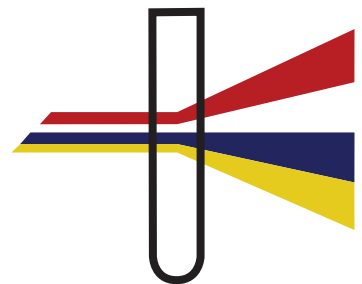


Klinisk Biokemi i Norden



Nr. 2, vol. 15, 2003

... have a nice day!	6
<i>Palle Wang</i>	
Nyt från NFKK	8
<i>Per Simonsson</i>	
Reference intervals for 25 of the most frequently used properties in clinical chemistry	10
<i>Pål Rustad</i>	
Reference intervals for haematology analytes	20
<i>Arne Mårtonssen</i>	
Cytokrom P-450 (CYP)-genotyping i rasjonell og individrettet farmakoterapi	22
<i>Per Wiik Johansen, Stein Bergan, Helge Rootwelt, Eli Anne Kvittingen, Øyvind Melien og Hans Erik Rugstad</i>	
Er GUM skadelig? - eller blot overflødig?	27
<i>Per Hyltoft Petersen, Lone Jørgensen, Esther Jensen, Karin Kynde, Ivan Brandslund, Sverre Sandberg og Marta Stahl</i>	
HemoCue Glucose 201	32
<i>Grete Monsen</i>	
DSKB 6. danske kongres i klinisk biokemi - fokus på hjertekarsygdomme . . .	33
DSKB's bestyrelse fra april 2003	34
The role of platelets in whole blood coagulation	38
<i>Sofia Ramström</i>	
Welcome to the XXIX Nordic Congress	39
Möteskalender	40

Introducing Automation Scaled To The Needs Of Mid-Volume Labs.



The COULTER® AC•T™ 5diff Series, Now With Walkaway Technology.

When it comes to sample process automation, not all labs are created equal. Some want more. Some want less.

This need for scalable automation—*along with the need*

for exceptional value and uncompromising performance—is why more mid-volume labs count on COULTER AC•T 5diff series hematology analyzers.

The compact, AC•T 5diff AL autoloader is the newest member of the AC•T family. Delivering the next level of walkaway efficiency, it's just one more example of Beckman Coulter's commitment to streamlining lab processes.



The AC•T 5diff AL's unique, 100-tube autoloader eliminates manual loading, saving time and money. Plus, enhanced software, intuitive icons and simpler searches make

it one of the easiest, most efficient analyzers available.

The COULTER AC•T 5diff series. For performance, value and scalability, the choice is automatic. To learn more, visit us at www.beckmancoulter.com/AcT5diff, or contact your Beckman Coulter representative.



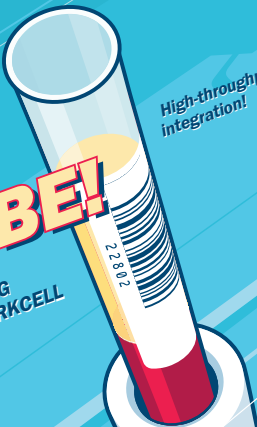
SIMPLIFY • AUTOMATE • INNOVATE

NOW AVAILABLE!

FOLLOW THAT TUBE!

STARRING
ADVIA® WORKCELL

High-throughput
integration!



ON AN ORDINARY DAY
IN A LABORATORY
NOT SO FAR AWAY...

Mrs. Jones' sample enters
the sample manager
of the ADVIA WorkCell.*

*Last human intervention TIME 8:47:02



KNOWS
JUST WHAT EACH
SAMPLE NEEDS.

ADVIA WorkCell transfers
Mrs. Jones' sample to
the track.*

*Tubes travel
independently. TIME 8:51:14



GETS THE JOB DONE.

ADVIA WorkCell sorts
Mrs. Jones' sample* for
further testing or storage.

*And up to 9,599 other
samples every day. TIME 8:57:40



ADVIA® WorkCell
MODULAR AUTOMATION

SEE THE ADVIA WORKCELL IN ACTION!

Visit www.labnews.com for a virtual tour, or for
more information, call 800-255-3232 (in the US).



Bayer 

Diagnostics

Making a positive
difference to
human health

www.bayerdiag.com

ADVIA is a registered trademark of Bayer Corporation. ©2012 Bayer Corporation. All rights reserved.

Thank you to our customers
for rating the ADVIA Centaur®
number 1 in customer satisfaction.*

I N I M M U N O L O G Y

WHAT'S THE ONE THING

**THAT MORE CLINICAL
LABORATORY MANAGERS LOVE?**



The answer is the ADVIA Centaur. In an independent multiclient survey, clinical laboratory managers ranked the ADVIA Centaur number 1 in overall satisfaction and number 1 in 9 of 12 key performance categories. And what exactly were some of the things that stole their hearts?

- Superior throughput of 240 tests per hour
- Superb performance in an extensive assay menu
- Simple sample handling
- Excellent STAT handling
- Outstanding reagent handling

When you consider the outstanding value the ADVIA Centaur represents, it's easy to see why so many laboratory managers have decided on the ADVIA Centaur. What's surprising is just how many would actually kiss and tell.

To find out more, contact your local Bayer office.

ADVIA Centaur®
IMMUNOASSAY SYSTEM

Bayer 
Diagnostics

Making a positive
difference to
human health

www.bayerdiag.com

.....have a nice day!

Af *Palle Wang*



På nudansk: Ha' en go' da'.

Denne floskel, sagt hurtigt uden nærmere eftertanke, fik forleden et nyt indhold for mig.

Gennem en notis i Scientific American, kom jeg frem til en hjemmeside for World Values Survey, (www.wvs.isr.umich.edu) hvor Ronald Inglehart og Hans-

Dieter Klingemann gennemgik undersøgelser over mange forskellige folkeslags gennemsnitlige "happiness, life satisfaction and subjective well-being". Artiklen hedder "Genes, Culture, Democracy and Happiness", er at finde på www.wvs.isr.umich.edu/papers/genecult/pdf og kan anbefales.

Når man ser den slags undersøgelser, begynder man altid med at se efter, hvordan ens egen klan og de nærmeste venner scorer. Det er måske ikke helt uventet, at de nordiske lande ligger højt på listen.

Island fører suverænt over alle andre lande i de tre kategorier: lykke, tilfredshed med livet og personligt velbefindende.. På en skala fra 0-100, ligger islændingene på 97, 91 og 94. Danmark følger lige efter med 94, 91 og 92. Finland og Sverige indtager en delt tredjeplads med henholdsvis 92, 91, 91,5 og 95, 87, 91,0, mens Norge følger lige efter med 94, 86 og 90. Der er en vis tidsforskydning i undersøgelserne. Island og Danmark er undersøgt i 1990, mens Finland, Sverige og Norges tal stammer fra 1996, så den indbyrdes rækkefølge kan have ændret sig.

En figur i artiklen viser, hvor stor en procentdel af befolkningen i EU (før Sverige og Finland kom med) er "meget tilfredse med livet". Her ligger Danmark i top, og tilfredsheden har været jævnt stigende gennem årene med et resultat på 65% i 1996. År efter år har danskerne været 5 gange så tilfredse med livet som franskmænd og italienere, og 12 gange så tilfredse som portugiserne.

Det er svært at forstå. I lyset af de senere års afdækning af ubehagelige træk i den danske nationalkarakter kan man få en mistanke om, at det mere drejer sig om selvtilfredshed end glæde over livet.

Artiklen undersøger hypotesen om at der er en

genetisk baggrund for resultaterne – og kan ikke helt afvise at det er tilfældet. Multipel regressionsanalyse af de forskellige mulige årsager til til forskellene viser, at økonomisk udvikling er en afgørende faktor: jo rigere, jo lykkeligere. Historisk protestantiske samfund ligger højt, men det hænger sammen med, at disse samfund er velstående og fjernelse af den komponent fra analysen ændrer ikke meget. At en anden verdensopfattelse, kommunismen, i hvert fald bagefter ikke har ført til nogen større lykke i dens samfund er vel forventeligt, men så enkelt er det alligevel ikke: Kina ligger ret højt på listen.

Men tilbage til de gode dage. Pål Rustad og de andre deltagere i referenceintervalgruppen har sikkert haft nogle her på det sidste. De fremlægger i dette nummer resultaterne fra det nordiske referenceinterval NORIP. Arbejdsgruppen har gennemført et stort, velplanlagt projekt med resultater, der er ved at blive indført i de nordiske lande. Det er et udtryk for den fine tradition for samarbejde mellem de nordiske lande inden for vort speciale, og vi må ønske gruppen tillykke med det færdige arbejde.

Mange af os har bidraget til undersøgelsen, om ikke med andet så med vort blod. Og NFKK ejer nu en bank, NOBIDA med Pål Rustad som bestyrer. I samme projekt blev der også analyseret prøver, med henblik på at fastlægge hæmatologiske referenceintervaller. De er ikke helt klar endnu, men Arne Mårtensson og hans gruppe beskriver her de præliminære resultater.

Alle, der blot har været i nærheden af akkreditering, ved, at GUM ikke er et af Wrigleys produkter. Jeg mindes det kursus, som jeg forlod med en vis usikkerhed, mangel på forståelse og en fornemmelse af noget meget indviklet. Per Hyltoft og medarbejderne har gennemtygget GUM og deres overvejelser findes her under Debat. Det regner vi bestemt med at der kommer ud af deres artikel.

Forskere fra Klinisk Farmakologi og Klinisk Biokemi på Rikshospitalet i Oslo skriver om rationel, individrettet farmakoterapi efter cytochrom P450 (CYP) profilering af patienterne. SKUP, doktorgrader, DSKB's nye styrelse med glade smil, kongresser og mødekalender – værsøgo'!



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.



Nyt från NFKK



Soria Moria i gnistrande sol och snö med Oslofjorden vidunderligt långt där nere och långt där borta. Soria Moria låter som en saga, ligger i ett senvinterland men är något så prosaiskt som de norska läkarna kursgård. Där samlades den norska föreningen för

klinisk kemi och klinisk fysiologi i april för att diskutera referensintervall.

Det var en form av disputation, i akademisk anda, av NORIPs arbete med gemensamma nordiska referensintervall. NORIPs projektrapport fick godkänt men många frågor togs upp. Opponenterna i disputationen var ett antal grupper kliniska kemister från olika hörn av Norge. De olika grupperna hade tagit hand om olika analyser, analyserat materialet, utifrån sin medicinska erfarenhet. Slutsatsen blev att normmännen går över till nya IFCC-metoder och därmed nya referensintervall för enzymerna i maj 2003. Övriga nya referensintervall införs i höst. Samtidigt med resten av Norden. En utförlig rapport från NORIP finns i detta nummer av KBN!

Astruppriset i framtiden

Radiometer i Köpenhamn vill glädjande nog fortsätta den fina traditionen att utlysa Astruppriset för god forskning inom klinisk kemi. Det är en hyllning till en av Nordens store kliniske kemister, och en hyllning till främst yngre forskare på våra lab. Nästa pris skall utdelas i samband med Nordiska Kongressen 24-27 april 2004. För att lyfta fram denna tradition, och ge den en ny utformning, kommer finalisternas föredrag att hållas i samband med inledningen av kongressen, utan konkurrens av andra evenemang. Stor uppslutning väntas. Tre finalister kommer att nomineras av juryn. En timmes spännande introduktion till ny forskning utlovas. Mer av ansökan kommer i KBN och på NFKKs hemsida <http://nc.ibk.liu.se/nfkk/>.

NORDFOND delar ut anslag

På hemsidan finns också mer information om NORDFOND som också i år kommer att dela ut totalt cirka 100 000 danska kronor till gemensamma nordiska projekt. Ansökningstiden går ut 1 juli.

Per Simonsson



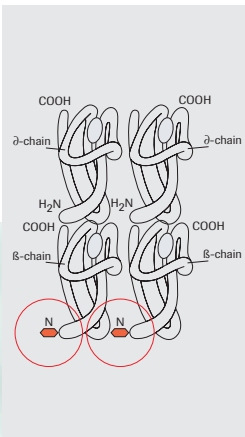
Norsk vinter. Foto: Johan Kofstad.

All analytes are consolidated in our blood

– and so is HbA_{1c}

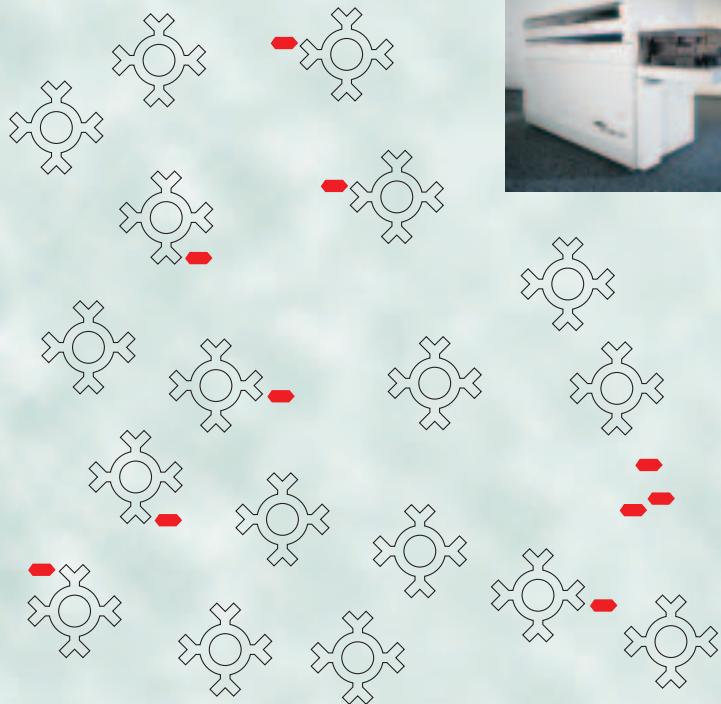
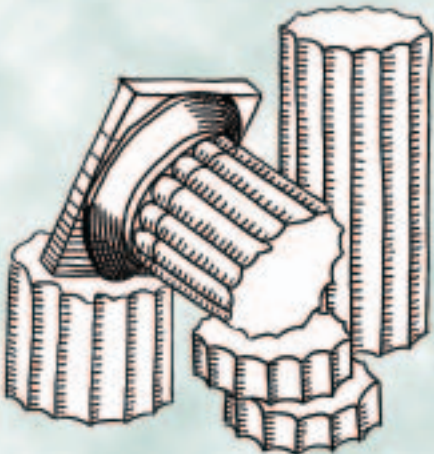
Yesterday there was no alternative to the old technology and its dedicated workstations.

Today there are better options through the modern technology on our consolidated workstations, ROCHE/HITACHI SYSTEMS, MODULAR ANALYTICS P, and COBAS INTEGRA SYSTEMS.



The IFCC* Working Group on HbA_{1c} Standardization has defined HbA_{1c} as the stable glucose adduct to the N-terminal group of the β-chain of HbA₀.

*International Federation of Clinical Chemistry



Roche Diagnostics
Scandinavia AB
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 9999
fax +45 3639 9979

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

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

Reference intervals for 25 of the most frequently used properties in clinical chemistry

Proposal by Nordic Reference Interval Project (NORIP)

Pål Rustad (prustad@furst.no), Furst Medical Laboratory, Oslo



Introduction

A project for establishing common Nordic reference intervals for 25 of the most common properties used in clinical chemistry (table 1) was established 27th Mars 1998. The project was supported by The Scandinavian Society for Clinical Chemistry (NFKK)

and the project members were elected by the national societies of clinical chemistry in the five Nordic countries: Peter Felding, Denmark (secretary), Leifur Franzson, Iceland, Veli Kairisto, Finland, Per Hyltoft Petersen, Denmark, Pål Rustad, Norway (leader), Gunnar Skude, Sweden. The project member from Sweden have since changed first to Kristoffer Helsing, then to Per Simonsson.

Detailed project data are presented on the project home site (1).

General concept

Nordic laboratories were invited to participate to follow this general concept:

- Contribute 3500 DKR to the project group for the whole project.
- Collect at least 25 reference person (healthy personal and their healthy adult family members) serum-, plasma- and full blood samples (see "Inclusion criteria") and freeze at -80°C . The reference persons should be evenly distributed on gender and age. Some of the samples should be collected for analysis at the laboratory and some for submission to a central data bank (7 serum, 2 plasma, 1 EDTA buffy coat, each 1 mL). Each reference person should fill out a questionnaire to collect relevant data for evaluation of reference intervals.
- Receive 5 control materials on dry ice: CAL, X, HIGH, LOW, P. CAL (with reference method values for most properties) will be the "calibrator" of the project and X is produced for future use with transferred target values (both are unmodified frozen

serum pools from male blood donors). HIGH (serum pool concentrated by freeze drying) and LOW (HIGH diluted 1:2 with an aqueous solution of sodium and calcium) will be used to evaluate linearity of methods and P (serum pool from women using oestrogen) as a general control with somewhat different properties than the other pools.

- Analyse controls (ten CAL and three of each of the other in at least one series and ten X in the rest of the series if necessary) and samples in one series at the laboratory. All labs were asked to analyse on thawed samples. The labs were also encouraged to do measurements on fresh serum and plasma with controls in series as described above.
- Submit analytical data, method data and reference person data to a central database.
- Reference intervals will be computed centrally.
- After project is finished, the bio- and data bank will be administered by The Scandinavian Society for Clinical Chemistry (NFKK).

Inclusion criteria for reference persons

The reference individual should

- be feeling subjectively healthy
- have reached the age of 18
- not be pregnant or breast-feeding
- not have been an in-patient in a hospital nor have been subjectively dangerously ill during the last month
- not have consumed more than 2 measures of alcohol (24 g) in the last 24 hours
- not have given blood as a donor in the last five months
- not have taken prescribed drugs other than the P-pill or estrogens during the last two weeks
- not have smoked in the last hour prior to blood sampling

Sample handling

Condition of reference person

The reference person should sit at least 15 minutes

¹ Nomenclature of "Committee on Nomenclature, Properties and Units (IFCC&IUPAC)" have been used in the text.

before sample collection. The sample should be collected with standard technique from the cubital vein with as little stasis as possible.

Sample collection

Heparin- and EDTA sample tubes should be mixed by turning the sample tubes ten times. The sample tubes, if possible, should be stored in the dark not to influence bilirubin concentrations.

After sample collection the primary tubes without addition should be kept at room temperature $1/2 - 1 1/2$ hours before centrifugation and Li-heparin tubes should be centrifuged within 15 minutes in room temperature. The samples should be centrifuged 10 minutes (minimum 1500g).

The serum samples should be distributed to secondary sample tubes within two hours after sample collection, plasma within half an hour. The samples should be stored at -80°C within four hours after sample collection.

Analysis

Before analysis the samples should be thawed at room temperature in the dark for one hour, then mixed by turning ten times. The measurements should be done within 4 hours after thawing of samples.

If fresh samples are used for analysis, this should be done within four hours after sample collection.

Data

Data collected from participating laboratories

Analytical method: Instrument manufacturer, instrument name, method group, method name, unit, slope and intercept ($V_s = V_i \times \text{slope} + \text{intercept}$ where V_s is submitted value and V_i is original instrument value).

Reference person data registered on questionnaire: Person ID, age, gender, height, weight, date of 1. day of last menstrual period (women), ethnic origin, heredity for diabetes, number of years residing in a Nordic country, chronic disease(s), medication, strenuous exercise last week, alcohol consumption, habitual smoking, number of hours from the last meal, date of blood sampling, number of total blood donations.

Control analytical data: Control ID, measurement date, series no, measurement value.

Reference person analytical data: Person ID, measurement date, series no, material (serum or plasma), material handling (fresh or thawed), measurement value.

Data base

The data are stored in a MS Access relational data base at Først Medical Laboratory, Oslo and is administered by Pål Rustad.

102 laboratories have participated resulting in about 200 000 measurement data; about 125 000 reference values (of which barely half is on thawed serum) from 3036 reference persons and about 75 000 control values.

Data handling

The enzymes and the non-enzymes are treated differently:

Enzymes

Heidi Steensland, and later the Norwegian enzyme group (see "Evaluation") have had the responsibility to select the methods with necessary quality (compatible to IFCC methods at 37°C). If the laboratory have used a slope/intercept correction to the submitted data, the data have been transformed back to original instrument values.

Non-enzymes

For each series the reference values are multiplied with the factor Target CAL / Mean CAL in that series (or Target X / Mean X if only X have been used in that series).

Target values for reference sera

The target values for CAL is established in three different ways depending on component (see table 1):

1. Transferred value from IMEP 17-1 (2) to CAL by The Nordic Trueness Project, 2002.
2. Reference method values established in 1997 by DGKC².
3. Median from all laboratories in NORIP (HDL-cholesterol and TIBC)

The target value for X is either established as transferred value from IMEP 17-1 in The Nordic Trueness Project or as transferred value from CAL in NORIP.

Data exclusion

Data have been excluded for different reasons:

² DGKC: "Deuche Gesellschaft für Klinische Chemie".

(Fortsættes side 14)

Component	Unit	CAL		Quality goal	Gen-der	Age	Calculated					
		Target value	Source				Bias	Serum				
				Low				90% CI	High	90% CI	N	
Albumin	g/L	40,52	NTP	2,1 %	FM	18-39	36,5	36.3-36.7	47,9	47.5-48.4	1010	
						40-69			45,4	45.2-45.6	1248	
						>=70	34,4	33.5-34.8		450		
Bilirubin	umol/L	8,5	DGKC	6,6 %	FM	>=18	4,7	4.5-5.0	24	23.1-25.1	2738	
Calcium	mmol/L	2,266	NTP	1,4 %	FM	>=18	2,17	2.17-2.18	2,51	2.50-2.52	2569	
Calcium corrected	mmol/L	2,2816		1,2 %	FM	18-49	2,20	2.19-2.21	2,47	2.46-2.48	1385	
						>=50			2,53	2.52-2.54	1149	
Cholesterol	mmol/L	4,90	NTP	3,0 %	FM	18-29	2,89	2.78-3.04	6,18	6.0-6.37	674	
						30-49	3,43	3.28-3.55	6,92	6.77-7.19	843	
						>=50	4,02	3.98-4.14	7,87	7.73-8.09	1216	
Creatinin	umol/L	70,6	NTP	4,7 %	F	18-59	51,1	50.2-52.0	84,1	83.0-87.0	1081	
						>=60				310		
					M	18-59	63,6	62.8-64.3	100,0	98.7-101.8	926	
						>=60				317		
Iron	umol/L	21,16	NTP	5,4 %	F	18-49	9,2	8.9-9.6	33,7	33.0-34.4	2309	
Iron saturation		0,311		10,1 %	F	18-49	0,11	0.08-0.12	0,50	0.48-0.58	162	
						>=50	0,14	0.11-0.17		133		
					M	>=18	0,16	0.14-0.17	0,57	0.53-0.61	369	
Glucose	mmol/L	4,464	NTP	1,7 %	FM	>=18	3,98	3.94-4.09	5,99	5.90-6.13	918	
						F	>=18	3,94	3.86-4.05	5,87	5.68-5.99	482
						M	>=18	4,17	4.08-4.24	6,21	5.96-6.50	436
HDL-cholesterol	mmol/L	1,331	NORIP	3,9 %	F	>=18	1,03	0.99-1.06	2,61	2.54-2.66	1379	
						M	>=18	0,83	0.79-0.86	2,13	2.05-2.16	1222
Potassium	mmol/L	3,74	NTP	2,3 %	FM	>=18	3,61	3.60-3.63	4,64	4.61-4.66	2608	
LDL-cholesterol	mmol/L	2,9		4,0 %	FM	18-29	1,24	1.06-1.33	4,29	3.98-4.38	275	
						30-49	1,39	1.28-1.68	4,71	4.39-5.11	310	
						>=50	1,98	1.86-2.16	5,35	5.13-5.67	579	
Magnesium	mmol/L	0,797	NTP	2,6 %	FM	>=18	0,71	0.70-0.71	0,94	0.93-0.95	2123	
Sodium	mmol/L	137,4	NTP	0,5 %	FM	>=18	136,7	136.3-136.9	144,8	144.5-145.1	2642	
Phosphate	mmol/L	1,03	DGKC	5,4 %	F	>=18	0,85	0.84-0.87	1,49	1.45-1.50	1365	
						18-49	0,75	0.73-0.77	1,63	1.57-1.70	670	
						>=50			1,33	1.31-1.39	558	
Protein	g/L	67,1	DGKC	2,1 %	FM	>=18	62,4	62.0-62.7	77,9	77.5-78.8	1985	
TIBC	umol/L	68,0	NORIP (IFCC transferrin)	4,8 %	FM	>=18	48,9	48.5-50.1	83,4	81.1-85.7	668	
Triglycerides	mmol/L	1,31	DGKC	7,1 %	FM	>=18	0,47	0.44-0.48	2,60	2.35-2.86	1203	
Urea	mmol/L	4,8	NTP	7,9 %	F	18-49	2,66	2.47-2.71	6,41	6.09-6.71	761	
						>=50	3,11	2.97-3.31	7,97	7.66-8.35	585	
					M	18-49	3,24	3.08-3.31	8,16	7.97-8.42	649	
						>=50	3,64	3.46-3.78		538		
Uric acid	umol/L	290,2	NTP	7,2 %	F	18-49	154	148-159	350	340-365	780	
						>=50			394	379-414	608	
					M	>=18	231	225-239	475	466-481	1232	

NORIP Reference intervals									
Plasma (Li heparin)					Suggestions				
Plasma (Li heparin)					Serum		Plasma		Comment
Low	90% CI	High	90% CI	N	Low	High	Low	High	
35,8	35.2-36.3	47,2	46.9-48.1	452	36	48			
		45,4	45.1-45.9	589		45			
34,5	33.8-34.9			244	34				
5,1	4.7-5.4	26	24.3-28.4	887	5	25			
2,15	2.14-2.16	2,48	2.47-2.50	1204	2,15	2,51			
2,17	2.16-2.18	2,46	2.45-2.49	623	2,17	2,47			=Ca+0.020x(41.3-Alb) where 41.3 g/L is the albumin median
		2,52	2.49-2.53	558		2,53			
2,95	2.79-3.14	5,89	5.78-6.52	316	2,9	6,1			
3,35	3.13-3.51	6,75	6.41-7.06	368	3,3	6,9			
3,89	3.79-4.01	7,35	7.22-7.62	618	3,9	7,8			
50,5	47.4-52.7	87,5	84.5-90.4	647	50	90			See table 3 and plot of enzymatic-, Vitros - and Jaffe methods on NORIP home site (1)
62,4	60.7-63.7	100,7	98.6-103.1	597	60	100			
9,0	8.3-9.4	33,7	32.2-35.0	1076	9	34			Results <6 umol/L removed
0,12	-	0,61	-	56	0,10	0,50			Oestrogen users and iron <6 umol/L removed
					0,15				
0,14	-	0,59	-	80		0,57			
4,18	4.14-4.36	6,29	6.12-6.52	527	4,0	6,0	4,2	6,3	Fasting (>=12 h)
4,13	3.97-4.18	6,12	5.91-6.30	271					
4,47	4.34-4.55	6,54	6.19-6.99	256					
1,04	0.98-1.08	2,68	2.59-2.79	644	1,0	2,7			
0,80	0.75-0.85	2,14	2.09-2.28	586	0,8	2,1			
3,47	3.45-3.49	4,38	4.32-4.43	1172	3,6	4,6	3,5	4,4	See table 2
1,21	0.58-1.36	4,00	3.68-4.30	144	1,2	4,3			
1,47	1.16-1.61	4,25	3.95-4.95	159	1,4	4,7			LDLchol.=cholesterol-HDLcholesterol-triglycerides/2, where triglycerides is <4 mmol/L
1,94	1.73-2.05	5,08	4.89-5.86	351	2,0	5,3			
0,71	0.71-0.72	0,93	0.93-0.94	943	0,71	0,94			
136,7	136.35-137.11	143,6	143.4-143.9	1291	137	145		144	
0,76	0.72-0.78	1,41	1.37-1.45	618	0,85	1,50	0,76	1,41	
0,71	0.69-0.73	1,53	1.45-1.59	298	0,75	1,65	0,71	1,53	
		1,23	1.16-1.31	271		1,35		1,23	
64,3	63.8-64.9	79,5	79.2-80.0	877	62	78	64	79	
47,4	44.7-49.8	79,8	76.0-84.5	136	49	83	47	80	Oestrogen users removed
0,45	0.42-0.48	2,39	2.21-2.55	704	0,45	2,60			Fasting (>=12 hours)
2,59	2.36-2.72	6,24	5.76-6.79	276	2,6	6,4			
3,05	2.68-3.38	7,40	7.23-8.70	248	3,1	7,9			
3,21	2.97-3.50	8,08	7.50-8.87	252	3,2	8,1			
3,46	3.24-3.61	8,06	7.83-9.75	230	3,5				
160	142-168	365	333-407	280	155	350			
		421	397-456	257		400			
227	213-235	482	455-502	503	230	480			

Component	Unit	CAL		Quality goal	Gen-der	Age	Calculated				
		Target value	Source				Bias	Serum			
				Low				90% CI	High	90% CI	N
Enzymes (7)											
Alanine aminotransferase	U/L	17,8	DGKC	6,1 %	F	>=18	8	6.7-8.5	46	43-49	1220
					M	>=18	10	8.9-10.9	68	63-74	1080
Aspartate aminotransferase	U/L	23,6	NORIP	3,4 %	F	>=18	13	12-13	37	35-38	1128
					M	>=18	14	13-15	45	43-47	1012
Creatinekinase	U/L	118,8	DGKC	7,3 %	F	>=18	33	31-35	207	180-233	1048
					M	18-49	50	45-54	398	351-487	397
					M	>=50	39	36-46	277	252-415	404
Alkaline phosphatases	U/L	64,0	NORIP	4,5 %	FM	>=18	37	36-39	106	101-113	954
Gamma-glutamyl-transferase	U/L	35,8	NTP	6,1 %	F	18-39	10	9-11	42	34-54	283
					F	>=40	11	10-11	77	64-81	445
					M	18-39	12	10-13	78	56-168	244
					M	>=40	15	14-16	114	99-134	409
Total amylase	U/L	55,4	NORIP	6,4 %	FM	>=18	27	25-29	118	113-124	719
Pancreatic amylase	U/L	27,0	NORIP	7,6 %	FM	>=18	11	6-13	64	54-68	497
Lactate dehydrogenase	U/L	141	NORIP	2,7 %	FM	18-69	103	90-106	204	198-210	372
						>=70	114	-	255	-	87

(Fortsat fra side 11)

1. Insufficient control data for reported reference values.
2. Same samples measured by different methods on same component.
3. Material difference: Automatic test of extreme differences between combinations of serum, plasma, fresh, thawed - the extreme value is excluded.
4. Person exclusions (exclusion criteria): Extreme values for one or more properties for one person excludes all results for that person:
 1. Glucose > 11 mmol/L, glucose > 7 mmol/L and fasting ≥ 12 hours
 2. 5s/3s and 4s/4s rule: At least one result outside median(NORIP) ± 5s for one property and at least one value for a different property outside median(NORIP) ± 3s (5s3s rule). The same rule have also been applied with 4s limits for both properties (s is total biological variation based on reference intervals from Malmø/Odense, logarithmic transformations).
5. Method exclusions: Not compatible with enzyme IFCC 37°C-methods, UIBC reported as TIBC method, ionised calcium reported as total calcium method,

plasma with bad correlation with serum for some methods.

6. Component specific exclusions: Non-fasting (triglycerides, glucose), diabetes in near family (glucose), physical activity (CK), oestrogen use (TIBC), values <6 umol/L iron (iron and iron saturation).
7. Enzymes: Results outside mean + 4s (s - standard deviation of gender partitioned distributions using log-transformations).
8. Refval 4.0: Automatic exclusions for non-enzymes (see "Calculation of reference intervals").

Calculation of reference intervals

Method

Simple nonparametric method have been used to calculate low and high reference limits as 2.5 and 97.5 percentiles respectively of distribution of reference values, and calculations have been done by using computer program Refval 4.0 (3) based on IFCC recommendations.

Partitioning

Partitioning of distribution of reference values have been evaluated using theory outlined by Ari Lahti et al.

NORIP Reference intervals									
Plasma (Li heparin)					Suggestions				
					Serum		Plasma		
Low	90% CI	High	90% CI	N	Low	High	Low	High	Comment
7	6-8	45	37-50	482	10	45			
10	9-11	68	56-87	443		70			
14	13-14	36	34-38	533	15	35			
16	16-17	45	43-52	480		45			
35	32-36	215	192-257	473	35	210			Results for persons participated in strenuous sports during the last week before sample collection is excluded
55	49-62	481	308-738	175	50	400			
42,0	42-46	405	261-475	200	40	280			
44,0	35-48	95	90-113	141	35	105			Roche Modular and Vitros for serum and only Vitros for plasma
9,0	-	42	-	113	10	45			
9,0	3-10	77	61-92	206	10	75			
11,0	-	117	-	104	10	80			
13,0	10-14	109	72-127	185	15	115			
24	20-29	115	99-122	311	25	120			
11	8-13	61	49-71	218	10	65			Only Roche Modular
-		-		0	105	205			
-		-		0	115	255			

(4) and incorporated by him in Refval 4.0. The criteria for not partitioning is that >0.9% and <4.1% of each of the subdistributions should be outside 2.5- and 97.5 percentiles of the common distribution.

Conclusions on gender partitioning were mostly made using this program. Reasonable age limits have been estimated by 'qualified guessing' before partitioning program have evaluated the resulting subdistributions according to the criteria mentioned above.

Reference intervals

Evaluation of reference intervals

Seven groups from different laboratories in Norway have evaluated the reference intervals proposed by the NORIP project group for all properties as presented on the project home site (1). The results of the evaluation were presented at a one-day meeting on 7th April 2003 in Oslo. Most of the suggestions from the groups (reports on project home site) have been taken into account in the proposal presented below.

Proposed reference intervals

The proposed reference intervals are presented in [table 1](#)

Explanations to the column labels:

“Value”: Reference method values used for CAL to correct reference values.

“Source”: NTP: Transferred value from IMEP 17-1 in Nordic Trueness Project, 2002. DGKC: Reference method value from DGKC, 1997. NORIP: Median of CAL-values in NORIP.

“Quality goal”: The percentages are calculated for each component as 0.375 of total biological variation calculated from reference intervals in this table as $[\log(H) - \log(L)]/4$ for lognormal distributions or as $0.5*(H-L)/(H+L)$ for normal distributions where H (high reference limit) minus L (low reference limit) is the most narrow suggested reference interval for that property.

“LOW” and “HIGH”: Low and high reference limit.

“Gender”: F-female, M-male

“Calculated”: The reference limits and 90% confidence intervals (90% CI) in most cases are given with one decimal more than is reasonable to use in practice.

“N”: Number of reference values used to calculate reference interval.

Discussion

Potassium

Table 2: Serum and plasma potassium reference intervals from different sources

	NORIP	Tietz (5)	Laurell (6)
Serum	3.5-4.6	3.5-5.1	3.5-5.0
Plasma	3.4-4.4	3.4-4.4	3.5-4.5

The upper reference limit for serum potassium is markedly lower than Tietz and Laurell suggests, but this is not the case for plasma. As the lower reference limit is essentially the same for serum and plasma for NORIP, Tietz and Laurell, but not the upper limit, this difference probably have something to do with sample treatment after collection. It might be assumed that sample treatment have been optimal in this project (see "Sample collection") relative to what is common in general practice.

Creatinin

Plots of the creatinin reference value distributions for male and female for the three major method groups Jaffé, Vitros (Ortho) and enzymatic are shown on the project home site.

Enzymes

See (7).

Documentation

Results from the project have been continuously updated on the project home site (1). Specific details for each property can be viewed by selecting the specific property from the table presented by selecting "Preliminary project data" and "Compiled data for each component".

Table 3: Creatinin reference intervals with 90% confidence limits for the three method groups.

	Female			Male		
	Reference interval	90% confidence interval	N	Reference interval	90% confidence interval	N
Enzymatic	46-92	41-50, 86-96	137	60-105	57-64, 101-109	113
Jaffé	52-84	51-53, 83-87	944	64-98	62-65, 96-100	858
Vitros	50-81	49-52, 79-83	298	64-102	63-66, 99-105	259
NORIP suggestion	50-90			60-100		

Implementation of common reference intervals

Validation of method

To use the common reference intervals in Nordic laboratories the NORIP project group suggests that the quality goal should be that the laboratory's absolute value of bias relative to target value for the control X (or CAL) should be less than 0.375 of total biological variation, i.e. $|M/T - 1| < B$ where M is the measured value of X (or CAL) in the laboratory, T is the CAL target value and B the bias quality goal. B is presented in table 1 for each component in the column "Quality goal".

For the enzymes and some other components with low target values for CAL and X it might be necessary also to validate the method with respect to trueness at the levels of the reference limits.

On the project home site comparisons between serum and plasma for different instruments/instrument manufacturers are presented. These comparisons should be taken into account before reference intervals for plasma are taken into use.

The control serum X (NFKK Reference Serum X) will be available from DEKS³.

NOBIDA (Nordisk Reference Interval Projekts Biobank og database)

The intention with establishing the bio-bank is to let other projects use the samples for establishing Nordic reference intervals for other properties than described here. NFKK has established a group that on their behalf will have the responsibility to handle requests for data and samples from the NFKK data- and bio-bank NOBIDA. The leader for the group is Pål Rustad. Guidelines for requests will soon be published on the internet home site of NORIP and at the NFKK home site (<http://nc.ibk.liu.se/nfkk/head.htm>).

The bio-bank including the control X, is located at DEKS.

³ Danish Institute for External Quality Assurance for Laboratories in Health Care, Denmark (<http://www.deks.dk/>)

Acknowledgements

The work has been done in co-operation for and within the community of clinical chemistry in the Nordic countries. The staffs at the participating laboratories made it possible.

Special thanks to other persons and institutions (in alphabetical order) outside the NORIP project group for invaluable contributions to the final result:

Ole Blaabjerg, Odense University Hospital, Odense for supervision of production of HIGH and LOW control materials.

Ivan Brandslund, Vejle Hospital and Vejle Amt for providing the project with the data registration program.

Christian Enggaard, Nalge Nunc International for providing sample tubes for free.

Nils Jørgensen, Sønderborg Hospital, Sønderborg for data handling advise.

Ari Lahti, Rikshospitalet University Hospital, Oslo has developed improved partitioning theory for reference interval calculation and have been a general participant in the data handling part of the project.

Minna Loikkanen, Labquality, Helsinki for providing the project with the method data base, providing us with a part of CAL control material and for the practical aspects concerning the project in Finland.

Arne Mårtensson and Gunnar Nordin, EQUALIS, Uppsala for handling the practical aspects of the project in Sweden, also as key persons in the heamatological part of the project.

Elin Olavsdottir, Landspítallin, Reykjavik for translating the project description to English.

Inger Nørgaard, Hjørring Hospital, Hjørring for production of control materials P and HIGH/LOW.

Heidi Steensland, Ullevål University Hospital, Oslo started it all and have taken the responsibility for selecting IFCC compatible enzyme method data for the project.

Kjell Torgeir Stokke, my chief at Først Medical Laboratory, Oslo, for letting me have a free hand with this project.

Adam Uldall, DEKS, Herlev University Hospital, Herlev, a key person in most aspects of the project: Labels and sample tubes, supervision of production and testing of CAL and X for NORIP purpose, target value assignment and delivery to laboratories, bio bank etc.

Petter Urdal, Ullevål University Hospital, Oslo, one of the persons to take the initiative in the project, also the organiser of the seven Norwegian groups who evaluated the NORIP results.

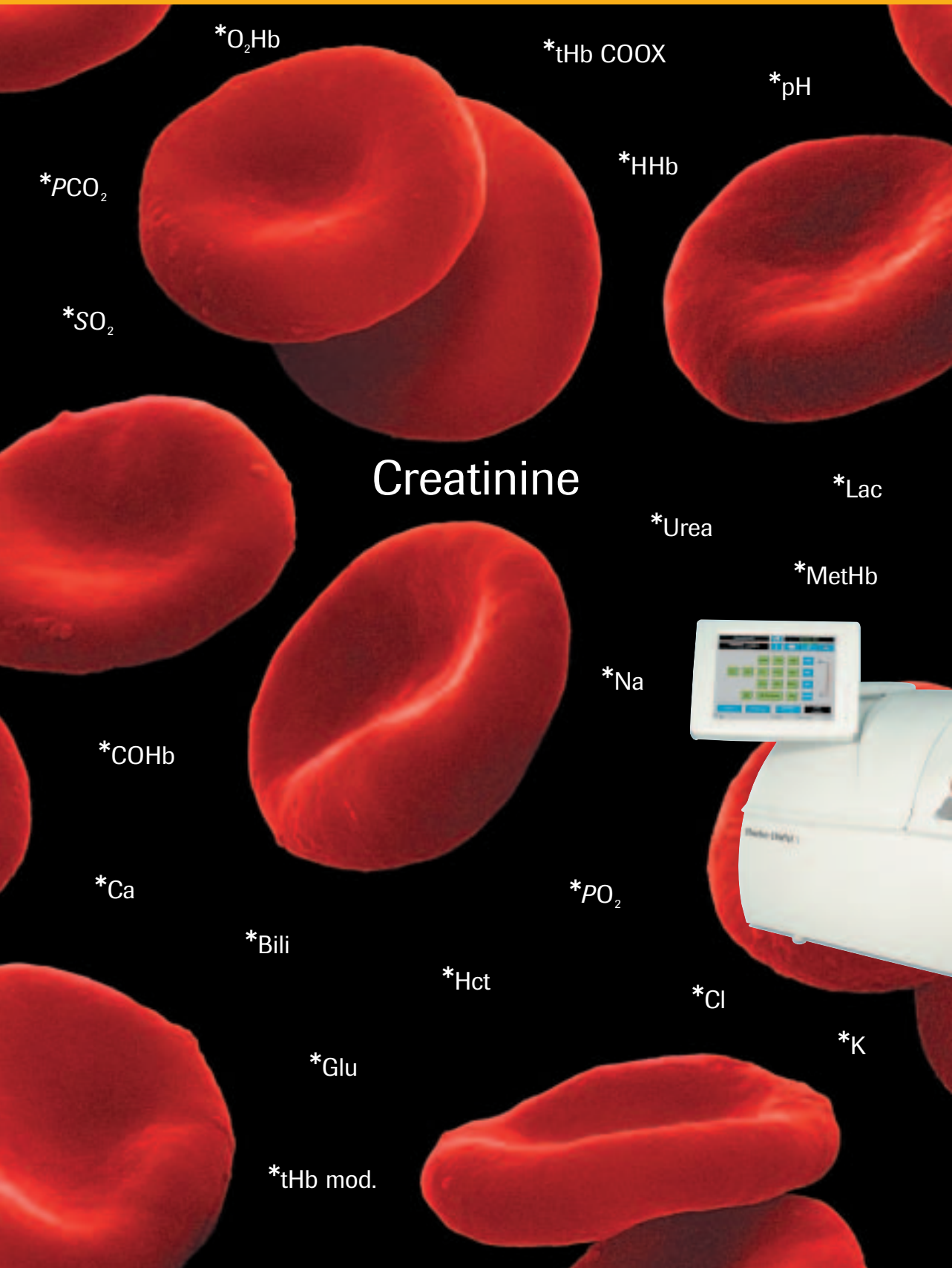
Special thanks to Peter Felding, Per Hyltoft Petersen and Per Simonsson for constructive comments to this publication.

References

1. Rustad P, Nordic Reference Interval Project. <http://www.furst.no/norip/>
2. Örnemark U et al. IMEP-17 Trace and minor constituents in human serum. Certification report, Internal report GE/R/IM/36/01 (EUR 20243 EN), IRMM, Geel, September 2002.
3. Solberg HE. RefVal: A program implementing the recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry on the statistical treatment of reference values. *Comput Meth Progr Biomed* 1995; 48: 247-256.
4. Lahti A, Hyltoft Petersen P, Boyd JC, Fraser CG, Jørgensen N. Objective criteria for partitioning Gaussian-distributed reference values into subgroups. *Clin Chem* 2002; 48: 338-52.
5. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd Edition 1999 Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania.
6. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. Sjätte upplagan 1991 Studentlitteratur Lund
7. Strømme J et. al.: Suggested reference intervals for 8 serum enzymes based on data from the NORIP database. <http://www.furst.no/norip/reports/enz.htm> 2002.



Adam, a 51-year-old businessman suffers a heart attack at the office.

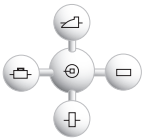


*This is one of the 19 parameters provided by Omni S.

Roche OMNI S Blood Gas Analyser

To stop a serious flow of events

A fast and accurate diagnosis is the best guarantee for an efficient treatment of Adam. The new Omni S analyses the 19 most important parameters in the shortest possible time. This, together with user friendliness and easy maintenance, will gain time – time better spent with the patients. And in a near future Omni S will be available with a module for creatinine analysis.



Omni S is also fully compatible with our information management system DataCarePOC. A flexible IT-solution with a capacity to integrate all our Near Patient Testing products.



Omni S will give you more parameters, including Creatinine, in less time.

www.roche-diagnostics.com/npt



Diagnostics

Roche Diagnostics
Scandinavia AB
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 Diagnostics
Postboks 6610, Etterstad
NO-0607 Oslo
tel +47 23 37 33 00
fax +47 23 37 33 99

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

Reference intervals for haematology analytes

Preliminary results from the Nordic Reference Interval Project (NORIP)

Arne Mårtensson (arne.martensson@equalis.se) EQUALIS, SE-751 09 Uppsala, Sweden



Half of the laboratories participating in the clinical chemistry part of NORIP also measured the common haematology analytes in samples from the reference persons. The decision to include the haematology in the NORIP was first made in Finland and since then joined all participating laboratories in Sweden and Iceland, one third of the Danish and one laboratory in Norway this part of the project.

The haematology part of the project can be looked upon as an addition to the original NORIP. The reference persons are the same and the information from the questionnaire to them is the same. This description focuses on the differences compared to the clinical chemistry.

At the same time as the samples for the clinical chemistry analyses were collected from the reference person, venous samples with EDTA as anticoagulant were also drawn. These samples, from altogether about 1 800 reference persons, were analysed as routine samples on the haematology instruments in the participating laboratories. The analytical data, method data and reference person data were submitted to the central database where it is stored in a MS Access relational database administered by Gunnar Nordin and Arne Mårtensson at EQUALIS, Uppsala.

Different criteria for exclusion of data have been considered. However, data exclusion has been kept to a minimum. Data have been excluded only for the following reasons:

- For laboratories with more than one series of data from different instruments, only one series is included into the calculations.
- Single results outside mean $\pm 5s$ (s - standard deviation) have been excluded. This exclusion was repeated until no more outliers were found (twice needed). In total 28 results out of about 21 000 were excluded.

The haematology samples were collected in different types of EDTA-tubes in the participating laboratories. Results from samples collected in tubes with liquid K_3 -EDTA are affected by a dilution effect. Better agreement between the analyte means from different laboratories can be achieved if the results are corrected for this dilution effect. Furthermore, an increasing number of laboratories are using tubes with dry K_2 -EDTA, which are recommended already 1993 by the ICSH (The International Council for Standardization in Haematology). Accordingly, all results were corrected, to the expected values in undiluted samples, before the reference intervals were calculated centrally by EQUALIS. The calculations, of the reference intervals with simple nonpa-



KAN DU FÅ NÅGRA
SIGNIFIKANSENER
UR
DET HÄR?

rametric method and the decisions for partitioning into subgroups, were done in the same way as in the clinical chemistry part of the project.

The database contains further information, which have not yet been examined, for example differential counts on leukocytes or the results in relation to haematology instrument used.

For haematology analytes there is no easily obtained common calibrator. The working group believes that results from the different national external quality control programs could be used to define quality specifications to be fulfilled by the laboratories sharing the new reference intervals.

Preliminary haematology reference intervals

Analyte	Gender subgroup	NORIP calculated	NORIP suggested
B-Haemoglobin (mmol/L)*	Women	7,09 – 9,27	7,1 – 9,3
	Men	8,12 – 10,30	8,1 – 10,3
B-Haemoglobin (g/L)	Women	117 – 153	117 – 153
	Men	134 – 170	134 – 170
B-Erc, volume fraction	Women	0,348 – 0,459	0,35 – 0,46
	Men	0,395 – 0,500	0,40 – 0,50
B-Erythrocytes ($10^{12}/L$)	Women	3,94 – 5,16	3,9 – 5,2
	Men	4,25 – 5,71	4,2 – 5,7
Erc-MCV (fL)		82,0 – 98,0	82 – 98
Erc-MCH (fmol)*		1,64 – 2,02	1,6 – 2,0
Erc-MCH (pg)		27,1 – 33,3	27 – 33
Erc-MCHC (mmol/L)*		19,2 – 21,6	19,2 – 21,6
Erc-MCHC (g/L)		317 – 357	317 – 357
B-Leukocytes ($10^9/L$)		3,47 – 8,81	3,5 – 8,8
B-Thrombocytes ($10^9/L$)#	Women	165 – 387	–
	Men	145 – 348	–
	All	153 – 367	145 – 390

* Unit recommended by IFCC/IUPAC.

For B-Thrombocytes the partitioning rules suggest separate low reference limits for women and men but the working group tends to propose a common reference interval for both genders.

The results in the table do not present the final proposal and the discussions in the working group are not finalised. Some results remain to be explained and the working group has not yet considered all details. Rounding off is another question for further discussions.

The Nordic working group has the following participants: Eeva-Riitta Savolainen (Oulu/Uleåborg Finland), Veli Kairisto (Turku/Åbo Finland), Niels Jørgen Christensen (Aarhus/Århus Denmark), Leifur Franzson (Reykjavik Iceland), Vigfus Thorsteinsson (Akureyri Iceland), Sverre Sandberg (Bergen Norway), Marthe Wedø Aune (Trondheim Norway), Birgitta Swolin (Gothenburg/Göteborg Sweden), Gunnar Nordin and Arne Mårtensson (Uppsala Sweden).

The haematology results from the project are shown on the project home site <http://www.furst.no/norip>. Specific details of each analyte can be viewed by selecting the specific analyte on the web page by selecting “Haematology data” and then “Data for each analyte”.



Island

Cytokrom P-450 (CYP)-genotyping i rasjonell og individrettet farmakoterapi

Per Wiik Johansen¹, Stein Bergan³, Helge Rootwelt^{2,3}, Eli Anne Kvittingen^{2,3}, Øyvind Melien¹, Hans Erik Rugstad¹. ¹Avdeling for klinisk farmakologi, ²Institutt for klinisk biokjemi og ³Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, Oslo. E-post per.w.johansen@rikshospitalet.no

Bakgrunn

Det er så langt karakterisert 18 humane cytokrom P-450 (CYP)-familier, og minst tre av disse familiene er involvert i metabolismen av legemidler (CYP1-3) (1). Selv om enzymene finnes i en rekke vev, er det CYP-enzymene i leveren som bidrar mest i biotransformasjonen av legemidler. Aktiviteten av CYP-enzymene reguleres på gennivå av mange ulike mekanismer og kan moduleres etter eksponering for visse eksogene substanser, bl.a. legemidler. Dette kan medføre både inhibisjon (hemming) og induksjon (økt enzymaktivitet) av de ulike CYP-enzymene. Enzyminduksjon skjer vanligvis ved økt gentranskripsjon og er ofte uspesifikk med affeksjon av flere ulike CYP-enzymmer. I motsetning til inhibisjon, som ofte er en akutt effekt, vil induksjon skje mer gradvis og ofte først gi seg utslag etter flere dager. Både inhibisjon og induksjon er i utgangspunktet reversible prosesser. Slike endringer i enzymaktiviteten kan ha viktige kliniske implikasjoner i form av endret medikamentomsetning og er viktige i forbindelse medikamentell interaksjonsproblematikk og endringer i effekt- og bivirkningsprofil.

Det er beskrevet genetiske polymorfismer (allele varianter) av ulike CYP-enzymmer som kan påvirke medikamentell terapierespons. Vanligvis er dette av klinisk betydning kun for individer som har to ikke-funksjonelle alleler (1-10% av kaukasere), og fenotypene karakteriseres som langsomme omdannere ("poor metabolisers"). Siden de fleste medikamenter omdannes til inaktive eller mindre aktive metabolitter, vil langsomme omdannere ha større risiko for bivirkninger. Den kliniske relevans av en genetisk polymorfisme i et legemiddelmetaboliserende enzym er imidlertid avhengig av at omdanningsveien representerer en hovedrute for eliminasjonen av det aktuelle legemidlet og at legemidlet må ha et relativt smalt terapeutisk konsentrasjonsområde, eller at legemidlet er avhengig av bioaktivering for å produsere de farmakologisk aktive metabolittene.

Multiplikasjoner av funksjonelle gener er også beskrevet, og kan forårsake økt legemiddelomsetning

og nedsatt terapeutisk respons ("ultrarapid metabolisers"). Hvis legemidlet er et inaktivt prodrug som krever enzymatisk omdanning for å aktiveres in vivo, vil personer med langsom medikament-omsetning ha nedsatt effekt, mens derimot genmultiplikasjoner vil kunne gi uvanlig kraftig effekt og bivirkninger.

Genotyping av CYP-enzymmer kan derved brukes til en rasjonell, individrettet farmakoterapi (2). Potensialet for innsparing av samfunnsøkonomiske kostnader er stort, men prospektive studier vedrørende kostnad-nytte-effekt av farmakogenetiske analyser er nødvendig for å kartlegge den økonomiske siden bedre. I denne artikkelen tar vi opp momenter som det er viktig å ta hensyn til.

Farmakogenetikk

Farmakogenetikk omfatter studiet av sammenhengen mellom variasjon i genetiske faktorer og variasjoner i legemiddelrespons (3). Variabel legemiddelrespons kan være betinget i henholdsvis farmakokinetiske eller farmakodynamiske variable (4). I denne artikkelen beskrives farmakokinetisk variabilitet ved effekten av ulike CYP-varianter med ulik legemiddelmetaboliserende evne. Av disse er CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 blant de viktigste, fordi de samlet metaboliserer en betydelig andel av alle legemidler som brukes klinisk. Her eksisterer det stor genetisk variabilitet som er vist å ha viktige kliniske implikasjoner i form av økt bivirkningsforekomst eller terapivikt (5-7). Det er også vist relativt store etniske forskjeller i utbredelsen av CYP-mutasjoner. For eksempel er den katalytisk inaktive CYP2D6 varianten CYP2D6*4 tilstede hos >30% av kaukasere, mens den bare finnes hos 1% av asiater. Etnisk tilhørighet er derfor en viktig demografisk variabel som bidrar til interindividuell variasjon i legemiddelmetabolisme og -respons (8). Slike forskjeller forklares oftest av når og hvor i mennesketens utvikling og migrasjon at mutasjonen opprinnelig oppstod. Subfamilien CYP3A har også betydning for et stort antall legemidler, men hittil er ikke den genetiske variabilitet godt karakterisert. Hos den

enkelte pasient kan genotyping av legemiddelmetaboliserende enzymer være et nyttig hjelpemiddel til å velge medikament og dose med høy forventet terapeutisk effekt kombinert med lav bivirkningsrisiko. Tatt i betraktning den stadig mer heterogene populasjonen i de nordiske land vil farmakogenetiske analyser kunne bidra til en mer sikker og differensiert behandling av ulike etniske grupper.

Medikamentell terapistyring nå og i fremtiden

Frem til nå har styring av medikamentell behandling blant annet basert seg på konsentrasjonsmålinger av medikamenter i biologiske væsker og fortolkning av disse resultatene. Dette forutsetter både kunnskap om forholdet mellom konsentrasjon og respons, at pasienten etterlever behandlingsregimet og at prøvene tas til korrekt tidspunkt. I fremtiden vil medikamentell terapistyring også inkludere farmakogenetiske analyser slik at valg av legemiddel og dosering kan gjøres før behandlingsstart eller under pågående terapi, basert på kunnskap om forventet legemiddelrespons (4). CYP-genotyping kan videre gi prediktiv informasjon for mange legemidler på én gang siden ett CYP-enzym kan omsette flere legemidler. Resultatet er konstant og gyldig gjennom livet og selve genotypingen influeres ikke av endring i hormonnivåer, interkurrente sykdomstilstander, annen samtidig legemiddeladministrering, pasientcompliance, korrekt prøvetakingstidspunkt eller om steady-state forhold er oppnådd.

Det vil i fremtiden være et klart behov for både de tradisjonelle og nye analysemetodene i medikamentell terapistyring da de representerer komplementære tilnærminger.

Lightcycler – velegnet analyseprinsipp ved mutasjonsanalyser

Rutinemessig genotyping på klinisk kjemiske laboratorier gjøres i økende grad ved sanntids kvantitativ PCR (polymerase kjedereaksjon) som fortløpende måler den mengde produkt som dannes under PCR reaksjonen, kombinert med mutasjonspåvisning ved hjelp av en eller annen form for probe-hybridiseringsteknikk. Lightcycler (Roche Diagnostics) er velegnet til kvantitering av DNA og RNA (9), samt til detektering av polymorfismer og mutasjoner. Temperaturen i PCR-kapillæret styres ved oppvarming og nedkjøling av luft. Temperaturendringene kan derved foregå mye hurtigere enn ved bruk av tradisjonelt PCR utstyr. Dette reduserer analysetidene fra 2-3 timer

til omkring 30 minutter. Mutasjonsanalysene er basert på analyse av smeltekurver for allel-spesifikke fluorescens-resonans-energioverføringsprober (FRET; fluorescence resonance energy transfer) hybridisert til PCR-amplifisert DNA. Prinsippet er basert på to hybridiserende prober hvis sekvens er valgt slik at de kan bindes til "target-sekvensene" på det amplifiserte DNA-fragmentet umiddelbart i forlengelsen av hverandre i et "hode-til-hale"-arrangement. Dette bringer de to probenes fargestoffer (fluoroforer) svært nær hverandre. Dette gir opphav til FRET-fenomenet der energien fra donorfluoroforen eksiterer akseptorfluoroforen. I praksis sendes det kun ut fluorescens fra akseptorfluoroforen når de to probene sitter inntil hverandre på DNA, og ikke når de forekommer fritt i oppløsningen. Mengden av utsendt fluorescens fra akseptorfluoroforen vil derfor korrelere til mengden DNA dannet i PCR-reaksjonen. Én mismatch mellom probe og amplifisert DNA gjør at proben fester seg dårligere til templatet. Dette senker smeltepunktet (den temperaturen der 50% av proben er hybridisert til templatet og 50% er fritt i løsningen) med 5-10°C i gjennomsnitt. En mismatch detekteres således ved at probens smeltepunkt reduseres i forhold til hybridisering til fullstendig komplementært DNA (figur 1). PCR-primere og deteksjonsprobene som blir brukt i våre rutineanalyser er spesifikke for det aktuelle CYP-genet, slik at verken beslektede CYP-gener eller pseudogener medbestemmes.

Lightcycler gir minimal risiko for "carry-over"-kontaminering fra tidligere PCR prøver til nye pasientprøver ved at prøverørene analyseres i sanntid med interne prober uten at korken må tas av med risiko for å spre PCR-produkter. I tillegg brukes reagenser (deoksyuridintrifosfat) i PCR-syntesen som gjør at PCR-produktene kan brytes ned enzymatisk (uracil-N-glycosylase) slik at de ikke kan fungere som templat for neste PCR-reaksjon. I hvert oppsett er det inkorporert positive og negative kontrollreaksjoner. I tillegg gjøres DNA-ekstraksjon samt pipettering av reagenser og prøvemateriale ved hjelp av robot med elektronisk logg som sørger for minimal risiko for prøveforbytning. Slik prøveforbytning er hyppigste årsak til feilrapportering av manuelle, genetiske rutineanalyser.

Farmakogenetisk diagnostikk

Målet med farmakogenetiske analyser er å identifisere risikopasienter hvor man kan forvente abnormal

respons på visse medikamenter. CYP-genotyping kan delvis predikere fenotypen, og derved bidra til å forutsi eller forklare irregulær respons på medikamenter. Slik genotyping kan dermed brukes til en mer individualisert farmakoterapi. Hele legemiddelområdet internasjonalt er inne i store endringer som vil stille helsevesenet overfor betydelige utfordringer. Stadig nye medikamenter og terapiregimer innføres og ny forskning viser at det er nødvendig å ta langt større hensyn til individuelle forskjeller hos pasienter når det gjelder deres omsetning og respons på legemidler for å oppnå en tilstrekkelig legemiddeleffekt og for å redusere bivirkninger. Fremtidens legemiddelbehandling vil trolig stille helt andre krav til en individuell tilpasning enn i dag på mange terapiområder. Rikshospitalet har tatt konsekvensen av en slik utvikling og utfører nå rutineanalyser for flere av CYP-enzymene (CYP2D6/2C9/2C19).

I vurdering av hvordan farmakologiske gentester best kan anvendes i klinisk virksomhet, må testenes styrker og svakheter tas i betraktning. Styrken ved genetisk diagnostikk er spesifisiteten, ved at man med svært høy sikkerhet påviser eventuell forekomst av den genvariant det undersøkes for. Imidlertid vil ikke genotypen med like stor sikkerhet predikere fenotypen. De CYP-analysene som rutinemessig gjøres ved Rikshospitalet, omfatter de fire hyppigste mutasjoner i CYP2D6-genet, to mutasjoner i CYP2C9- og tre mutasjoner i CYP2C19-genene som alle gir bortfall av eller sterkt nedsatt enzymaktivitet. Analysene har en sensitivitet på $\geq 90\text{--}95\%$ for hver subfamilie. Det er således en risiko for at pasienter der ingen av de undersøkte mutasjonene påvises, kan ha andre sjeldne mutasjoner.

Økonomiske betraktninger er viktige i denne sammenheng. Jo flere gentester som anvendes, desto dyrere utredning. Imidlertid gjøres testene kun én gang per mutasjon, hvilket medfører at når en spesifikk mutasjon er analysert for, så er den klassifisert for alltid. Stadig flere, mer kompliserte og dyrere legemidler, ofte med marginale tilleggseffekter, vil i økende grad tale for at CYP-genotyping i forkant av behandlingsstart er økonomisk fordelaktig.

Terapifelt der CYP-genotyping kan være nyttig

Psykiatri er det fagfeltet hvor CYP-genotyping foreløpig har fått størst anvendelse. Blant annet gjelder dette behandling med ulike antidepressiver som hovedsakelig metaboliseres via CYP2D6. Ved

Rikshospitalet analyseres de fire viktigste mutasjonene (*3, *4, *5, *6) som alle gir manglende CYP2D6-enzymaktivitet. Om lag 40% av tyskere er bærere av ikke-funksjonelle alleler. Hos ca. 7% er begge allelene ikke-funksjonelle (1).

Antikoagulasjonsbehandling med warfarin (Marevan) er et annet område hvor CYP-genotyping forventes å bidra til sikrere behandling. Warfarin metaboliseres av CYP2C9, og vi analyserer for de to viktige mutasjonene CYP2C9*2, som i homozygot form gir $\sim 12\%$ av normal enzymaktivitet, og CYP2C9*3, som i homozygot form gir $< 5\%$ av normal enzymaktivitet. Om lag 1/3 av befolkningen er bærere av ett allel med mutasjon (*2 eller *3), og ca. 3% har disse mutasjonene i begge alleler (10). Flere forfattere foreslår nå genotyping før start av antikoagulasjonsbehandling med warfarin for å redusere risikoen for livstruende blødninger (11). Statistikk fra Statens Legemiddelverk (SLV) i Norge viser at 41 pasienter døde i 2000 etter å ha brukt warfarin. Foreløpig analyse fra SLV tyder på at blødningskomplikasjonene inntreffer hos pasienter med altfor høye INR-verdier (S. Madsen, Statens legemiddelverk, Norge personlig meddelelse).

CYP2C19 omsetter bl.a. flere antidepressiver, anti-epileptika og protonpumpehemmere. Om lag 2-5% av kaukasere og ca. 20% av asiater mangler CYP2C19-aktivitet pga. inaktiverende mutasjoner (8). Ved Rikshospitalet påvises mutasjonene CYP2C19*2, *3 og *4 som utgjør omtrent 90% av de defekte allelene hos kaukasere og tilnærmet alle de defekte allelene hos asiater.

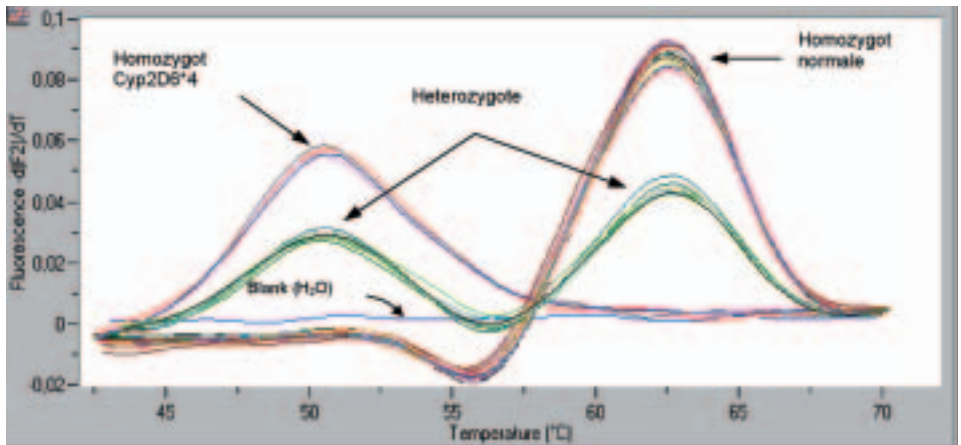
Innen fagfeltet geriatri vil CYP-genotyping kunne være spesielt indisert pga. utstrakt polyfarmasi og redusert toleranse for legemiddelbivirkninger.

Laboratoriefasiliteter og svrapportering

For rasjonell utnyttelse av farmakogenetisk diagnostikk kan det være en fordel å benytte eksisterende infrastruktur og laboratoriefasiliteter. Det krever betydelig innsats og ekspertise å implementere og kvalitetssikre genteknologiske analysemetoder i laboratoriet. Det bør brukes roboter som gir minimal risiko for prøveforbytting og lukkede analysesystemer som hindrer kontaminasjon fra tidligere PCR-prøver til nye pasientprøver. Omfattende kvalitetssikringsrutiner må følges for å unngå feil, og fange dem opp dersom de likevel skulle oppstå.

Kort svartid er viktig for at svarene skal være brukervennlige og nyttige for både lege og pasient. Våre

Figur 1



Utskrift av en LightCycler-analyse av Cyp2D6*4. Proben er komplementær til normalssekvensen. Cyp2D6*4-mutert sekvens har én mismatch i forhold til proben og har smeltepunkt som er 12°C lavere enn normalssekvensen. Figuren viser smeltetemperaturer til tre pasienter og én kontroll som er homozygote for Cyp2D6*4, seks pasienter og én kontroll som er heterozygote, 19 homozygot normale, samt én kontroll uten DNA.

svarkommentarer er standardiserte, men gir samtidig en utfyllende forklaring som kan hjelpe rekvirentene til en forståelse av analysene og de vurderingene som ligger til grunn for svaret.

Samfunnsøkonomiske konsekvenser

Bivirkninger, behandlingssvikt og flere legebeseøk belaster pasientene. I tillegg belaster legemiddelbivirkninger samfunnet med økt sykefravær, økte behandlingstkostnader og lavere produktivitet. Det kan beregnes at én sykefraværsdag i Norge i snitt koster ca. 3 000 kroner per person inkludert stipulert produksjonstap, økte utgifter og sykelønn (12). Legemiddelbivirkninger er således årsak til mye medisinske plager og redusert livskvalitet, og forårsaker i denne sammenheng mange sykehusinnleggelser og dødsfall i Norge. Ny forskning viser at ett av seks dødsfall blant pasienter i en norsk medisinsk avdeling er relatert til legemidler (13) og direkte sykehuskostnader alene er estimert å beløpe seg til ca. 300–400 millioner kroner per år, dvs ca. 18 000 kr i legemiddelbivirkningskostnader per pasient som behandles ved norske sykehus (14, 15).

Prisen for farmakogenetiske analyser blir en engangs-sum, da de utføres én gang per mutasjon per pasient. I denne forbindelse brukes det i dag to ulike takster for offentlig poliklinikk i Norge som omfatter isoleringen av DNA som brukes i genanalysen (NOK 96) og selve genanalysen med polymerasekjedere-

aksjon (PCR) med 1–2 primerpar per analyse (NOK 338). Kostnadene vil reduseres ettersom mer effektive metoder tas i bruk og kostbar apparatur kan utnyttes effektivt. For full screening av alle de ni omtalte mutasjonene i de tre genene, samt multiplikasjonsanalysen for CYP2D6, vil prisen være ca. NOK 3 500 totalt. Hvis man regner med at en sykefraværsdag koster samfunnet i snitt ca. NOK 3 000 per person, så vil en total genotyping tilsvare rundt regnet en sykefraværsdag gjennom et helt livsløp. Hvis vi regner at en slik genotyping vil forebygge terapissvikt og legemiddelindusert sykdom, så burde dette være en kostnadseffektiv virksomhet som burde kunne spare samfunnet for store summer.

Konklusjon

I dagens kliniske praksis gjøres farmakogenetisk testing bare for et fåtall medikamenter i Norge (de tre tiopurinene 6-merkaptopurin, tioguanin og azatioprin, som omsettes via tiopurinmetyltransferase, samt trisykliske antidepressiver, warfarin etc.), og analysene gjennomføres rutinemessig eller sporadisk på noen av universitetssykehusene. På Rikshospitalet gjøres disse analysene rutinemessig hver uke. Vi regner med at også andre legemidler (kodein, diazepam, muskelrelaksantia, fenytoin, perorale antidiabetika, aminosyker, ciklosporin, cyklofosamid, teofyllin, klopazapin, digitoksin samt en rekke andre hjerte- og karmidler) er potensielle kandidater for farmakogene-

tisk orientert terapistyring i fremtiden. På denne basis vil det gjøres et økende antall medikamentvalg og dosebefalinger på basis av individets genotype. Det er økende krav fra myndighetene om at et legemiddels metabolismeveier (bl.a. ulike CYP-enzymmer) skal angis før det markedsføres. Dette vil derfor i fremtiden i mye større grad enn hittil bli angitt, bl.a. i Felleskatalogen og på internett (16). Dette er også en forutsetning for rasjonell bruk av farmakogenetiske analyser til å forutsi legemiddelresponser.

I årene som kommer vil det bli stilt helt andre krav til en optimalt, individuelt tilpasset legemiddelbehandling for å sikre bedre terapeutisk effekt og begrense risiko for bivirkninger. Dette vil forutsette en integrering av tilgjengelig kunnskap på individnivå om farmakokinetiske, farmakodynamiske og farmakogenetiske parametre, i tillegg til f.eks. sykdomsparametre, alder, kjønn, vekt etc. Utvikling av modeller for algoritmebasert legemiddelbehandling synes derfor aktuelt på en rekke terapiområder. Dette vil gjøre oss i stand til bedre å kunne identifisere det beste legemidlet for en gitt pasient og sykdomstilstand, og samtidig forutsi den mest effektive og tryggeste dosering helt fra starten av en behandling. Dette vil kunne spare pasienter for unødige lidelse og samfunnet for utgifter relatert til sykdom, produktivitetstap og behandling av legemiddelbivirkninger. Man kan derved hevde at farmakologiske gentester er samfunnsøkonomisk lønnsomme.

Litteratur

- van der Weide J, Steijns LSV. Cytochrome P450 enzyme system: genetic polymorphisms and impact on clinical pharmacology. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 722-9.
- Spigset O. Fra konfeksjon til skreddersøm – fremtidige muligheter for individuelt tilpasset legemiddelbehandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 73-6.
- Klein TE, Chang JT, Cho MK, Easton KL, Fergerson R, Hewett M et al. Integrating genotype and phenotype information: an overview of the PharmGKB project. *Pharmacogenomics J* 2001; 1: 167-70.
- Ensom MHH, Chang TKH, Patel P. Pharmacogenetics. The therapeutic drug monitoring of the future. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (supl 11): 783-802.
- Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 349-55.
- Kirchheiner J, Brösen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 173-92.
- Tanaka E. Update: genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes in humans. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 323-29.
- Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001, 41: 815-50.
- Sørensen BS, Nexø E. Lightcycler er velegnet til kvantitering af spesifikke DNA og RNA molekyler. *Klinisk Kjemi i Norden* 2001, 13(3): 22-24.
- Yasar U, Eliasson E, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a swedish population. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 254: 628-31.
- Brockmöller J, Kirchheiner J, Meisel C, Roots I. Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics* 2000; 1 (suppl 2): 125-51.
- Karl-Gerhard Hem. Økonomiske konsekvenser av sykefravær. SINTEF Unimed-rapport nr. STF78A00508/14042000. Oslo: SINTEF Unimed, 2000.
- Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hillberg T, Svaar H et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2317-23.
- Classen DC, Pestonik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 301-6.
- Statens legemiddelverks årsrapport for bivirkninger 1999 og 2000. Oslo: Statens legemiddelverk, 1999, 2000.
- Flockhart DA. Cytochrome P450 interaction table. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/> (20.8.2002).

Debat

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

Er GUM skadelig ? – eller blot overflødig ?

Per Hyltoft Petersen^{1,2}, Lone Jørgensen³, Esther Jensen¹, Karin Kynde⁴,
Ivan Brandslund³, Sverre Sandberg², Marta Stahl³

Correspondence to

Per Hyltoft Petersen,

e-mail: per.hyltoft.petersen@ouh.fyns-amt.dk

¹. Afdeling KKA, Odense Universitetshospital

². NOKLUS, Universitetet i Bergen.

³. Klinisk Biokemisk Afdeling, Vejle Sygehus.

⁴. Klinisk Biokemisk Afdeling, Roskilde Sygehus.

GUM (Guide to Uncertainty in Measurement) [1] er et nyt begreb, som siden introduktionen i 1993 har vundet større og større indflydelse indenfor klinisk biokemi, og i standarden ISO-15189 er det direkte påkrævet at applicere GUM i form af et usikkerhedsbudget på akkrediterede kvantiteter. Beregningerne er komplicerede og selvom Jesper Kristiansen [2] har gjort arbejdet lettere, så er det stadig en stor opgave, at finde frem til et sådant budget. Ideen med GUM er at skabe en ensartet metode til beskrivelse af kvalitet – i klinisk biokemi er det så analysekvalitet i form af en ekspanderet usikkerhed $U = k \cdot u$, hvor k er en 'dækningsfaktor' og u er standard-usikkerheden.

Det 'smarte trick' er at omdanne alt til varianser/standarddeviationer/variationskoefficienter, addere varianserne og dermed få en samlet "universel" usikkerhed. Det gælder usikkerheden på et korrigeret bias, et ukendt bias og en række ikke-målte bidrag, således at alt omsættes til en samlet form for impræcision kaldet *uncertainty*.

Spørgsmålene er så

1. Hvad kan vi få fra GUM, som vi ikke har i forvejen?
2. Hvad har vi mistet med GUM?
3. Hvilke misforståelser og problemer er introduceret?
4. Hvilke fejl er introduceret?

Ad 1. Vi har fået et tungt og besværligt system, baseret på mange teoretiske bidrag til det endelige usikkerhedsestimater. Systemet er statisk og uaktuelt, og viser i bedste fald et billede af forholdene under nogle ret kunstige betingelser (bortset fra de direkte målte variationer), udført på et langt tidligere tidspunkt. GUM er indført som et stærkt middel til at undersøge de svageste led i kæden ved hjælp af variansanalyser, men vi har udført variansanalyser med samme formål i 30 år. Også anvendelse af "fiskebensdiagrammet" skulle være en nyskabelse, men James Westgard introducerede det i Danmark i 1990, så det drejer sig om lånte fjer.

Der er et enkelt sted, hvor GUM måske er bedre end andre systemer, nemlig til beskrivelse af usikkerheden på referencemetoder, men det foregår uden for det kliniske biokemiske laboratorium.

Ad 2. Vi har mistet et let og præcist differentieret redskab til beskrivelse af den aktuelle analysekvalitet. Vi har mistet det dynamiske redskab til at skelne mellem forskellige former for fejl og variation (bias, imprecision, interferens, specificitet), og er således stillet helt uden operationelle redskaber. GUM skjuler information.

Vi er selvfølgelig interesserede i at undgå analytisk bias af en vis størrelsesorden, men vi er ikke interesseret i at foretage et utal af korrektioner, hver eneste dag. Vi ved, at der opstår bias for vores analyser mange gange om dagen, men vi arbejder i intern kontrol, IQC, med styrke-funktioner (power-functi-

ons), til sikring af at bias (her den systematiske afvigelse) ikke overstiger en vis acceptabel størrelse, efter Westgards velfungerende kontrolregler. Hvis vi bare – som GUM, blot beskriver forholdene – og altså accepterer at 'usikkerheden' vokser, så er resultatet helt utilfredsstillende for kvaliteten.

- Ad 3. Alt i GUM bliver kaldt usikkerhed (uncertainty), men det er ikke nogen korrekt betegnelse. Lad os tage et simpelt eksempel: En terning i et rafflebæger, der rystes kraftigt er usikkerhed (resultatet af terningkastet kan blive hvad som helst af de 6 muligheder). Nu kaster vi så terningen, men skjuler udfaldet med rafflebægeret. Dette er ikke usikkerhed, da resultatet er givet, men resultatet er ukendt. Det ukendte resultat kan nu gøres kendt ved at fjerne rafflebægeret, hvilket altså slet ikke er usikkerhed. Vi har altså trinene **usikker** – **ukendt** – **kendt**. På tilsvarende måde kan vi se på "sporbarhedskæden" fra referencemetoden til vores analyse i laboratoriet. For alle trin (efter referencemetoden) er der et bias, som ganske vist er ukendt, men som **det er muligt at bestemme**, såfremt man vil investere tid og penge på opgaven; jo flere 'replicates' jo snævrere konfidensinterval, og jo dyrere.

Thienpont *et al.* [3] har undersøgt, hvilke kvantiteter, der teoretisk kan beskrives ved GUM med en opdeling i "SI-analytes", der teoretisk kan føres tilbage til en veldefineret komponent og en referencemetode, og resten, der ikke er veldefinerede eller har en referencemetode. SI-analytterne er 30 til 40 kvantiteter af typen elektrolytter og simple metabolitter, mens alle de andre afviger ved at være "free analytes" (frit Ca osv.), "family" (proteiner og hormoner, f.eks. IgG, der findes i mere end 10000000 forskellige former), "komponenter med referencepræparation i Internationale Enheder", IU, (hCG). Det betyder, at GUM slet ikke er anvendelig for hovedparten af vores kvantiteter. Dertil kommer, at selv SI-analytternes sporbarhedskæde foregår i materialer, hvor matrix er manipuleret på mange måder, med det resultat at målingerne i klinisk biokemi - med metoder, der ikke er uafhængige af matrix - introdu-

cerer bias. For at korrigere et sådan bias, er det nødvendigt, at måle et stort antal patientprøver som 'split-sample', hvorved hele ideen med sporbarhedskæden går tabt.

Vedrørende ekstern kontrol med matrixkorrekte materialer og referencemetode-værdier, er vi stillet overfor nye vanskeligheder, nemlig hvordan man kan tolke kontrolresultaterne, når de anvendte materialer netop er matrix-korrekte og med referencemetode-værdier til den eksterne kontrol, mens vores kit med den lange sporbarhedskæde i manipulerede – ikke *commutable* – matrixer er behæftet med et (ukendt) bias, indtil den eksterne kontrol afslører det.

Hvad gør vi, når der afsløres et bias?

1. Foretager en ny kalibrering med kalibratorerne? Men det bliver ikke bedre, hvis problemet er manipuleret kalibreringsmateriale.
2. Foretager en rekalkibrering ved hjælp af kontrolresultatet? Nej, det må vi ikke (selvom kontrol-len er placeret højere i hierarkiet).
3. Foretager kalibrering ved hjælp af nationale eller regionale referencepræparationer af samme høje kvalitet som kontrollen? Ja, det er det vi gør i det nordiske referenceinterval-projekt [4].
4. Udvider usikkerhedsområdet? Det er det GUM siger vi skal – men kan det bruges til noget fornuftigt?

- Ad 4. GUM giver sig ud for at være den eneste model til kombination af bias og imprecision (systematiske og tilfældige afvigelser), men der er flere metoder, som alle har fordele og ulemper. GUM er ikke bedre end andre modeller [5]. Den sikreste metode til at beskrive kvalitet er ved at holde bias og imprecision klart adskilt (både som begreb og ved estimering af begge uafhængigt af hinanden). Virkningen af bias og imprecision har også forskellig virkning på klinisk anvendelse af resultaterne. Vi kan sige med Box & Luceño [6] "all models are wrong, but some models are useful". Vi skal give nogle eksempler fra klinisk biokemi, der illustrerer at GUM giver direkte misvisende estimater, der kan være yderst skadelige fordi helt klare – men ukendte – bias-værdier bliver tolket som usikkerheder :

- I. I Danmark er det tilladt for praktiserende læger selv at udføre INR-målinger. Det giver sig selv, at det er en uoverkommelig og økonomisk katastrofal opgave, at kontrollere de enkelte praksis effektivt, så i Danmark bliver hvert nyt batch-nummer af INR-kits, testet for både bias og imprecision i overensstemmelse med analytiske kvalitetsspecifikationer, ved anvendelse af 40 patientprøver analyseret som split-samples i forhold til en defineret dansk 'reference-metode'. Kun batches, der opfylder kravene, bliver i overensstemmelse med forhandlerne af kittet, frigivet på det danske marked. Det er helt klart, at hvert batch-nummer har et veldefineret bias, som vi kan tage stilling til – når vi blot gør os ulejligheden at estimere det (med et lille konfidensinterval på grund af det store antal målinger). Der er ingen mening i at skjule bias ved at angive en større *uncertainty*.
- II. Thienpont *et al.* har konstateret et gennemsnitligt bias på + 5,1 % for S-Cholesterol i Czekiet [7], hvilket betyder at ca. 10 % mere af befolkningen bliver karakteriseret i risikogruppe, end hvis der ikke var bias.
- III. Kallner har beregnet usikkerheden for B-glucose [8] og fundet den kombinerede relative usikkerhed til 14 %, hvilket med en dækningsfaktor på 2 betyder, at en 'sand' værdi på 5,5 mmol/L har en usikkerhed mellem 4,0 og 7,0. Det er jo ganske interessante beregninger, men helt uanvendelige.
- IV. Linko *et al.* [9] har også beregnet på glucose, og kommer ved at medtage den biologiske within-subject-variation til 14 %, der således er halvt så stort som Kallner's. Men mere interessant er estimerne for to andre prøver (uden biologi) med resultaterne henholdsvis 2,4 % og 2,6 %. Det lyder interessant, men er totalt urealistisk. Det er altså muligt, at få både for store og for små urealistiske usikkerhedsberegninger (udført efter de bedste intentioner og metoder).
- Lad os se på hvordan vores resultater anvendes i klinikken med eksemplet glucose:
- A. Monitorering:
Ved monitorering vurderes ofte differensen mellem to konsekutive målinger med sammenligning af den målte differens med en "Reference Change Value", RCV, der beregnes som $1,96 \cdot \sqrt{2} \cdot CV$, hvor $1,96 \cdot CV$ således svarer til den expanderede usikkerhed. $\sqrt{2}$ kommer fra 2 prøvetagninger og målinger, og RCV bliver henholdsvis 40 % og 20 % for Kallner og Linko. Men det er ikke de tal der fremgår af ovenstående beregninger. Dertil kommer, at et eventuelt bias indgår på samme måde i begge målinger (hvis udført på samme instrument), hvorved RCV-resultatet er urealistisk stort. Men hvis Kallner har ret, så kan den samme patient have resultatet på faste-glucose på 5 mmol/L den ene uge og 7 mmol/L den næste. Det sætter jo et alvorligt spørgsmålstegn ved diabetesdiagnostikken, hvis det er rigtigt.
- B. Diagnostik:
Jørgensen *et al.* har for P-glucose fundet at værdierne for raske kvinder er lavere end for raske mænd og at værdierne stiger med alder og BMI [10]. Hvis vi ser på en "low-risk" gruppe af mænd over 60 år med BMI > 27, så er risikoen for at få målt en P-glucose-værdi > 7,0 mmol/L ca. 0,8 % i den fejlfrie situation (*clinical outcome*). Vi tænker os nu to situationer, der begge har en ekspanderet usikkerhed på 5 % eller på 10 % og vi tænker os for hver af disse værdier 2 situationer:
a. at denne usikkerhed udelukkende skyldes tilfældig variation (imprecision) og
b. at denne værdi udelukkende skyldes et positivt bias (beregnet efter GUM og som det totale)
- Effekten på procentdelen over 7,0 mmol/L fremgår af Tabel 1:
- Tabel 1
Procentdel af mænd over 60 år med BMI > 27 i en "low-risk"-gruppe, der får målt P-glucose > 7,0 mmol/L som funktion af expanderet usikkerhed på 5 % og 10 % ved udelukkende imprecision og bias. For imprecision er regnet $E = 2 \cdot CV$ (svarende til

CV = 2,5 og 5 %) og for ukendt bias ifølge GUM: $E = 2 \cdot (a/\sqrt{3})$ (resulterende i $a = E \cdot \sqrt{3}/2$, altså 4,3 og 8,7 %), medens kendt bias er sat til 5 og 10 %.

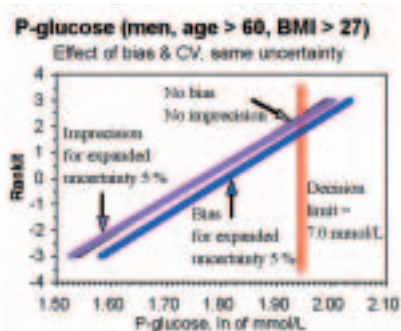
Eks-panderet usikkerhed	Udelukkende imprecision	Udelukkende bias ifølge GUM	Udelukkende Bias
Ingen analyse-usikkerhed	0,8 %	0,8 %	0,8 %
5 %	1,2 %	3,5 %	4,2 %
10 %	2,3 %	10,7 %	14,3 %

Resultaterne for ekspanderet usikkerhed på 5 % er illustreret i Figur 1.

Figur 1:

Fordeling af P-Glucose-værdier for mænd over 60 år og body-mass-index, BMI > 27, vist som en ret linie i et Rankit-plot med ln-abscisse og med den lodrette linie for P-Glucose = 7,0 mmol/L.

Fordelingen er vist for situationen uden analyse-variation/fejl (no bias, no imprecision), samt for to situationer, der begge har *expanded uncertainty* = 5 %: hvor *expanded uncertainty* udelukkende kan tilskrives tilfældige fejl (linien er næsten sammenfaldende med den fejlfri) og hvor *expanded uncertainty* udelukkende kan tilskrives systematiske fejl (den parallelforskudte line med et større antal raske (low-risk), med P-Glucose-værdier over 7,0 mmol/L).



Eksemplet viser, at det kliniske resultat (*clinical outcome*), kan være meget forskelligt for den samme ekspanderede *uncertainty*, når resultatet hovedsagelig skyldes henholdsvis tilfældige og systematiske fejl, hvilket altså gælder for ukendte fejl. Når vi køber et kit eller en kalibrator får vi opgivet et eller andet tal for *uncertainty*, men for brugeren er der tale om et bias, der kan blive erkendt ved split-sample-princippet eller matrix-korrekte kontrolmaterialer – men er ukendt indtil da.

Uncertainty-målet er altså direkte misvisende, da et bias bliver angivet som en usikkerhed, og det kliniske resultat som følge af et ukendt bias (ikke estimeret bias) bliver altså forskelligt fra det *random*-mål der er opgivet.

Thienpont *et al.* fandt også et gennemsnitligt bias på + 3,7 % for P-glucose i Czekiet [7], hvilket svarer til ca. 3 % flere low-risk mænd over 60 år og med BMI > 27. Det lyder måske ikke af så meget, men bliver til en del for et helt land.

Den enorme forskel på effekten af bias og imprecision på biologiske og kliniske situationer er beskrevet i et stort antal artikler (som tilsyneladende ikke bliver læst), men vi vil (nøjes med at) henvise til 2 nyere publikationer med en del referencer [11, 12] i SJCLL, hvilket skulle gøre det nemmere for læsere i de nordiske lande.

De 4 spørgsmål vi stillede i begyndelsen af artiklen må således besvares:

1. Vi har ikke fået noget nyt brugbart til klinisk biokemi. Vi har tværtimod fået en metode, der præsenterer forskellige fejl som om der var tale om samme.
2. Med GUM har vi mistet et operationelt redskab, der gør bias og imprecision operationelle og holder dem skarpt adskilte, så vi nemt og sikkert kan vurdere fejls betydning. Vi mister altså information med GUM.
3. GUM har introduceret flere uklarheder og ubesvarede spørgsmål. Først og fremmest ved at beskrive et ukendt (ikke målt) bias som *uncertainty*.
4. GUM giver fejlagtige oplysninger til den kliniske anvendelse af klinisk biokemiske data. Det ukendte bias, der følger med hvert eneste batch-

nummer af et kit, bliver af GUM tolket som en variationskoefficient, hvorved effekten af fejlen på *clinical outcome* undervurderes groft.

GUM er ikke alene overflødig – GUM er direkte skadelig.

Hvorfor skal vi dog påtvinges GUM ?

Referencer:

1. Guide to expression of uncertainty in measurement. ISO: *Geneva* 1995.
2. Kristiansen J. Description of a generally applicable model for the evaluation of uncertainty of measurement in clinical chemistry. *Clin Chem Med Lab* 2001; 39:920-31.
3. Thienpont LM, van Uytvanghe K, de Leenheer AP. Reference measurement systems in clinical chemistry. *Clin Chem Acta* 2002; 323:73-87.
4. <http://www.furst.no/norip/>
5. Hyltoft Petersen P, Stöckl D, Westgard JO, Sandberg S, Linnet K, Thienpont L. Models for combining random and systematic errors. Assumptions and consequences for different models. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:589-95.
6. Box G, Luceño A. Statistical Control by monitoring and feedback adjustment. *John Wiley & sons, INC, New York – Chichester – Weinheim – Brisbane – Singapore – Toronto* 1997
7. Thienpont LM, Stöckl D, Kratochvila J, Friedeck, Budina M. Pilot external quality assessment survey for post-market vigilance of in-vitro diagnostic medical devices and investigation of trueness of participants' results. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:183-6.
8. Kallner A. Quality specifications based on the uncertainty of measurements. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59:513-6.
9. Linko S, Örnemark U, Kessel R, Taylor PDP. Evaluation of uncertainty of measurement in routine clinical chemistry – Applications to determination of the substance concentration of calcium and glucose in serum. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:391-8.
10. Jørgensen LGM, Stahl M, Brandslund I, Hyltoft Petersen P, Borch-Johnsen K, de Fine Olivarius N. Plasma glucose reference interval in a low-risk population 2. Impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61:181-190.
11. Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Kallner A, Kenny D (eds). Strategies to Set Global Analytical Quality Specifications in Laboratory Medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 475-585.
12. Hyltoft Petersen P, Brandslund I, Jørgensen LGM, Stahl M, de Fine Olivarius N, Borch-Johnsen K. Evaluation of systematic and random factors in measurements of fasting plasma glucose as the basis for analytical quality specifications in the diagnosis of diabetes. 3. Impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61:191-204.

Prosjektarbeide

Ansvarlig: Sverre Sandberg, fax +47 5558 6710, E-post: sverre.sandberg@isf.uib.no

HemoCue Glucose 201

Af Grete Monsen, SKUP (grete.monsen@isf.uib.no)



*Sammendrag fra en utprøving i regi av SKUP
Rapport SKUP/2002/20*

Bakgrunn for utprøvingen

HemoCue Glukose 201 er et instrument for måling av glukose i kapillært, venøst eller arterielt fullblod. Instrumentet egner seg til bruk på legekantor, i poliklinikker og ved pasientnær analysering i sykehus. Prøvevolumet er 5 ml som suges direkte opp i HemoCue mikrokvytter. Analysetiden varierer fra 40 til 240 sekunder, avhengig av glukosekonsentrasjonen. Måleområdet er fra 0 til 22,2 mmol/l. Svar over dette vises som "HHH". HemoCue Glukose 201 har en innebygd "SELFTEST" som kontrollerer instrumentets optiske funksjon. Denne starter automatisk ved oppstart av instrumentet, deretter utføres testen hver annen time hvis instrumentet er påslått.

Formål med utprøvingen

- Undersøke presisjonen på HemoCue Glukose 201 under standardiserte forsøksbetingelser og på to legekantor i primærhelsetjenesten.
- Undersøke dag-til-dag variasjon ved hjelp av kontrollmaterialet.
- Undersøke riktighet ved sammenligning med en etablert metode for analyse av glukose i fullblod.
- Evaluere HemoCue Glukose 201 med hensyn på brukervennlighet og pålitelighet.

Metode

Innen-serie presisjon ble bestemt ved hjelp av 97 kapillære glukoseprøver analysert i duplikat (to bloddråper fra samme stikk) under standardiserte forsøksbetingelser. Innen-serie presisjon ble også bestemt på to legekantor ved hjelp av 40 kapillære glukoseprøver analysert i duplikat på hvert sted. Målingenes riktig-

het ble bestemt ved at 100 glukoseresultat ble sammenlignet med en etablert metode for analyse av glukose målt i fullblod. Dette er en glukosedehydrogenase-metode med applikasjon for COBAS Fara fra Roche.

Resultat

Presisjonen på HemoCue Glukose 201 er god. Under standardiserte forsøksbetingelser er upresisheten innen serie mellom 2 og 3 %, med den beste presisjonen på resultat over 10 mmol/l. Resultatet oppfyller optimale kvalitetskrav.

På to legekantor er upresisheten under 3 % for målinger over 7 mmol/l. Ett av legekantorene oppnår tilsvarende god presisjon på lave glukosemålinger, mens det andre legekantoret har noe høyere variasjon på de lave målingene.

Dag-til-dag variasjon basert på internt kvalitetskontroll-materiale ligger fra 1,7 % til 4,7 % (CV), med størst variasjon i lavt måleområde.

Den lineære sammenhengen mellom HemoCue Glukose 201 og referansemetoden er god. Det er påvist et mindre systematisk avvik mellom de to metodene. HemoCue Glukose 201 gir høyere verdier enn referansemetoden. Forskjellen mellom metodene øker med økende glukoseverdi. For verdier under 10 mmol/l er avviket mellom 0,2 og 0,5 mmol/l.

HemoCue Glukose 201 oppfyller et kvalitetskrav i ISO Guide 15197, som anbefaler en totalfeil mindre enn 20 %. Et optimalt kvalitetskrav fra ADA, med totalfeil mindre enn 10 %, er ikke oppfylt.

Evaluering av brukervennlighet

Instrumentet er enkelt å betjene. Det er støyfritt og krever minimalt med vedlikehold. Automatisk "SELFTEST" sjekker instrumentets optiske funksjon. Manualen er oversiktlig. Instrumentet lagrer kun siste resultat.

Konklusjon

HemoCue Glukose 201 er godt egnet til bruk på legekontor, i poliklinikker og ved pasientnær analysering i sykehus. Presisjonen på glukosemålinger på HemoCue Glukose 201 er god. Under standardiserte forsøksbetingelser er optimale kvalitetsmål for presisjon oppfylt. Presisjonen som ble oppnådd på to legekontor som deltok i utprøvingen er også bra.

Det er påvist et mindre systematisk avvik mellom HemoCue Glukose 201 og en etablert metode for må-

ling av glukose i fullblod. HemoCue gir noe høyere verdier enn denne metoden.

Tilleggsopplysninger fra SKUP

Den fullstendige rapporten fra utprøvingen finnes på SKUPs hjemmesider på nettet under www.noklus.no. I rapporten finnes også en kommentar til utprøvingen fra HemoCue.



Island

DSKB 6. danske kongres i klinisk biokemi – fokus på hjertekarsykdomme

Den 6. danske kongres afholdes den 23-25 oktober, 2003 i Ferdinand Meldahls nyrestaurerede Smedie (Holmen i København), som hører under Arkitekt-skolen ved Kunstakademiet. En usædvanlig og fascinerende ramme.

Kongressens hovedtema er de nye landvindinger inden for patogenese, diagnostik og prognostik af hjertekarsykdomme. Programmet indeholder oversigtsforedrag om kardiovaskulære sygdomme i relation til inflammation, genetiske risikofaktorer for aterosklerose, homocysteinmetabolismen, natriuretiske peptider, genetisk screening for forstyrrelser i det hæmostatiske system og von Willebrand faktor. Ny erkendelse inden for disse områder har eller vil ændre det klinisk biokemiske analyserepertoire. Tolkningen af analysesvarene stiller allerede i dag nye krav til samspillet mellem biokemiske afdelinger og klinisk arbejdende læger.

Programmet indeholder, ud over hovedtemaet, foredrag, der belyser implementering af genekspressions-arrays, nanoteknologi, pattern recognition software og farmakogenomics. Herudover vil der være plads til orale og poster præsentationer på basis af indsendte abstrakter.

Kongressen er arrangeret af Klinisk biokemisk afdeling på Rigshospitalet. Organisationskomiteen består af Inge Ibsen, Anders H. Johnsen, Inge Mogenssen, Lars Bo Nielsen, Steen Grove-Rasmussen (DADIF) og Jens F. Rehfeld. Der forventes ca. 250 deltagere.

Yderligere oplysninger for deltagere og udstillende firmaer findes på: <http://www.dskbkongres2003.dk>



DSKB's bestyrelse fra april 2003



Kemiker, cand. pharm.,
Anne Schmedes
Klinisk Biokemisk Afd.
Vejle Sygehus
Kabeltoft 25
7100 Vejle
Tlf: 7940 6512, Fax: 7940 6853,
E-mail: asch@vs.vejleamt.dk

Overlæge, dr. med.
Linda Hilsted
Klinisk Biokemisk Afd.
H:S Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Tlf: 3545 2016, Fax: 3545 4640,
E-mail: hilsted@rh.dk

1. reservelæge, Ph. D.
Lise Bathum
Afd. KKA, Klinisk biokemi
Odense Universitetshospital
Sdr. Boulevard 29
5000 Odense C
Tlf: 6541 2873, Fax: 6541 1911,
E-mail: l.bathum@ouh.fyns-amt.dk

Kemiker, cand. polyt.,
Steen Strange Holm
Klinisk Biokemisk Afd.
Holbæk Sygehus, Sygehus Vestsjælland
Gammel Ringstedvej 1
4300 Holbæk
Tlf: 5948 4402, Fax: 5948 4409,
E-mail: chstho@vestamt.dk

Akademisk sekretær
Afdelingslæge, dr. med., Ph. D.
Søren Andreas Ladefoged
Klinisk Biokemisk Afd.
Skejby Sygehus
Brendstrupgårdsvej 100
8200 Århus N
Tlf: 8949 5101, Fax: 8949 6018,
E-mail: soerenl@biobase.dk

Formand
Adm. Overlæge, dr. med.
Jørgen Hjelm Poulsen
Klinisk Biokemisk Afd.
Århus Kommunehospital
Nørrebrogade 44
8000 Århus C
Tlf: 8949 3078, Fax: 8949 3066,
E-mail: jhjel@akh.aaa.dk

Kasserer
Kursusreservelæge, Ph. D.
Marianne Benn
Klinisk Biokemisk Afd.
H:S Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Tlf: 3545 3433, Fax: 3545 4160,
E-mail: m.benn@rh.dk

AutoDELFLIA™ kits for Thyroid Diagnostics

- ▶ TSH Ultra
- ▶ T3
- ▶ T4
- ▶ FT3
- ▶ FT4
- ▶ TBG
- ▶ TPOAb
- ▶ hTgAb



WALLAC

AutoDELFLIA® -autoantibody kits for **thyroid** diagnostics

For the sake of completeness, and to support future strategies in the diagnosis of thyroid disorders, our comprehensive DELFLIA® thyroid panel now includes autoantibody kits.

AutoDELFLIA TPOAb allows measurement of autoantibodies against thyroid peroxidase (TPO), while AutoDELFLIA hTgAb is intended for measurement of autoantibodies against thyroglobulin (hTg). Part of a complete and fully automated assay system, the new kits provide all of the performance advantages associated with the proven DELFLIA technology.



World Headquarters: PerkinElmer Life and Analytical Sciences, 549 Albany Street, Boston, MA 02118, USA, Telephone: 800-551-2121 or 617-482-9595, Fax: 617-482-1380

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

DELFLIA is a registered trademark and AutoDELFLIA, Wallac and PerkinElmer are trademarks of PerkinElmer, Inc.

www.perkinelmer.com

VITROS® Do More. For Life.

VITROS® 5,1 FS Training Manual



THE VITROS® 5,1 FS. SO SIMPLE, YOU CAN USE THE TRAINING M

**The VITROS 5,1 FS Chemistry System.
The first in the VITROS Fusion Series.**

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

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

Norway: Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Nesbruveien 75, N-1375 Billingstad, Norway
Tel: + 47 66 98 1900 Fax: + 47 66 98 2350



We
You
Ch
can
tes
it e
do

MANUAL FOR SOMETHING ELSE.

VITROS[®] System
Chemistry 5,1 | FS

We asked you what you expected from your next clinical laboratory system. You told us simplicity, simplicity, simplicity. So we designed the VITROS 5,1 FS Chemistry System with the ultimate in ease-of-use, plus the results integrity you can rely on with Intellicheck™ Technology. We also added the broadest accessible test menu in a way that won't compromise your workflow or productivity, and made it expandable to meet your future needs. Best of all, it comes with the security of doing business with Ortho-Clinical Diagnostics.

 Ortho-Clinical Diagnostics
a Johnson & Johnson company

* In Development.

VITROS is a registered trademark of Ortho-Clinical Diagnostics.
OCD 2260203/N

Doktorgrader

Ansvarlig: *Palle Wang (pwang@vs.vejleamt.dk)*

The role of platelets in whole blood coagulation

*Af Sofia Ramström, Med. Dr., Institutionen för Biomedicin och Kirurgi
Avd. för Klinisk Kemi, Universitetssjukhuset i Linköping*



Trombocyterna, eller blodplättarna som de också kallas, är små cellfragment som cirkulerar i våra blodkärl. Deras uppgift är att fastna på ytor där kärlväggen skadats, och där breda ut sig och binda till sig fler trombocyter, så att blödningen upphör. Trombocyter som aktiverats på detta vis

förändrar också sin yta, så att de där börjar visa upp en negativ laddning. Blodets koagulationsfaktorer binder sig till trombocytytan, som fungerar som en katalysator, och de reaktioner som då äger rum leder till att det bildas ett nätverk av fibrintrådar, som stabiliserar det bildade blodkoaglet.

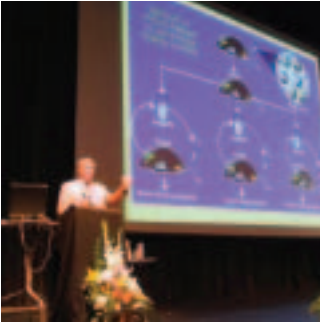
I min avhandling, "The role of platelets in whole blood coagulation", har vi undersökt och beskrivit några av aspekterna kring trombocyternas påverkan på koaguleringsprocessen. För detta har vi använt två olika tekniker, fri oscillationsreometri (FOR) och flödescytometri. I FOR sätter man blodprovet i svängning, och studerar hur denna svängning dämpas när blodet blir mer trögflytande under koagulationsprocessen. Med FOR studerar vi blodprover som inte innehåller någon antikoagulerande substans, utan istället analyseras omedelbart efter provtagning. Med flödescytometri kan man studera egenskaper hos enskilda celler, genom att låta dem passera en laserstråle där man mäter mängden fluorescensmärkta markörer som de bundit till sig.

Vi har visat att FOR-tekniken klarar av att mäta blodprovets koagulationstid med samma resultat som det mänskliga ögat. Detta innebär att FOR kan ersätta subjektiv visuell bedömning vid koagulationstidsmätningar på prover med lång koagulationstid och att man enkelt kan analysera flera prover samtidigt. Detta använde vi sedan för att titta på hur trombocyterna påverkade koagulationen av färskt blodprover. Vi kunde konstatera att det räckte med att snabbt ta bort

alla blodceller för att förhindra att provet koagulerade, samt att koagulationstiden kunde halveras om trombocyterna i provet aktiverades, vilket visar att trombocyterna har en viktig roll att spela i koagulationsprocessen. Koagulationstiden i prov där trombocyterna aktiverats via sina naturliga receptorer var kortare än vad som förväntats utifrån deras uttryck av negativt laddad yta, vilket tyder på att även andra mekanismer är inblandade i bindningen av koagulationsfaktorerna. Koagulationstidsförkortningen påverkades inte av hämning av proteinet vävnadsfaktor (tissue factor), som vissa hävdar kan finnas i blod. Däremot påverkades den av en hämning av koagulationsfaktor XI, och till en mindre del av hämning av faktor XII. Hämning av både faktor XII och vävnadsfaktor kunde dock inte förhindra koagulation. En trolig förklaring till en del av de observerade effekterna är att faktor XI kan aktiveras av trombin på ytan av trombocyten. Ursprunget för det trombin som i så fall måste bildas i provet är dock ännu oklart, prover tagna på detta sätt innehöll inte större mängder av trombin-antitrombin(TAT)-komplex än vad som rapporterats förekomma normalt i blod från friska frivilliga.

Vi har också visat att en hämning av trombocyternas ADP- eller fibrinogenreceptorer förlänger den uppmätta koagulationstiden. FOR-tekniken kan även användas för att studera elasticitet och fibrinolysresistens hos det bildade blodkoaglet, vilket kan ge ytterligare information om hur trombocyterna påverkar dessa egenskaper. ADP-receptorhämmning visade sig dock inte ge några signifikanta förändringar av dessa parametrar. Fördjupade studier samt en förfining av tekniken kommer förhoppningsvis att leda till utvecklandet av ett test användbart för monitorering av behandling med trombocythämmande läkemedel som till exempel clopidogrel och abciximab, samt för att finna patienter med medfödd eller förvärvad trombocytfunktionsrubbing.

Welcome to the XXIX Nordic Congress in Clinical Chemistry to be held in Malmö, Sweden on April 24-27, 2004!



Plenary lectures

**The E-laboratory and the Diagnostic Perspective
- How the IT Is Revolutionizing the Clinical Laboratory**
Bruce Friedman

Anticoagulation – From bench to bedside
Johan Stenflo

**Human Peptide Antibiotics -
The inborn defense mechanism**
Hans G. Boman

Symposias

- Biochemical markers in heart failure
- New tools in individualised medicine: protein and gene expression analysis
- Pathogenesis of the rheumatoid joint and its diagnosis
- Evaluation of the inflammatory response in the critically ill patient
- The pathogenesis and diagnostic perspective in multiple myeloma
- The diagnostic challenge of Alzheimer's disease
- The diagnostic perspective on genomics
- The burn-out patient - stress related disorders, from molecule to man
- Migration medicine - The diagnostic perspective on immigration
- The diagnostic perspective of prenatal screening
- The diagnostic perspective in primary care
- The Deadly Sextet - Concomitants of prediabetes
- New concepts in laboratory investigation of male infertility
- Surgery and bleeding complications
- Common Nordic reference ranges
- Astrup-prize
- FESCC-session
- A special programme for laboratory technicians will be held in Scandinavian language



**www.nfkk2004.org
for latest information and updates**

- Preregistration

- Travelinfo

- Hotels

- Submission of abstracts

Diagnostic Forum

A Diagnostic Forum will be held during three hours each day of the congress. During this time approximately 20 short and more specialised seminars and workshops will be arranged. The program will be updated continuously on the congress website!

Möteskalender

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

Danmark

6.10. – 10.10. 2003

PhD-course of Preventive Cardiovascular Medicine, the Department for Preventive Cardiovascular Medicine, University of Southern Denmark, Esbjerg
Information: hlasmussen@health.sdu.dk

11.10. – 14.10. 2003

PhysPharm 2002, Scandinavian Congress of Physiology and Pharmacology, Odense, Denmark
Information: <http://www.physpharm.sdu.dk>

23.10. – 25.10. 2003 6.

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

Finland

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

9.10. – 10.10. 2003

Dagarna för endokrinologi (Endo-päivät), Esbo
Information: johanna.t.arola@helsinki.fi

9.10. – 10.10. 2003

Laboratoriemedicin 2003, Marina Congress Center, Helsingfors
Information: paivi.heino@bioanalytikkoliitto.fi

26.11. -- 28.11. 2003

Skeppsmötet 2003 från Helsingfors
Information: jaana.toivanen@lpshp.fi

Norge

1.9. – 4.9. 2003 og 22.9 – 25.9. 2003

Immunologiske, genteknologiske, molekylærbiologiske og mikroskopiske metoder for laboratoriespesialiteter, Rikshospitalet, Oslo.
Påmelding: koordinatorkontoret.oslo@legeforeningen.no

27.10. – 30.10. 2003

Endokrinologi grunnkurs.
Haukeland universitetssykehus, Bergen.
Påmelding: koordinatorkontoret.oslo@legeforeningen.no

Sverige

18.9. – 19.9. 2003

Equalis Användarmöte - Endokrinologi
Information: www.equalualis.se

2.10. – 3.10. 2003

Equalis Användarmöte - Allmän klinisk kemi
Information: www.equalualis.se

10.10. 2003

Equalis Användarmöte - Transfusionsmedicin
Information: www.equalualis.se 22

23.

24. 23.10. – 24.10. 2003

Equalis Användarmöte - Patientnära analyser
Information: www.equalualis.se

25. 6.11. – 7.11. 2003

Equalis Användarmöte - Expertgruppskollegium
Information: www.equalualis.se

26. 13.11. – 14.11. 2003

Equalis Användarmöte - Koagulation
Information: www.equalualis.se

27. 27.11. – 29.11. 2003

Läkarsällskapets Riksstämma, Svenska Mässan, Göteborg
Information: per.bjellerup@hs.se; www.svls.se/sekroner/sfkk

Quality is ensured – from beginning to end

Reliable blood gas analyses are only achieved with the help of systematic quality control. That is why Radiometer has developed a concept that easily and quickly can create trust in the results.

The **AutoCheck** module performs fully automatic quality control. Thereby user-to-user variations can be excluded and time consumption can be reduced by 80%.

The **QUALICHECK** system consists of several sets of ampoules, each of which has four different levels. Thus the blood gas analyser performance can be controlled in the whole area where patient samples are measured.

The **RADIANCE** software provides the possibility of remote monitoring and control of the operation of all ABLs. E.g. calibration and quality control can be initialised from a central network computer.

With Radiometer's **Worldwide DATACHECK** programme you can compare the precision and accuracy of blood gas equipment, both internally at the hospital and with equipment worldwide.

Denmark:
Radiometer Danmark A/S
Vejlsøjs Allé 17B
DK-2610 Rødovre
Tel: +45 38 27 28 29
Fax: +45 38 27 27 12
www.radiometer.com

Norway:
Bergman Diagnostika AS
P.O. Box 403
N-2001 Lillestrøm
Tel: +47 63 83 57 60
Fax: +47 63 83 67 40
www.bergmandiag.no

Sweden:
TRILAB AB
Box 2109
SE-431 02 Mölndal
Tel: +46 31 81 72 00
Fax: +46 31 81 72 28
www.trilab.se

Finland:
Triolab Oy
P.O. Box 78
FIN-02631 Espoo
Tel: +358 9 7258 1100
Fax: +358 9 7258 1161
www.trilab.fi

**RADIOMETER
COPENHAGEN**

Laboratoriedatasystem

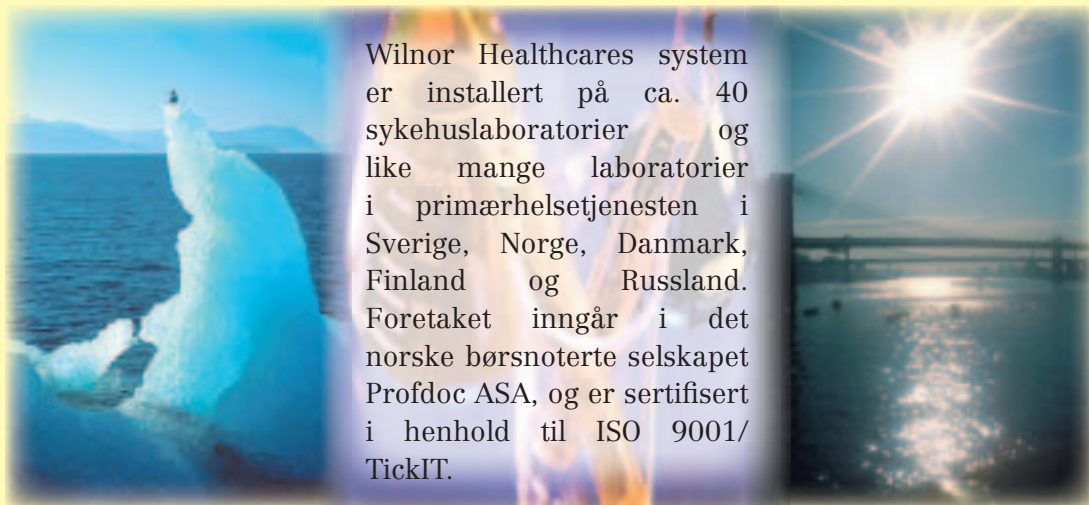
Safir LIS



CLINICAL SYSTEMS

System før Klinisk Kjemi
Mikrobiologi
Patologi/ Cytologi
Fysiologi

Fremtiden er her i dag!



Wilnor Healthcares system er installert på ca. 40 sykehuslaboratorier og like mange laboratorier i primærhelsetjenesten i Sverige, Norge, Danmark, Finland og Russland. Foretaket inngår i det norske børsnoterte selskapet Profdoc ASA, og er sertifisert i henhold til ISO 9001/ TickIT.



Wilnor Healthcare AB, Borganäsvägen 34, 784 33 Borlänge, Sverige.
Telefon +46 243 21 76 00, faks +46 243 21 76 01. www.wilnor.se

Redaktionskomiteen for Klinisk Biokemi i Norden:

Hovedredaktør: Palle Wang · Tryk: Clausen Offset

Danmark	Overlæge Palle Wang Klinisk Biokemisk Afdeling Vejde Sygehus DK-7100 Vejle Telefon: +45 7940 6501 Telefax: +45 7940 6871 E-post: pwang@vs.vejleamt.dk	Norge	Overlege Tor-Arne Hagve Klinisk-kjemisk avdeling Rikshospitalet N-0027 Oslo Telefon: +47 2307 1071 Telefax: +47 2307 1080 E-post: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no	Island	Avdelingslækare Ingunn Torsteinsdottir Department of Clinical Biochemistry Landspítali - University Hospital Hringbraut IS-101 Reykjavik Telefon: 354 560 1837 Telefax: 354 560 1810 E-post: ingunth@rsp.is
Danmark	Overlæge, Ulrik Gerdes Klinisk Biokemisk Afdeling Århus Amtssygehus 8000 Århus C Telefon: +45 8949 7307 Telefax: +45 8949 7303 E-post: gerdes@aes.auh.dk	Sverige	Överläkare Anders Larsson Avdelningen för klinisk kemi Akademiska sjukhuset S-751 85 Uppsala Telefon: +46 1866 3000 Telefax: +46 1855 2562 E-post: anders.larsson@clm.uas.lul.se	NFKK	Docent Per Simonsson Klinisk kemi Universitetssjukhuset MAS 205 02 Malmö Telefon: +46 4033 1459 E-post: per.simonsson@klkemi.mas.lu.se
Finland	Sjukhuskemist Henrik Alfthan Helsingfors Universitetscentralsjukhus HUCS Laboratoriediagnostik Kvinnokliniken Haartmangsgatan 2 FIN-00290 Helsingfors Telefon: +358-9-471 61457 Telefax: +268-9-4717 4806 E-post: henrik.alfthan@hus.fi				

Se også KBN's hjemmeside: www.kkno.org

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (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 like arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Biokemi i Norden, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styre består av Per Simonsson (leder), Jørgen Hjelm Poulsen (Århus), Holger Jon Møller (Århus), Päivi Laitinen (Oulu), Jarkko Ihalainen (Helsinki), Leifur Franzson (Reykjavik), Ingunn Thorsteinsdottir (Reykjavik), Bjørn Bolann (Bergen), Kristian Bjerve (Trondheim), Per Simonsson (Malmö), Kerstin G. Andersson (Malmö).

Til manuskriptforfattere

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

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

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

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

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

Add allergy to your immunoassay testing



**I M M U L I T E 2 0 0 0
ALLERGY**

Automation and consolidation, advantages without compromise



DPC Scandinavia

A company on the move



Sweden ☎+46 31 86 64 00 dpcmoelndal@dpc.se	Denmark +45 70 20 01 45 info@dpcweb.dk	Norway +47 32 24 32 24 general@dpc.no	Finland +358 9 3434 960 info@dpconline.fi	Estonia +372 606 27 50 info@dpc.ee	Latvia +371 7 840 255 info@dpc.lv	Lithuania +370 52 343 665 info@dpc.lt
---	---	--	--	---	--	--