

Finn Cilius Nielsen, Munksgaard, Danmark 2002. ISBN 87-628-0193-7 216 sider. Pris Dkr. 248

Molekylærbiologi har i det halve århundrede der er gået siden opdagelsen af DNA's struktur langt overvejende været forbundet med intensiv basal forskning af et uhyre stort omfang. Anvendelsen af molekylærbiologisk viden har kun i begrænset omfang ramt den medicinske hverdag. Med titlen "Klinisk molekylærbiologi – fra gen til patient" understreger Finn Cilius Nielsen, at tiden nu er kommet til et medicinsk paradigmeskift. Kort sagt at sygdomsopfattelser, forståelse, udredning og behandling afgørende rykker fra det grundlag medicinen har hvilet på siden 1800-tallet.

Lykkes det forfatteren at overbevise læseren om sin påstand i den ca. 200 sider store bog? Det synes jeg. Først og fremmest fordi bogen er skrevet med en suveræn oversigt over området fra det basale til det anvendelsesorienterede, fordi forfatteren utvivlsomt personligt er dybt engageret i alle disse områder og endelig fordi den er skrevet i et sprog og med en lethed, som gør den til en fornøjelse at læse.

Overordnet er bogen delt i et afsnit om baggrunden for klinisk molekylærbiologi og en anden del om klinisk molekylærbiologi i klinisk praksis. Baggrundsdelens omdrejningsakse går ud fra det centrale dogme til det postgenomiske regulationsniveau. Dette kobles naturligt op til en moderne cellebiologisk del, som også i sin natur er molekylær. For den læser, der ikke har disse begreber indarbejdet fra sin grunduddannelse er det muligt at få et opdateret, samlet billede af vores nuværende viden om molekylær- og cellebiologi. Første del afsluttes med en kortfattet gennemgang af grundlaget for forståelse af arvegang og af mutationers karakter. Endvidere rummer afsnittet en opdateret gennemgang af den teknologiske udvikling, som er grundlaget for de analysemetoder, der i dag med stor hast dukker op i laboratorierne.

Anden del af bogen, ca. 100 sider, har titlen Klinisk molekylærbiologi. Afsnittet er delt i en række afsnit der alle tager afsæt i konkrete kliniske tilstande: hæmoglobinsygdomme, neurodegenerative sygdomme, onkologiske sygdomme, multifactorielle sygdomme og hæmo-

kromatose. Hvert af afsnittene giver et opdateret billede af aktuel molekylærbiologisk viden om baggrunden for sygdommene; men hovedformålet er at beskrive, hvorledes denne viden anvendes i klinisk praksis. Det er vel netop på dette sted, at det varslede paradigmeskift skal til prøve. Sætter man fremstillingen ind i rammerne for evidensbaseret medicin og dennes principper for stratificering af evidens, vil læseren nok blive skuffet. Men det er da heller ikke forfatterens formål. Hans hovedbudskab er at fortolkning af de molekylærbiologiske fund i en klinisk sammenhæng bør hvile på et indgående kendskab til molekylære processer som grundlæggende klassifikation af den fænotypiske præsentation. Kort sagt; fremtidens laboratoriemedicin skal efter forfatterens mening først og fremmest præges af et dybtgående kendskab til molekylærbiologiske processer, som baggrund for sygdomsårsag og præsentation. Et spændende og udfordrende synspunkt.

I det afsluttende kapitel om etik og perspektiver samler forfatteren kortfattet en række af de debatpunkter som i øjeblikket præger diskussionen for og imod anvendelse af den molekylærbiologiske viden.

Bogen skæmmes af en række faktuelle fejl som utvivlsomt vil blive rettet i en kommende udgave.

Bogen kan læses på to måder: som en opdateret redegørelse på højt fagligt niveau af aktuel viden om molekylærbiologi i et klinisk perspektiv. Men den kan også læses som den vision forfatteren står for – et paradigmeskift i medicinen – og med mange indskudte sætninger og synspunkter på holdninger og debatindlæg, som netop i disse år i den grad præger molekylærbiologiens placering i medicinen. Bogen kunne ikke være skrevet i denne form for 5 år siden – med sådan hast dukker ny viden op. Derfor vil den helt sikkert heller ikke se således ud om 5 år...

Få den læst i løbet af vinteren.

Mogens Hørder

A NOVEL APP FOR THE MANAGEMENT OF HEART FAILURE

Heart failure facts

- Correct diagnosis, classification and treatment of patients difficult
- High morbidity and lethality
- Increasing prevalence
- Most frequent cause of hospitalisation in the elderly

Medical needs

- Objective and reliable identification of patients with ventricular dysfunction
- Assessment of patient's prognosis
- Monitoring of therapy to optimise treatment

The solution

- Elecsys proBNP
blood test for
- Fast and reliable
proBNP in
- Fully compatible
in clinical
- Helps to evaluate
dysfunction
- Helps to initiate
further care
- May help optimise
therapy

Elecsys proBNP detects
B-type natriuretic peptide
the ventricle in response
levels are associated with
ventricular dysfunction
for heart failure.

www.roche.com



Diagnostics

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

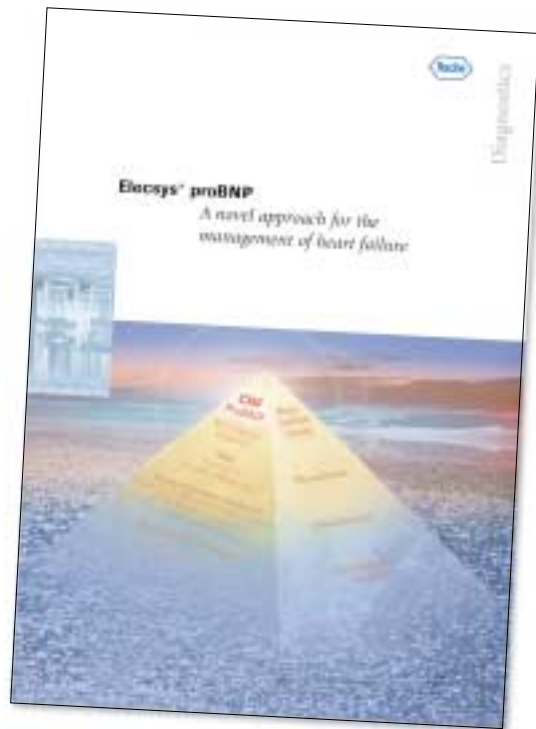
Roche a/s, Diagnostics
Industriholmen 59
DK-2650 Hvidovre
tel +45 3639 9954
fax +45 3639 9861

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

ROACH NAGEMENT ILURE

BNP: A fully automated objective
or heart failure
reliable quantification of NT-
in serum and plasma
compatible with the routine work-flow
laboratories
exclude patients without cardiac
on
identify patients that require
cardiac assessment
to improve heart failure

ects the N-terminal fragment of the prohormone
peptide (NT-proBNP). It is released mainly from
onse to myocardial stretch. Elevated NT-proBNP
with decreased cardiac function (usually left
). Thus, it can be used as biochemical markers



diagnostics
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

Viskoelastiska egenskaper hos blodkoagel – en ny möjlighet för laboratediagnostik inom hemostasområdet.

Kenny M Hansson (kenny.m.hansson@astrazeneca.com)
Innovative Pharmacology, AstraZeneca R&D Mölndal, Sverige

Mats Rånby (ghi@algonet.se)
Global Hemostasis Institute MGRAB, Linköping, Sverige

Bakgrund

Blodkoagulation och koagellens är fysiologiska processer som studerats sedan antiken. Processerna är iögonfallande och innebär dramatiska förändringar i flytegenskaper, det vill säga reologiska egenskaper (reo är grekiska för flyta). Vid koagulationen förändras blodet från en något trögflytande vätska till en gel. Processen äger rum utan märkbar värmeutveckling eller uppenbar förändring av vattenhalt eller övrig sammansättning. Nu vet vi, att de reologiska förändringarna sammanhänger med bildandet av fibrin som är ett starkt förgrenat proteinnätverk av tunna trådar som genomkorsar hela blodvolymen i alla riktningar. Under fibrinolysen återgår blodkoaglet till en vätska genom att fibrinnätverket bryts ned till lösliga fragment. Blodets halt av fibrinogen som polymeriseras till fibrin är endast 1 till 2 g/L (1 till 2 promille), men orsakar alltså dramatiska reologiska effekter. Vid koagulation och fibrinolys genomlöper blodet respektive blodkoaglet var sin dramatisk resa genom ett kontinuum av reologiska tillstånd. Dessa kan närmare karaktäriseras endast genom reologiska mätningar. Det betyder mätning av de krafter som åstadkommer en viss formförändring under en viss tid. Reologi är alltså att bestämma kraft per ytenhet samt formförändring eller deformation. Den engelskspråkiga faktilitteraturens "stress" och "strain". Om deformationen och deformationshastigheten är lika, är de krafter per ytenhet, som krävs för att deformera en volym blodkoagel mycket större än för en volym blod. Blodkoaglet är alltså mycket styvare än blod. Det kan röra sig om fyra tiopotenser. Förutom styvhet uppvisar blod och blodkoagel en annan påtaglig reologisk skillnad. Det gäller förhållandet mellan viskositet och elasticitet. Hos blod är viskositeten betydligt större än elasticiteten, hos blodkoagel är det tvärt om. Vid reologiska

mätningar är det viktigt att förstå, att deformationen i sig kan påverka de egenskaper man vill mäta. Vid stor deformation förändras, stärks eller försvagas, oftast det senare, de fjärrordnade strukturer som orsakar elasticitet. Exempel på elasticitetsskapande strukturer är 'myntullar' av blodkroppar samt fibrintrådar. Redan nu börjar man ana, att reologiska mätningar inte är de enklaste. Speciellt besvärligt blir det om allt ska vara litet, deformationen, deformationshastigheten, provets styvhet och provmängden, t.ex. ett litet blodprov under betingelser som liknar blodflödet i en ven. Då blir de krafter som ska mätas minimala, vilket påminner om en annan av reologins lågor; svårigheten att konstruera näst intill friktionsfria förbindelser, lager, mellan rörliga instrumentdelar, så att de krafter som åtgår för att röra instrumentdelarna inte överröstar de krafter som skall mätas.

Med tanke på, att det är störningar i blodets reologiska omvandlingsprocesser som ofta är orsaken till hemostasrubbingar, blödningar och blodproppar, förefaller det följdriktigt att basera diagnostiska analyser på reologiska observationer. Så var det också till en början; de gamla grekerna petade naturligtvis på det blod och koagel som de betraktade. Senare kom viljan att kvantifiera och med den behovet av teori och instrument. I Newtons Principa Mathematica från 1687 upplyses det om att flytegenskaper handlar om mekanik, vätskemekanik, och att vätskemotstånd är proportionellt mot formförändringshastighet. Fortsatt teoribildning och instrumentutveckling kom dock igång först under 1800-talet med arbeten av Navier, Stokes, Poiseuille, Couette med flera. Beträffande hemostasreologi var Harterts thromboelastograf (TEG) från 1948 en milstolpe. I sina grunddrag är TEG alltjämt i praktiskt bruk med etablerad klinisk användning i intensivmedicinen.

Men, som det skrivs (9) är TEG ett reologiskt instrument med uppenbara tillkortakommanden; mäter endast elasticitet, är påtagligt olinjär och arbetar med koagelförstörande hög deformation. Dock är TEG det enda rimliga reologiska instrument som funnit en plats i kliniska sammanhang. Efter TEG har det varit tyst, utvecklingen bröts, och optiska metoder kom att spela en allt mer framträdande roll. Huvudskälet till teknikskiftet var att de optiska metoderna lämpade sig bättre för automatisering och miniatyrisering, och med engångskoppar och små provmängder blev de mycket attraktiva. Speciellt som reologiska metoder inte tycktes erbjuda några avgörande diagnostiska fördelar. Det faktum att optiken kräver genomsiktighet och därmed plasma avskräckte inte, eftersom koagulations- och lysprocesserna tycktes vara förlagda huvudsakligen i plasma. Även forskningen inom hemostasområdet kom att baseras på plasma och optik, varför möjliga diagnostiska fördelar med reologi aldrig kom att uppåtdagas. Teoriutvecklingen var också till reologins nackdel. Teori nödvändig för att beskriva blodets och koagulationens reologi kom först under mitten av 1900-talet. Den är påtagligt matematiskt krävande, och är alltså obekant inom större delen av vetenskapssamhället. Detta i skarp kontrast till optiken som redan i mitten av 1800-talet begåvades med kraftfull, generell, matematiskt vacker och nära nog fläckfri teori (Maxwells lagar), och därtill matematiskt enklare och mycket användbara specialfall (Lambert-Beers lag). Alla som studerar naturvetenskap blir exponerade för optisk teori, nästan ingen blir exponerad för reologisk.

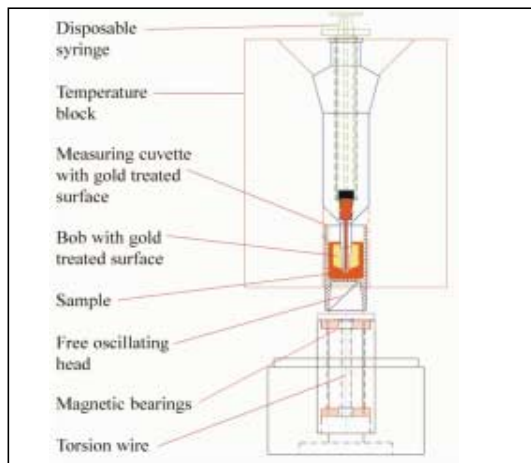
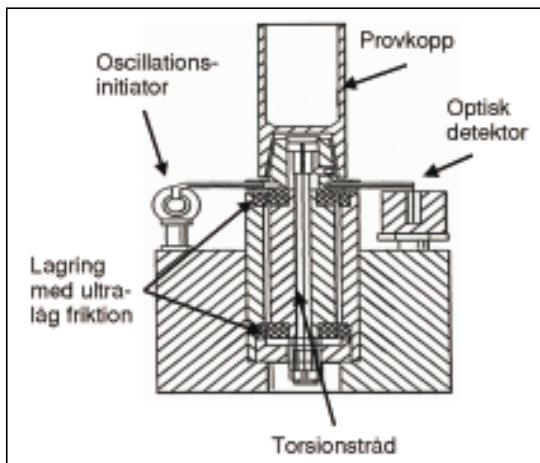
I denna skrift vill vi visa, att reologiska instrument och reologisk teoribildning nu nått en sådan nivå, att goda och begripliga reologiska analyser av blod och blodkoagulation kan göras till rimlig kostnad och arbetsinsats. Vidare påstår vi att reologiska analyser ger ny och viktig information som troligen kommer att leda till avgörande förbättringar av laboratediagnostik och behandling av cirkulationsrubbningar.

Fri oscillationsreometri

Den teknik vi beskriver är fri oscillationsreometri (FOR). I sin mer avancerade form baseras den på

pionjärinsatser och uppfinningar av professor Leif Bohlin (1, 2) och har, av oss och medarbetare, anpassats till hemostasanalyser. Vid FOR sätts en provkopp innehållande provet i fri oscillation varvid provets inverkan på oscillationens dämpning och frekvens bestäms. Ett instrument baserat på FOR som nyligen utvecklats speciellt för hemostasstudier är ReoRox4[®]. Varje mätenhet i ReoRox4[®] är en torsionspendel med en cylindrisk provkopp som svänger runt en central lodrät axel vars förlängning nedåt sammanfaller med en torsionsstråd (1). Provet diameter är 12 mm, oscillationsfrekvens och amplituden är cirka 10 Hz respektive 2 grader. Placeras kan, i mitten av provkoppen, ett mothåll, en bob, som är 6 mm i diameter varvid en 3 mm spalt bildas mellan kopp och bob. Vid varje mätning vrids axeln, som håller provkoppen, cirka 2 grader från sitt jämviktsläge, släpps fri och får oscillera fritt. Rörelsen registreras optiskt och medelvärden på frekvens och dämpning för 10 oscillationsperioder bestäms. Vid analys av ett förlopp upprepas mätningarna varje 2,5 sekund. Figur 1a visar en schematisk skiss över mätenhetens konstruktion. Temperaturen hos instrumentblocket regleras digitalt, och är ställd till 37°C vid alla här redovisade försök. När viskositeten är låg (<10 mPas) kommer endast ett relativt tunt skikt (<1 mm) av provet att svänga med och påverka oscillationen. Resten av provet är stillastående. Mätbetingelser med sådan kort penetration av oscillationsvågen kallas ytbelastning (surface load), och stöds av tillfredsställande teori (10 och referenser däri). Under koagulation, när provet har koagulerat, penetrerar oscillationsvågen genom hela spalten mellan kopp och bob. Mätbetingelserna kallas spaltbelastning (gap load) och god teori finns utarbetad (1). Under förhållanden där varken ytbelastning eller spaltbelastning gäller saknas god teori. Detta gäller ReoRox4[®] analyser med 3 mm spalt när koagelelasticiteten är mellan cirka 2 och 20 Pa. Vidare har ReoRox4[®] engångsmaterial av polyamid med eller utan tunt guldsikt. Det senare är för maximal vidhäftning av koaglet. Prov och reagens kan tillföras och avlägsnas med engångspruta, se Figur 1a och b.

Vid en ReoRox4[®] analys görs medelvärdesbildningar, reologiska beräkningar och ett flertal

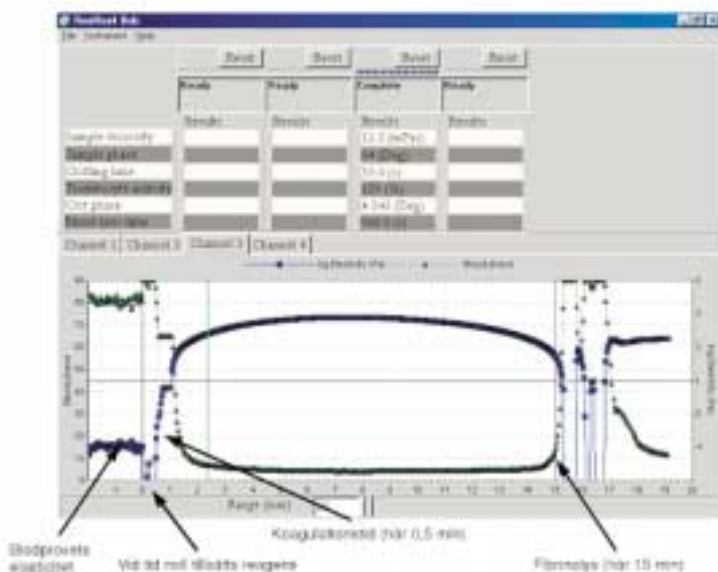


Figur 1: a) Schematisk genomskärningsskiss av mätenheten till FOR-instrumentet. I instrumentet finns totalt fyra identiska mätenheter.

b) Schematisk genomskärningsskiss av mätuppställning då fast mothåll används och provet laddas med engångsspruta uppifrån.

logiska beslut av en Windows baserad PC mjukvara, ReoRox4[®] körprogram. Resultat i tabell och graf visas i realtid på dataskärm, Figur 2. Sparad data visas och bearbetas med annan mjukvara. Körprogrammet visar elasticitet (logaritmisk skala) från 0.01 till 10.000 Pa och fasvinkel mellan noll och 90 grader. Fasvinkelbegreppet kan orsaka huvudbry, därför krävs en förklaring.

Det är ett sätt att uttrycka förhållandet mellan viskositet och elasticitet, i form av arctangens av kvoten mellan dessa. Om till exempel ett blodprov är 5 gånger mer visköst än elastiskt visas fasvinkel 80 grader ($\arctan 5$). Helt viskösa prov, som plasma, har fasvinkel 90 grader och helt elastiska, om de existerar, fasvinkel 0.

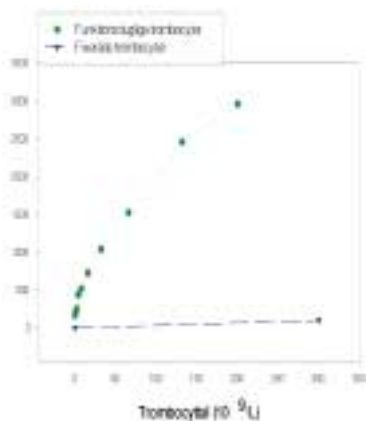


Figur 2: Exempel på en analys med FOR-instrumentet ReoRox4[®] där 1 mL blod först bringas att koagulera vid 33.6 sekunder efter en tromboplastintillsats och sedan lysas vid cirka 15 minuter eftersom tillsatsen också innehöll vävnadsplasminogenaktivator (tPA). Provets elasticitet, blå fyrkanter, ökar brant under koagulationen, när ett maximum på cirka 700 Pa ($\log 700 = 2,85$) vid cirka 8 minuter för att sedan minska under fibrinolysen. Fasvinkeln, gröna trianglar, minskar under koagulationen, när ett minimum och ökar igen när blodkoaglet lysas.

Exempel på tillämpningar

Fri oscillationsreometri med ReoRox4®, från Global Hemostasis Institute MGR AB, har använts vid ett flertal studier inom hemostasområdet. Bestämning av blodreologi, koagulationstid, koagelreologi och fibrinolytstid har utförts på blodprover från patienter med olika typer av hemostasrubbnings och på blodprover som modifierats med olika koagulationsaktivatorer, koagulationsfaktorhämmare, trombocythämmare och dito aktivatorer (3-8).

Elasticiteten hos ett blodkoagel är betydligt högre än hos ett plasmakoagel. Typiska maxvärden är 3000 Pa respektive 150 Pa. Den komponent i helblod som svarar för den dramatiska skillnaden är trombocyterna. Trombocyterna binder till fibrinnätverket via receptorer och spänner detsamma när cytoskelettet aktiveras. Hämmning av trombocyternas cytoskelett, med till exempel cytochalasin E, ger blodkoagel som liknar plasmakoagel (8). Detsamma gäller om trombocyterna är döda (fixerade), se Figur 3, eller om de med receptorhämmare, till exempel ReoPro®, har

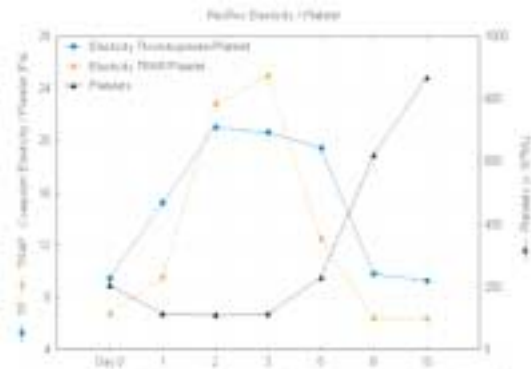


Figur 3: Maximal koagelelasticitetsmax som funktion av antalet trombocyter (funktionsdugliga-gröna fyrkanter, fixerade-blå trianglar) satta till trombocytfri plasma. Resultaten visar att trombocytfunktion krävs för elastogen aktivitet. Försök utförda i samarbete med docent Tomas Lindahl, docent Gösta Berlin, doktorand Sofia Ramstöm och doktorand Nahreen Tynngård vid Institutionen för biokemi och kirurgi, Universitetssjukhuset Linköping.

kopplats loss från fibrinnätverket. Resultaten antyder en användning av FOR-tekniken för studier av trombocyters kvalitet och funktionsduglighet, till exempel i koncentrat ämnade för infusion, i studier av trombocyternas roll i koagulationen och i övervakning av medicinering med trombocythämmare. Analyser av detta slag är bidragande till en pågående omvärdering av trombocyternas roll i hemostasen. Koagulationsförlopp och koagelstruktur hos patienter med svåra brännskador, med massivt trauma, med sepsis eller vid omfattande kirurgi är under utvärdering, med lovande preliminära resultat. Figur 4 visar en liten del av de resultat som genererats vid hemostasstudier av patienter som vårdas för svåra brännskador. En effekt är av uppenbart intresse. Det är aktiviteten per trombocyt (maximal koagelelasticitet dividerat med trombocytantal) som uppvisar ett mönster; ökning under dag 0 till 2, platå dag 2 till 3 med en återgång till ursprungsnivåer under dag 3 till 8. Trombocyternas hemostatiska aktivitet kan alltså variera och denna variation låter sig behändigt mätas. Detta kan få betydelse vid styrning av transfusionsterapi och terapi med trombocytaktiva substanser. Optimismen är stor inför utsikterna, att med hjälp av fullgoda reologiska analyser utarbeta bättre metoder för diagnos och behandling av hemostasrubbnings.

Sammanfattning och slutsatser

Behovet av en mer fullständig bild av hemostasprocesserna, och speciellt trombocyternas roll, samt viljan att öka globaliteten, d.v.s. omfattningen, i hemostatiska analyser har radikalt ökat de krav som ställs på mätmetoder. Att endast bestämma en koagulationstid, godtyckligt definierad, är otillfredsställande. Exempel på krav som ställs på fysiologiskt relevanta hemostatiska studier är; 1) mätning på blod utan preanalytisk behandling så som antikoagulation och neutralisation av densamma, 2) mätning under fysiologiska flödesbetingelser, 3) mätning av hemostatiska processer utlösta av fysiologiska aktivatorer i fysiologiska nivåer, 4) mätning i närvaro av kärlbäddsstrukturer, speciellt endotelceller, 5) mätning på system som uppvisar hela den hemostatiska komplexiteten; primär hemostas, sekundär hemostas och fibrinolys, 6) mätning som



Ingald Mörwald, TB, Falck Riddberg, Måla Flånby, Kerstin Gustafsson, Inga Fagander, Torsten Lindahl, Brännskadepatienten. Avdelningschef för Inre och Plastikkirurgi, Anestesiologi och Intensivvård och Kåres Korta Livsvårdshuset, Linköping, Sverige

Figur 4: Maximal koagelelasticitet beräknat per trombocyt för en brännskadepatient under en 10 dagars period efter ankomst till sjukhus. Elasticiteten har bestämts genom att koagulation initieras i blodprov med tromboplastin (blå linje) respektive trombinpeptid som aktiverar trombocytter via deras trombinreceptorer (orange linje). Den svarta linjen visar trombocyttalet bestämt med cellräknare.

speglar egenskaperna hos blod, blodkoagel och lysat samt de processer som leder mellan dem, och 7) mätning vid olika avstånd från en hemostatiskt aktiv yta. Med hjälp av moderna reologiska mätmetoder kan dessa krav till stor del uppfyllas varför metoderna tycks överlägsna traditionella optiska och mer primitiva mekaniska metoder. Krav 7 ovan kan tänkas uppfyllas genom mätningar med FOR vid olika frekvenser eller genom att kombinera FOR med ytaktiv optisk teknik så som ytplasmonresonans, SPR (7, 8). Reologiska mätmetoder gör nu därför sitt intåg i hemostasstudier, inte minst i sådana som syftar till bättre laboratoriediagnostik av hemostasrubbingar. Hemostasen är till sin natur ett reologiskt fenomen varför reologiska mätmetoder är det logiska valet när hemostasen skall studeras. Vad gäller den kliniska rutinverksamhet är det mest troligt, att förbättrade reologiska analyser inom hemostasområdet först kommer att utvecklas och användas inom intensivmedicinen där hemostatiska frågeställningar är vanliga och behovet av bättre hemostatisk information påtaglig.

Referenser

1. Bohlin L, Method for measuring rheological properties and rheometer for carrying out the method. International Patent Cooperation Treaty (PCT) patent WO 94/08222. 1994 14.04.
2. Bohlin L, Bearing device. International Patent Cooperation Treaty (PCT) patent WO 98/54475. 1998 03.12.
3. Rånby M, Gustafsson KM, Lindahl TL. Laboratory diagnosis of thrombophilia by endothelial cell modulated coagulation. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1999;10(4):173-179.
4. Ramström S, Rånby M, Lindahl TL. Whole blood coagulation is strongly dependent on platelet activation. *Thrombosis and Haemostasis* 2001;Supplement July (ISSN 0340-6245).
5. Ramström S, Rånby M, Lindahl TL. The role of platelets in blood coagulation - Effects of platelet agonists and GPIIb/IIIa inhibitors studied by free oscillation rheometry. *Thrombosis Research* 2002;105(2):165-172.
6. Ungerstedt JS, Kallner A, Blomback M. Measurement of blood and plasma coagulation time using free oscillating rheometry. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2002;62(2):135-140.
7. Hansson KM, Tengvall P, Lundström I, Rånby M, Lindahl TL. Surface plasmon resonance and sample oscillating rheometry in combination: A useful approach for studies on haemostasis and interactions between whole blood and artificial surfaces. *Biosensors and Bioelectronics* 2002;17(9):747-759.
8. Hansson KM, Tengvall P, Lundström I, Rånby M, Lindahl TL. Comparative studies with surface plasmon resonance and free oscillation rheometry on the inhibition of platelets with cytochalasin E and monoclonal antibodies towards GPIIb/IIIa. *Biosensors and Bioelectronics* 2002;17(9):761-771.
9. Burghardt WR, Goldstick TK, Leneschmidt J and Kempa K. Nonlinear viscoelasticity and the Thromboelastograph: 1. Studies on bovine plasma clots. *Biorheology* 1995; 32(6):621-630.
10. Kleinman RN. Analysis of the oscillating-cup viscometer for measurement of viscoelastic properties. *Physical Review* 1987; 35(1):261-275.

Uppföljning: INR i Sverige

Förbättrad samstämmighet efter nya kalibreringsrutiner och övergång till INR

Andreas Hillarp¹, Nils Egberg², Inger Fagerberg³, Tomas L. Lindahl³, Lennart Stigendal⁴, Gunnar Nordin⁵

¹Klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö, ²Avdelningen för Klinisk kemi, Karolinska sjukhuset, Stockholm, ³Laboratoriemedicin Östergötland, Universitetssjukhuset, Linköping, ⁴Medicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, ⁵EQUALIS AB, Uppsala.

Bakgrund

Under 1999 skedde en samordnad övergång i Sverige, från att uttrycka resultat av protrombin-komplexmätning (PK) i procent till att uttrycka resultaten som en kvot, INR. Inför övergången togs ett helt nytt koncept för kalibrering av metoden fram vilket innebar att befintliga PK-metoder i Sverige kunde behållas. Övergången till INR innebar en anpassning till internationell praxis men det fanns stora förhoppningar att övergången även skulle medföra kvalitativa fördelar. Det praktiska arbetet med en samordnad övergång utfördes av en arbetsgrupp inom kvalitetssäkringsorganet EQUALIS, som nu ger en uppföljningsrapport drygt 2 år efter övergången.

P-Protrombin-komplexmätning

Trots hopp om nya och förbättrade antikoagulationsläkemedel håller antivitamin K-läkemedel (AK-läkemedel, oftast warfarin) ställningarna som främsta behandling för såväl primär som sekundär prevention mot tromboembolism. Det uppskattas att närmare en procent av den svenska befolkningen behandlas med AK-läkemedel.

För att styra behandlingen mäter man koagulationstiden med ett enkelt koagulationstest där citratplasma blandas med en koagulationsaktivator (vävnadstromboplastin och kalcium) varefter koagulationstiden registreras. I sitt enklaste utförande kallas testet ofta för protrombintidsbestämning (från engelskans "prothrombin time", PT) och introducerades redan 1935 av Armand Quick (1). Testet har också gått under benämningen Quicks PT. Testet modifierades senare i olika omgångar för att framför allt passa antikoagulationskontroll. Den Norske professorn i medicin Paul Owren lanserade 1949 protrombin-prokonvertin metoden (2,3) som har bildat mall för den metod som idag används i Skandinavien.

För att skilja vår metod från Quick-metoder kallas den för protrombinkomplexmätning och förkortas vanligen med PK. Både Quick-metoder och PK-metoder är beroende på aktiviteten av de vitamin K-beroende faktorerna II (protrombin), VII och X. Den principiella skillnaden mellan Quicks PT och Owren/PK-metoder är att Quick-metoder även är känslig för koncentrationen av faktor V och fibrinogen. Owrens modifikation innebär att provet späds i citratbuffert och att reagenaset även innehåller adsorberad bovin plasma som saknar de vitamin K-beroende faktorerna men tillför faktor V och fibrinogen. Detta gör att Owren/PK-metoder blir specifik för faktorerna II, VII och X och okänslig för andra komponenter i plasma. Generellt sett är Quick-metoderna mycket beroende av reagenstyp och instrumentering. Efter som Quicks PT även är känslig för koagulationsfaktor V, som är ett labilt protein med kort hållbarhet i citratplasma, så blir Quick-metoderna mindre robusta jämfört med vår PK-metod. En annan viktig skillnad mellan Quick-metoder och Owren/PK-metoder är att de senare går att standardisera med poolad normalplasma och att resultatet, dvs. koagulationstiden för provet, kan ges som förhållandet till normal koagulationstid. Definitionsmässigt har en korrekt beredd normalpool en koagulationstid som svarar mot en aktivitet av 100%.

Kontroll av behandlingsintensiteten med AK-läkemedel är testets största användningsområde men det används även inom leverdiagnostiken och som ett screeningstest för att upptäcka koagulationsrubbningar. Uppskattningsvis utförs mer än 2 miljoner tester årligen enbart på de svenska sjukhuslaboratorierna, primärvården undantagen.

INR-begreppet

Användare av Quicks PT insåg tidigt att överens-

stämelsen var dålig mellan olika laboratorier. För att råda bot på detta så startades ett internationellt samarbete med syfte att standardisera metoden. Arbetet resulterade i en rekommendation från WHO 1983 att resultatet bör ges som en normaliserad kvot, INR (4). Enligt definitionen så representerar INR förhållandet mellan ett patientprov's koagulationstid och koagulationstiden för en normal plasma mätt med ett referensreagens som WHO tagit fram. Eftersom det inte är möjligt för alla att använda det primära referensreagenset så har sekundära reagens tagits fram som är kalibrerade mot det primära WHO-reagenset. För att förhållandet skall bli lika, oavsett vilket reagens som används på laboratoriet, har reagenserna försetts med en korrektionsfaktor som man justerar sin framtagna kvot med. Korrektionsfaktorn, som kallas ISI (International Sensitivity Index), används alltså för att normalisera förhållandet mellan koagulationstiderna. En korrekt beräkning av INR ser ut enligt följande:

$INR = (KT_{prov} / KT_{normal})^{ISI}$, där INR = International Normalized Ratio, KT_{prov} = koagulationstiden för provet i sekunder, KT_{normal} = koagulationstiden för en normal plasma i sekunder och ISI = reagens- och instrumentspecifik korrektionsfaktor (International Sensitivity Index).

När man beräknar INR är det viktigt att använda noggrant bestämda värden för ISI och normal koagulationstid och det är rekommenderat att varje laboratorium tar fram de värden som gäller lokalt. Riktlinjerna för detta arbete är omfattande och kräver att varje laboratorium analyserar 60 patientprover och 20 prover från friska givare med egen metod och med en manuellt utförd metod med ett referensreagens. Ytterligare information kring kalibreringsproblematiken och införandet av INR ges i en översikt av Poller och Hirsch (5).

INR enligt svenskt koncept

I och med att man i Sverige använder ett PK-reagens av Owren-typ, med de fördelar som nämnts ovan, ställdes som krav inför en eventuell INR-övergång att vi inte skulle behöva byta metod. Förstudier visade att korrelationen mellan svenska PK-reagens och PT-reagens som används i andra länder var minst lika god som mellan internationella reagens av olika fabrikat. Konklusionen från dessa förstudier var att INR kunde införas i Sverige utan behov av något metodbyte.

I ett nästa steg bestämdes sambandet mellan PK uttryckt med procent och med INR. En formel som beskrev förhållandet mellan PK uttryckt med % och PK(INR) bestämdes genom multicenteranalys av ett stort antal prover på AK-behandlade patienter och friska obehandlade individer (6).

Med hjälp av ovanstående förstudier kunde EQUALIS AB (External quality assurance in laboratory medicine in Sweden) ta fram kalibratorer baserade på frystorkad citratplasma med åsatta INR-värden som samtliga abonnenter i Sverige skulle använda för kalibrering av sin PK-metod. Den utförs genom att kalibratorernas uppmätta koagulationstider och INR-värden logaritmeras och plottas upp i ett diagram enligt $\log INR = ISI \times \log(KT_{prov} / KT_{normal})$. Från den räta linjen som binder ihop punkterna fås ISI-värdet (=riktningskoefficienten) och normal koagulationstid (=anti-logaritmen för X-interceptet). Med dessa konstanter kan INR beräknas för varje enskilt prov genom att bestämma dess koagulationstid.

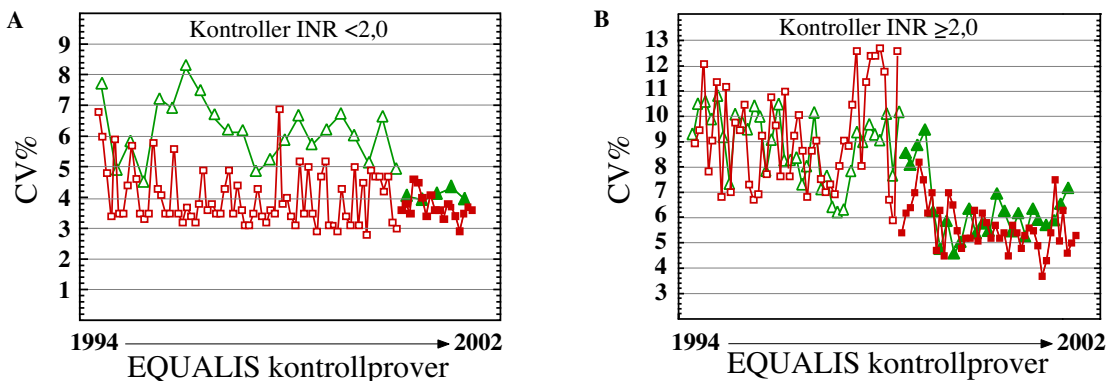
Övergången till INR i Sverige genomfördes under 1999 och samtidigt beslöt man att rekommenderad analysbeteckning skulle vara P-Protrombinkomplex (INR) med kortnamn P-PK(INR) och med samma internationella kod (NPU01685) som används för INR med Quick-metod. Förutom att införandet av INR skulle innebära en anpassning till internationell praxis så ansåg man att det svenska konceptet borde kunna medföra andra fördelar. Bland annat skulle kalibreringsrutinerna förenklas och samstämmigheten mellan olika laboratorier förbättras utan att ge avkall på den kliniska informationen av testet. Efter att INR övergången genomförts i Sverige har motsvarande övergång även gjorts i Norge, som också använder EQUALIS kalibratorer.

Samstämmighet före och efter införandet av INR

Sedan 1994 har EQUALIS kontrollerat kvaliteten av flera koagulationsanalyser i Sverige, däribland P-PK(INR). EQUALIS koagulationsprogram abonneras idag av ett 90-tal sjukhuslaboratorier och ca 250 primärvårdslaboratorier, vilket i princip är samtliga laboratorier som utför analysen. Med regelbundna mätningar av externkontroll-

prover från EQUALIS kan det egna laboratoriet se hur sina resultat förhåller sig till övriga laboratorier i landet. EQUALIS tar även fram sammanställningar som visar hur kvaliteten, framför allt spridningen av resultat, ändras över tiden. Kontrollprogrammet innebär att sjukhuslaboratorier analyserar 2 för abonnenten okända prover med en frekvens av 12 gånger per år. Laboratorier inom primärvården analyserar 1 okänt prov med samma frekvens. Provmaterialet består av frystorkad plasma som rekonstitueras av deltagarna före användning. De okända proven täcker hela mätområdet men domineras av prov som skall ge resultat i normalområdet samt i det terapeutiska intervallet (INR=2-3, vilket ungefär motsvaras av den äldre svarsrapporteringen PK%=15-25). Laboratoriet skall behandla provet som ett ordinarie prov och sända in en resultatrapport med uppmätta INR-värden till EQUALIS. Sedan starten 1994 har mer än 15 000 PK-resultat från sjukhuslaboratorier och mer än 18 000 PK-resultat från primärvårdslaboratorier returnerats till EQUALIS för bearbetning. Vi har kontrollerat samtliga resultat och jämfört spridningar i INR-värden mellan laboratorier för tiden före och efter övergången till INR. För att jämförelsen skall bli korrekt har de äldre resultaten, som tidigare angavs i procent, transformerats till INR enligt det förhål-

lande mellan PK uttryckt i procent och PK uttryckt i INR som etablerats tidigare (5). Överensstämmelsen mellan svenska laboratorier illustreras i figur 1. I vår genomgång har vi delat in mätresultaten i två grupper. Den ena gruppen inkluderar resultat INR<2, dvs. de flesta resultat ligger i normalområdet, och den andra gruppen representerar alla resultat med INR≥2, där de flesta resultat ligger i eller omkring det terapeutiska intervallet. Utvärderingen visar på flera positiva resultat i och med införandet av INR. Överensstämmelsen mellan laboratorier i Sverige har förbättrats betydligt efter övergången. Speciellt märkbart är detta i det terapeutiska intervallet. För sjukhuslaboratorier sjönk medelvärdet av CV% för externkontrollprover med INR≥2,0 från 9,1% innan övergången till 5,6% efter övergången. För primärvårdslaboratorier kan en liknande förbättring observeras med ett medelvärde av CV% på 8,8% innan övergången till 6,3% efter övergången. Även i det "normala" mätområdet ses signifikanta förbättringar. Både laboratorier på sjukhus och inom primärvården visar idag upp ett CV% kring 4%. En annan positiv utveckling som skett i och med övergången är att de skillnader i överensstämmelse som fanns mellan sjukhus och primärvård idag nästan har försvunnit. Medelvärdet för variationskoefficien-



Figur 1. Variationen mellan laboratorier (CV%) på samtliga externkontrollprover för P-PK(INR) som utvärderats av EQUALIS under tiden 1994-2002. Resultaten från de olika kontrollproverna redovisas i kronologisk ordning med resultat från primärvården som gröna trianglar och från sjukhuslaboratorier med röda rektanglar. De resultat som svarades med procent före övergången till INR har transformerats till INR och markeras i figuren med ofyllda symboler. A, resultat från kontrollprover med INR<2,0) och B, INR≥2,0.

ten för samtliga resultat före och efter övergången till INR redovisas i tabell I. Skillnader mellan sjukhuslaboratorier och primärvårdslaboratorier har också reducerats betydligt och i princip spelar det inte någon större roll om en analys av P-PK(INR) utförs på de större sjukhuslaboratorierna eller inom primärvården. Reproducerbarheten, i form av dubbelprovsprecision, inom laboratoriet går också att beräkna då ett och samma kontrollmaterial oftast skickas ut vid 2-4 tillfällen. Ett exempel med två material, båda med INR kring 2,8, som skickats ut till laboratorier på sjukhus och primärvård illustreras i **tabell II**. Båda kontrollmaterialen analyserades med cirka 6 månaders mellanrum med förbättrad dubbelprovsprecision efter samkalibreringen.

Förklaringar till den ökade samstämmigheten. EQUALIS tillhandahåller kalibratörer bestående av frystorkade plasmapooler med åsatta INR-

värden till samtliga abonnenter. Användningen av dessa tillsammans med förenklade kalibreringsrutiner har troligen haft stor betydelse för den ökade samstämmigheten mellan laboratorier i Sverige. De förenklade kalibreringsrutinerna innebär att endast två kalibratörer behövs för att konstruera en kalibreringskurva att jämföra med tidigare kalibrering som krävde många punkter för att tillverka en påtagligt olinjär standardkurva. Att primärvården idag levererar resultat med samma precision som de större sjukhuslaboratorierna kan säkerligen till en del tillskrivas dessa nya kalibreringsrutiner. Laboratorier som pga tekniska svårigheter inte kalibrerade sin metod i önskad utsträckning tidigare kan nu kalibrera på samma enhetliga vis som alla andra laboratorier, stora som små. Speciellt glädjande är det att förbättringen av resultaten syns i det terapeutiska intervallet. Även detta kan förklaras av de nationella kalibratörerna tillsammans med de förenklade

Tabell I. Medelvärde av variationer och spridning för analysen P-PK i Sverige.

	Kontrollresultat INR<2,0		
	Sjukhuslab. CV% (CI ₉₅) ^a	Primärvårdslab. CV% (CI ₉₅)	p-värde ^b
1994-1999 (Före INR)	4,0 (3,8-4,2)	6,1 (5,7-6,5)	<0,00001
1999-2002 (Efter INR)	3,7 (3,5-3,9)	4,0 (3,8-4,2)	0,01
p-värde	0,03	<0,00001	

	Kontrollresultat INR≥2,0		
	Sjukhuslab. CV% (CI ₉₅)	Primärvårdslab. CV% (CI ₉₅)	p-värde
1994-1999 (Före INR)	9,1 (8,5-9,7)	8,8 (8,3-9,3)	0,39
1999-2002 (Efter INR)	5,6 (5,3-5,9)	6,3 (5,8-6,8)	0,05
p-värde	<0,00001	<0,00001	

a) Vid beräkning av medelvärdet av CV% har resultat som besvarades med procent (före övergången till INR) transformerats till motsvarande INR-värden. CI₉₅, 95% konfidensintervall för medelvärdet

b) För beräkning av p-värden har resultaten analyserats med två-sidigt oparat t-test.

Tabell II. Dubbelprovsprecision för två kontrollmaterial före och efter samkalibrering.

	Sjukhuslaboratorier Medel-CV% (antal lab.)	Primärvårdslaboratorier Medel-CV% (antal lab.)
Material ^a A (före övergång till INR)	5,3% (n=86)	8,2% (n=145)
Material B (efter övergång till INR)	4,4% (n=81)	4,8% (n=226)

a) Material A skickades ut före samkalibreringen (september 1996 respektive maj 1997 till sjukhuslaboratorierna, och november 1996 respektive juni 1997 till primärvårdslaboratorierna). Material B skickades ut efter samkalibreringen och övergången till INR (maj 2001 respektive december 2001 till sjukhuslaboratorierna och maj 2001 respektive oktober 2001 till primärvårdslaboratorierna).

kalibreringsrutinerna. Tidigare, när resultatet uttrycktes som procent, var felkällorna flera. Då behövdes bl.a. spädningar av kalibratorm i flera steg. Dessutom var det svårt att hitta en lämplig matematisk beräkningsmodell som kunde knyta samman mätpunkterna till en linje. Med olika analysinstrument fanns det också begränsningar i antalet standardpunkter och de var dessutom utrustade med olika beräkningsmodeller. Med dagens INR-kalibrering behövs varken spädning av kalibratorerna eller olika beräkningsmodeller, då räta linjens ekvation används för att beskriva standardkurvan. I och med övergången till INR har vi sett en ökad medvetenhet och samarbete kring AK-verksamheten. EQUALIS tog fram informationsmaterial som användes av lokala och regionala grupper av sjukvårdspersonal med ansvar för koagulationsfrågor, för att anpassa och övervaka övergången till INR. Arbetssätten varierade från rena informationsträffar till tvärkliniska arbetsgrupper som utarbetade lokala anpassningar som i detalj reglerade hur och när INR skulle införas. All denna informationsspridning kring INR har troligen medfört en allmänt ökad medvetenhet om analysen PK(INR), AK-behandling och dess riskhantering. En annan viktig aspekt ur ett längre perspektiv är att kalibrering med plasma-prover minskar risken för drift av systemet och undanröjer risken för kalibratorbrist. Tidigare kalibrering har krävt tillgång till referenspreparationer av reagens. Dessa referenspreparationer har på ett hierarkiskt sätt åsatts ISI-värden och detta förfarande gör att en osäkerhet i ISI-värdet i en prepa-

ration fortplantar sig till nästa. Vidare finns det en uppenbar risk att referenspreparationerna, som är dyra och omständliga att ta fram, kan ta slut eller förstöras t.ex. genom olyckshändelse. De nya nationella kalibratorerna som tillhandahålls av EQUALIS är baserade på vanliga plasmapooler som har åsatts INR-värden efter en procedur som fastslagit förhållandet mellan resultat i procent med resultat enligt INR (som i sig är spårbar till en WHO referenspreparation). Preparation av nya plasmapooler som kan fungera som nationella kalibratörer, utan att införa en drift i systemet, har därmed blivit möjligt till en rimlig kostnad.

Konsekvenser för den AK-behandlade patienten.

Generellt bör den ökade samstämmigheten mellan laboratorier och inom laboratorier förbättra kontrollen av P-PK(INR)-bestämningar för patienter som behandlas med vitamin K-antagonister. En ökad precision inom laboratoriet innebär att inställningen till terapeutisk nivå störs mindre av analytiska slumpfel. Den ökade samstämmigheten mellan laboratorier gör det säkrare för en AK-behandlad patient röra sig fritt inom landet och få sitt INR-värde kontrollerat vid olika laboratorier. Den förbättrade samstämmigheten har också medfört att den statistiskt signifikanta skillnaden ($=2,8 \times \text{CV}\%$) mellan två INR-värden i det terapeutiska mätområdet minskat från 25% till 16% efter samkalibreringen.

INR i Sverige och internationellt.

En viktig fråga är givetvis om INR i Sverige, med

vår kalibreringsrutin och våra specifika PK-reagens, motsvaras av det INR som erhålls i övriga världen. Riktigheten i ett internationellt perspektiv är bl.a. av intresse för att kunna följa internationella riktlinjer för INR och för att kunna delta i internationella studier. Med vår äldre svarsrapportering, som gavs med procent, var det inte helt lätt att omvandla resultatet till INR då sambandet mellan PK% och INR var oklart.

På vissa speciallaboratorier för koagulation hade man dock sedan flera år innan övergången deltagit i internationella externkontrollprogram med rapportering enligt INR. INR-värdet beräknades då manuellt enligt gällande WHO-krav. Efter introduktionen av ny PK-kalibrering och övergången till INR har en förbättring i internationell samstämmighet observerats. Ett annat och mer påtagligt stöd för att den svenska kalibreringsmetoden är både reproducerbar och leder till god internationell samstämmighet har erhållits i en multicenterstudie i Sverige och Norge genom att analysera ett antal internationella kalibratorer med åsatta INR-värden under en följd av år. De INR-värden som erhållits har inte visat på någon drift i kalibreringen och stämt mycket väl överens med de värden som åsatts av internationellt erkända laboratorier (7). Detta visar att de INR-värden som vi idag levererar från våra laboratorier i Sverige väl motsvaras av de internationella. De svenska resultaten med en spridning mellan laboratorier på 4-6%, står sig mycket väl i en internationell jämförelse. Större fältstudier som utförts under senare år i bl. a. Italien, Kanada och Storbritannien visar att CV för konventionell INR bestämning ligger på 9-12% (8-10). I dessa fältstudier har man också visat att lokal kalibrering med plasmor med noggrant åsatta INR-värden signifikant förbättrar samstämmigheten mellan laboratorier. Trots detta har ett sådant kalibreringsförfarande inte fått någon större spridning internationellt. I Danmark har man dock sedan flera år goda erfarenheter av kalibrering av PK-metoden med en specifik ISI-kalibrator (11). Kalibratorm åsätts ett INR-värde på traditionellt vis med ett referenstromboplastin och distribueras som färskfrusen plasma och används tillsammans med en "normalplasma" för att beräkna ett lokalt ISI-värde. Erfarenheter från Danmark visar på en

Referenser

- 1) Quick AJ. The prothrombin in hemophilia and in obstructive jaundice. *J Biol Chem* 1935; 109: 73-4.
- 2) Owren PA. A quantitative one stage method for the assay of prothrombin. *Scand J Clin Lab Invest* 1949; 1: 81.
- 3) Owren PA., Aas K. The control of dicumarol therapy and the quantitative determination of prothrombin and proconvertin. *Scand J Clin Lab Invest* 1951; 3: 201-8.
- 4) WHO Expert Committee on Biological Standardization. Twenty-eighth Report. Geneva. World Health Organization, 1983 (WHO Technical Report Series, No. 610).
- 5) Poller L., Hirsch J. Laboratory monitoring of anticoagulants. In *Oral anticoagulants*. (Poller L., Hirsch J., eds.). New York. Arnold 1996: 49-64.
- 6) Egberg N, Hillarp A, Johnsson H, Lindahl T, Stigendal L. Samordnad svensk övergång rekommenderas under 1999. Protrombin-komplexmätning bör anges som en kvot, inte i procent. *Läkartidningen* 1999; 96: 2489-91.
- 7) Lindahl LT, Egberg N, Hillarp A, Ødegaard RO, Edlund B, Svensson J, Sandset PM, Rånby M. INR calibration of Owren type prothrombin time assays based only on normal plasma samples. 2002 (submitted, *Clin. Chem.*).
- 8) Brien WF, Baskerville JC, Taberner DA, Crawford L. Calculation vs calibration curve for INR determination. Results from an interlaboratory proficiency scheme. *Am J Pathol* 1999; 111: 193-201.
- 9) Chantarangkul V, Tripodi A, Cesana BM, Mannucci PM. Calibration of local systems with lyophilised calibrant plasmas improves interlaboratory variability of the INR in the Italian external quality assessment scheme. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1621-6.
- 10) Kitchen S, Jennings I, Woods TAL, Preston FE. Local Calibration of international normalised ratio improves between laboratory agreement: Results from the UK national external quality assessment scheme. *Thromb Haemost* 1999; 81: 60-5.
- 11) Kynde K, Raabo E. Extern kvalitetssikring af koagulationsanalyser i Norden. Resultater fra den første nordiske prøveudsendelsen. *Klin Kem Norden* 1994; 6: 43-6.

mellan-laboratorie variation på ca. 5% (11). Den svenska utvärderingen visar att lika låga CV% går att upprätthålla genom en enkel två-punkts kalibrering med frystorkade plasmor utan att ge avkall på riktigheten.

Tack för hjälpen

En generell slutsats från utvärderingen är att överensstämmelsen mellan laboratorier har förbättrats betydligt efter nya kalibreringsrutiner och övergången till INR. Skillnader mellan sjukhuslaboratorier och primärvårdslaboratorier har

också suddats ut och det spelar inte någon större roll var analysen av P-PK(INR) utförs. Troligen är det en kombination av ökad medvetenhet kring analysen och förenklade kalibreringsrutiner som bidragit till den positiva utvecklingen.

Arbetsgruppen, som i EQUALIS regi hade till uppgift att ta fram underlag och riktlinjer för övergången till INR år 1999, önskar tacka all sjukvårdspersonal som involverades i arbetet. Arbetet med att sprida information kring övergången och att genomföra det praktiska arbetet med byte till INR utfördes till stor belåtenhet runtom i landet.

Mötekalender

Ansvarig: Ilkka Penttilä, Kuopio, Finland, tel: +358,40,5825564, fax: +358,17,2884488,
E-mail: ilkka.penttila@pp.inet.fi

Danmark

31. 01. 2003

Møde nr. 373 i Dansk Selskab for Klinisk Biokemi.
Emne: Myelomatose: M-komponent og nye diagnostiske og prognostiske markører, Frederiksberg Hospital, Auditoriet 14.15 – 17.00.
Information: sorenl@biobase.dk

12. 05. 2003

Kursus i kvalitetsstyring indenfor biokemi. Vejle fjord Kursuscenter.
Målgruppe: kemiker i hele norden, men også åbent for andre faggrupper.
Arrangør: Uddannelses Udvalg II, DSKB.
Information: edl@vs.vejleamt.dk

23. 10. – 25. 10. 2003

6. Danske kongres i Klinisk Biokemi 2003, Holmen, København
Information: sorenl@biobase.dk

Finland

15. 2. – 16. 2. 2003

Labquality Days, Marina Congress Center, Helsingfors
Information: Email: aino.siukola@labquality.fi;
www.labquality.fi

5. 6. – 6. 6. 2003

XVII Helsinki University Congress of Drug Research, Helsingfors.
Information: Email: petteri.piepponen@helsinki.fi;
www.biocenter.helsinki.fi/drugres

3. 8. – 8. 8. 2003

12th World Conference on Tobacco or Health Global Action for Tobacco Free Future, Helsingfors.
Information: CongCreator CC Ltd, fax; +358,9,45421930; www.wctoh2003.org

Norge

2. 4. – 4. 4. 2003

Vår møtet i Norsk Selskap for Klinisk Kjemi, Soria Moria, Oslo.
Kontaktperson: Lars Eikvar, lars.eikvar@lab-med.uio.no

Sverige

30. 1. – 1. 2. 2003

Abdominal Aortic Aneurysms, Stockholm.
Information: E-mail: eric.walberg@kirurgi.ki.se;
www.congrex.com/vascular2003

6. 5. – 8. 5. 2003

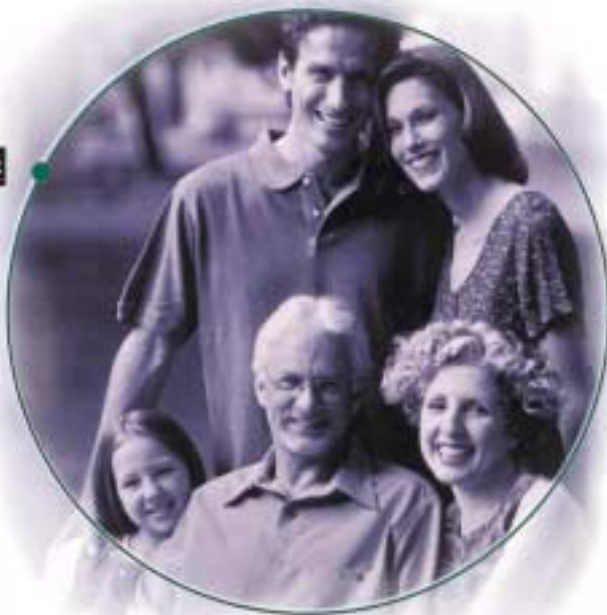
Vår möte för SFKK, SSKF, SKKLF och IBL, Jönköping
Information: Håkan Ossowicki,
tel: +46 36 321 000

10. 6. – 12. 6. 2003

Epidemiology and prognostic significance of asymptomatic atherosclerosis, The "Men born in 1914" study in retrospect, University of Lund, Malmö.
Information: www.smi.mas.lu.se/1914.

Clinical Screening Kits

for all commonly measured analytes

Fertility

hLH Spec
hCG
hFSH
Prolactin
Estradiol
Testosterone
Progesterone
SHBG
Cortisol
hGH

Thyroid

hTSH Ultra
T4
T3
FT4
FT3
TBG
TP0Ab
hTgAb

Type 2
diabetes
C-peptide
Insulin

Oncology

hAFP
CEA
Thyroglobulin
B₂-micro
NSE
PSA EQM
PSA F/T

Anemia
B 12
Ferritin
Folate

**Neonatal
Screening**

Neonatal hTSH
Neonatal 17 α -OHP
Neonatal IRT
Neonatal T4
PKU
GALT
GAO
Leucine
G6PD
Hemoglobinopathy
products
Type 1 diabetes

**Prenatal
Screening***

hAFP/FreehCG β
hCG
uE3
hAFP
Free hCG β
PAPP-A

* These assays are not available for prenatal screening in the state of West Virginia.



PerkinElmer
life sciences.

World Headquarters: PerkinElmer Life Sciences, 549 Albany Street, Boston, MA 02118, USA, Telephone: 800-551-2121 or 617-462-9595, Fax: 617-462-1380

Distributor in Finland: Wallac Finland Oy, P.O. 20101 Turku, Finland, Telephone: +358-2-2678 111, Fax: +358-2-2678 305

• Sweden, Tel: 020 79 07 35 • Norway, Tel: 800 11 947 • Denmark, Tel: 80 88 3477

DELTA is a registered trademark and AutoDELTA, Wallac and PerkinElmer are trademarks of PerkinElmer, Inc.

www.perkinelmer.com/lifesciences

dC_ WBU V6] V V : < V:
 W'i YUgi fYa Yblg WZUW



Ci f`]bYcZVccX[Ug'UbUmmYfg]g'h Y'WfbYfgtrbY'cZci f`W]hW`WfY'hghb[`
 gc`i`hcbg"5``UbUmmYfg'a YUgi fY'VccX[Ug'Yg'UbX'd< j Ui`Y'A`cXY'gj Um
 UWw'fX]b[`r`h`Y'Ua`ci`blieZYI`hU'dUfUa`Y'hfg'UbX'WbZ]`i`fU'hcb`Uj`U'UVY"
 6`ccX'j`c`i`a`YzXY[fY'cZU`r`a`U]cbz'dc'f'UW]`h'z`UbX'Ugc`h`Y'a`U]b'hY'UbW`
 f'YeI`f'YX'Ugc`X]Z'f`Z'ca`'a`cXY`r`'a`cXY"

RADIOMETER
COPENHAGEN 

RED SYSTEM™
 IN DIALOGUE WITH RADIOMETER 

8Yba U_
 FUX]ca Y'hf'8Uba U_`5#G
 JU\`±`g`5`f`%`*`
 HY`Z`(`)``,`&`&`&
 k k k "FUX]ca Y'hf'W'a`

Bcfk Um
 6Yf] a Ub 8]U] bcgh_ U5G
 DC`"6cl`(`S`zB`!&S\$`@`Y'ghf±a
 HY`Z`(`*`'`,`')`+`)`S`
 k k k "VYf] a UbX]U]`bc

Gk YXYb
 HF`-C`@56`56
 6cl`&@8`-ZG9!(`%`S&A`" `bXU`
 HY`Z`(`*`'`,`')`+`)`S`
 k k k "Hfj`UV`gY`

:]b`UbX
 H]c`UV`Cm
 DC`"6cl`+`,`z`:#`!S&`'`%9gdcc
 HY`Z`(`)``,`&`&`&`,`%`*`S`
 k k k "Hfj`UV`Z`

ARCHITECT™
intelligent integration by design

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

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

Finland Professor Ilkka Penttilä
Avdelningen för klinisk-kemi
Kuopio universitetscentralsjukhus
SF-702 10 Kuopio
Telefon: 358 405825564
Telefaks: 358 172884488
E-post: ilkka.penttila@pp.inet.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

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

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

NFKK Per Simonsson
Klinisk kemi
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö
Tlf 46-40-331459
E-post: per.simonsson@klkemi.mas.lu.se

Nordisk Forening for Klinisk Kjemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i ulike arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (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 Per Simonsson (leder), samt fra Danmark: Jørgen Hjelm Poulsen (Aarhus) og Palle Wang (Odense); fra Finland: Marjaana Ellfolk (Helsingfors) og Päivi Laitinen (Uleåborg); fra Island: Leifur Franzson (Reykjavik) og Ísleifur Ólafsson (Reykjavik); fra Norge: Kristian Bjerve (Trondheim) og Bjørn Bolann (Bergen); fra Sverige: Per Simonsson (Malmø) og Lennart Nordström (Karlstad)

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.

DPC
www.dpcweb.com



*Add allergy
to your
immunoassay testing.*



A company on the move

DPC

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
10137 Tallinn
Estonia
Tel: +372 627 93 44
Fax: +372 627 93 45
E-mail: info@dpc.ee

Latvia

DPC Baltic SIA
Brīvības iela 276/7
LV-1039 Rīga
Latvia
Tel: +371 78 01 187
Fax: +371 75 41 477
E-mail: info@dpc.lv

Finland

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

Norway

DPC Norway as
Ferdiks 562, Breknerøy
2002 Drammen
Norway
Tel: +47 32 24 22 24
Fax: +47 32 84 87 10
E-mail: general@dpc.no

Denmark

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