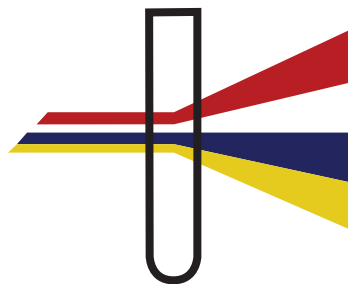


Klinisk Biokemi i Norden



Nordiska samarbeidet speglas i Klinisk Biokemi i Norden	6
<i>Ingunn Torsteinsdóttir</i>	
Nytt från NFKK	7
<i>Per Simonsson</i>	
INR-värden och warfarinbehandling	8
<i>Juha Horsti</i>	
Etablering av kontrollregler for koagulasjonsanalyser analysert på STA Compact	11
<i>Anita Tendø Dagre og Heidi Eilertsen</i>	
Præanalytisk variation af P-Kalium-ion, stofkonc. – relevans for primærsektoren	16
<i>Mads Nybo, Annebirthe Bo Hansen, Bent Petersen, Poul Jørgen Jørgensen og Søren Risom Kristensen</i>	
Laboratorieverksamheten inom Ålands hälso- och sjukvård	23
<i>Christian Jansson</i>	
Er GUM på tide?	27
<i>René Dybkær og Lars Nielsen</i>	
Errare humanum est, sed in errare perseverare turpe est!	30
Monocytes, Tissue Factor and Heparin-coated Surfaces	31
<i>Matilda Johnell</i>	
Bokrecension	32
<i>Anders Larsson</i>	

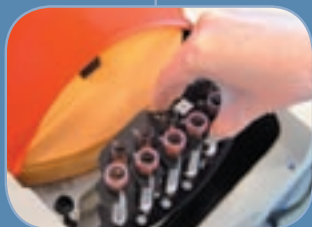
Forsiden: Redaktionen efter en 12 km. vandretur på bjergstier. Fra venstre mod højre: Per Simonsson, Ulrik Gerdes, Palle Wang, Anders Larsson, Henrik Alftan, Tor-Arne Hagve og Ingunn Torsteinsdóttir.



Konelab 20XT -
eXtra efficiency in a
small package

The Konelab 20XT analyzer is the newest addition to the Konelab family of clinical chemistry analyzers and reagents. It is an ideal analyzer for small labs, intensive care labs and other special laboratories, handling the basic clinical chemistry tests, Drugs of Abuse testing, Therapeutic Drug Monitoring, as well as other special chemistries, including electrolytes and user defined applications.

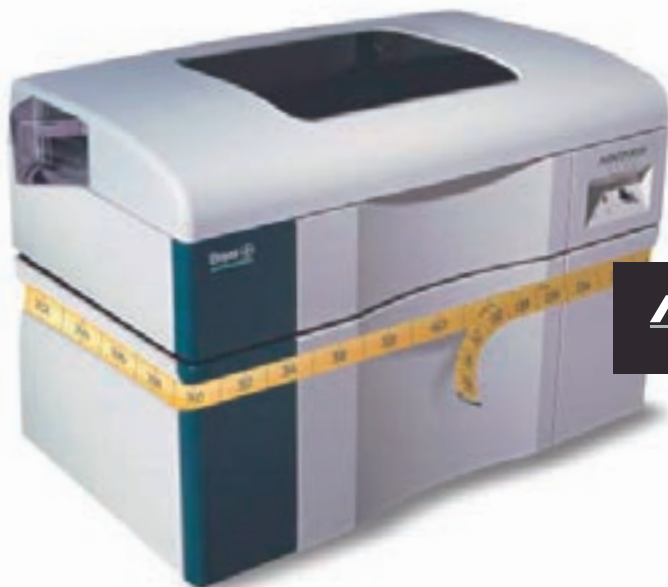
To find out more, visit www.thermo.com



a leader in clinical automation

Thermo
ELECTRON CORPORATION

“
**I CONSUME
LESS,
AND
I CAN DO
SO MUCH
MORE!**
”



Put chemistry on a diet

Slim down with ADVIA® 1650, the chemistry analyzer that requires less. And delivers more. Bayer's unique microvolume technology means you need less sample. And an advanced level of automation, including autodilution, demands less hands-on time. Which adds up (or subtracts down) to less time spent tied to the analyzer. So you do more. With less.

CONSIDER THE NUMBERS:

- As low as 2 µL sample per test
- Storage for up to 32,000 tests on board
- Average uptime of 98%
- Onboard capacity of 200 samples

Plus, the ADVIA 1650 has an expansive menu and a universal rack handler for continuous sample feeding. What's more, current customers rate it highly reliable (that's fewer service calls).

The ADVIA 1650. If less looks good, find out more. To find out more, contact your local Bayer office.

ADVIA[®] 1650
CHEMISTRY SYSTEM

Bayer 

Diagnostics

Making a positive
difference to
human health

www.bayerdiag.com

1
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

Nordiska samarbetet speglas i Klinisk Biokemi i Norden



Palle har någon gång sagt att alla i redaktionen får skriva, var och en på sitt eget modersmål. Jag undrar om det också gäller mig. Får jag skriva på isländska? Jag tror inte det, fler än ett tiotal läsare måste förstå det jag skriver. Därför använder jag ett annat nordisk språk än isländska denna gång.

Jag tycker att Klinisk Biokemi i Norden är ett mycket viktigt forum för oss som arbetar inom klinisk kemi i de nordiska länderna. I tidningen publiceras artiklar om ämnen som vi handskas med i vardagen på arbetet. Artiklar som kanske inte skulle ha publicerats på annat håll, men som jag tycker är av betydelse för oss inom klinisk kemi. Innehållet i tidningen återspeglar varje gång diskussionen på redaktionsmötena. Jag upplever dessa möten som mycket stimulerande och trevliga. Där diskuteras under några timmar diverse ämnen som är aktuella inom vårt område. En del av de idéer som kommer fram på redaktionsmötena slutar i artiklar i KBN. Många idéer slutar aldrig med en artikel, men diskussion runt dessa kan vara lika intressant.

Det nordiska samarbetet fortsätter inom klinisk kemi. Det största arbetet de sista åren är självklart projektet om gemensamma referensintervall (NORIP). Norge har redan gått över till nya referensintervaller för enzymer. De andra nordiska länderna

kommer att följa efter. Detta är ett exempel på ett lyckat samarbete mellan de nordiska länderna, som i längden inte bara är av stor betydelse för arbetet på laboratorierna. Det underlättar även arbetet för våra "kunder", klinikerna, de behöver inte bekymra sig över att olika lab har olika referensvärden och resultaten blir också jämförbara mellan olika orter/länder.

Ett viktigt Nordiskt samarbete sker också inom external quality assurance (EQA), där vi har samarbetat i flera år. Denna organisation har beteckningen EQAnord. Där ingår, Labquality i Finland, EQUALIS i Sverige, DEKS i Danmark, NKK och NOKLUS i Norge och ISLM på Island. EQAnord har ordnat flera nordiska studier runt olika aktuella ämnen inom klinisk kemi. Bland dessa studier är "Nordic Interference Study" och "Nordic Trueness Project 2002". Resultaten från dessa arbeten har publicerats i rapportform. Resultaten från det sista projektet "Nordic INR Survey" bearbetas nu. Laboratorier från alla de nordiska länderna har deltagit i dessa projekt.

Den Nordiska kongressen i klinisk kemi äger rum 24.-27. april i Malmö. Vi i redaktionskommittén ser fram emot att träffa kollegorna i Malmö och få delta i ett mycket lovande vetenskapligt och socialt program.

Ingunn Torsteinsdóttir



Näckros. Foto: Henrik Alfthan

Nytt från NFKK



Nordiska projekt på gång

Det nordiska samarbetet fortskrider med god fart och på flera fronter. Det är glädjande. Klinisk Biokemi i Norden uppvisar friska journalistiska livstecken och är, trots det elektroniska tidevarvets alla moderniteter, en viktig kanal mellan oss nordiska kliniska kemister. Utnyttja den gärna för att presentera dina erfarenheter, i stort och i smått.

NORIP

Konkret har det nordiska referensintervallsprojektet NORIP givit många kontakter och samordningsvinster. Norge har haft initiativet, med Pål Rustad som projektledare, och det är nu snart ett år sedan IFCC-enzymmetoder infördes där, med nya referensintervall som konsekvens. Det har gått bra. Nu tar norska kollegor ett nytt steg genom att införa även de andra referensintervallen som finns med i projektet. En artikel till de norska läkarnas tidskrift är accepterad och lokalt arbete är på gång. Förändringarna i denna fas är betydligt mindre än när det gällde de drastiska förändringarna av referensintervall för t ex ALP och LD.

Danmark rekommenderade övergång på enzymfronten i december förra året. Enligt uppgift planerar Finland en övergång i vår och Island till hösten. I Sverige sker förändringen region för region. Det innebär att t ex Stockholm, Skåne och göteborgsregionen har samlat sig till gemensamma förändringar. Vissa planerar att ha enzymerna först och vänta med resten, medan andra lab tar hela NORIP på en gång. En artikel om NORIP kommer i Läkartidningen kommer i mars. SFKK och EQUALIS har också lagt ut en handledning för hur man kan göra på sina respektive hemsidor.

En nulägesrapport väntas på NFKKs symposium om NORIP vid Nordiska kongressen i april. Se www.nfkk2004.org för detaljerna.

Vetenskaplig dokumentation kommer

NORIP har genererat mycket data som bearbetats till olika manuskript. Dessa kommer förhoppnings-

vis att publiceras i SJCLI. Det är viktigt att det finns en vetenskapligt god dokumentation att ha som bas inför framtiden.

NORIP för barn?

Flera frågor har aktualiserats i samband med NORIP. En uppenbar fråga är barnens referensintervall. Det finns förslag på ett samnordiska projekt, som dock inte skall ha samma ambitionsnivå när det gäller provinsamling, och frågan tas upp på NFKKs styrelsemöte som hålls i samband med Nordiska kongressen i april.

NOBIDA

Tyvär har inte intresset för att nyttja den nya biobanken NOBIDA (Nordiska Biobanken och Databasen) varit stort. Kanske är informationen dålig. Mer finns att läsa på NORIPs hemsida www.furst.no/norip eller kan få från projektledaren Pål Rustad direkt. Det är varken komplicerat eller dyrt att använda referensmaterialet.

NORDFOND lever

Nordfond har genom åren stött många nordiska projekt, senast bl a en databas för läkemedel vid porfyri, ett interferensprojekt och en nordisk litteraturövervakning av evidensgrunden för biokemiska analysers kliniska användning. Rapporter skall publiceras i Klinisk Biokemi i Norden.

Nu är det dags att söka medel igen. Totalt delas 100 000 danska kronor ut. Senast 1 juli skall ansökan vara mig till handa. Mer information finns på NFKKs hemsida (<http://nc.ibk.liu.se/nfkk/>).

Carl-Beril Laurells resestipendium

Ett resestipendium på cirka 35 000 svenska kronor finns att söka för yngre forskare som önskar besöka annat laboratorium utannonseras nu och handlingarna skall vara mig tillhanda senast 1 april 2004. Priset delas ut i samband med Nordiska kongressen i april. Mer information finns på NFKKs hemsida (<http://nc.ibk.liu.se/nfkk/>).

(Fortsätter side 8.)

(Fortsat fra side 7.)

Och så kongressen så klart!

Den Nordiska kongressen närmar sig och för någon vecka sedan hade vi 800 anmälda deltagare. Fler lär det bli. Program är spikat och utställningen är

full till bredden. 100 föreläsare kommer och 80 posters ställs ut. Hemsidan uppdateras kontinuerligt (www.nfkk2004.org). Det skall bli mycket trevligt att träffa så många kollegor och jag hälsar er alla hjärtligt välkomna till Malmö 24 – 27 april!

Per Simonsson

INR-värden och warfarinbehandling

Juha Horsti, Laboratoricentralen, Tammerfors universitetssjukhus

email:juha.horsti@pshp.fi



Inledning

Då man tog i bruk definitionen protrombintid möjliggjordes den orala antikoagulantbehandlingen. Armand Quick (1,2) och hans arbetsgrupp utvecklade de första laboratorietesterna (protrombintiden, prothrombin time, PT) för att ur blodet mäta

koagulationsaktiviteten. Av historiska skäl är denna "Quick"-princip ännu idag den mest använda metoden i världen. Enligt denna metod mäter man koagulationsaktiviteten på "det externa koagulationssystemets" faktorer (fibrinogen, FII, FV, FVII och FX).

Paul Owren (3,4,5) strävade till att utveckla ett nytt mätningssätt som skulle vara bättre än de tidigare metoderna. Owren-metoden (combined thromboplastin reagent, prothrombin-proconvertin clotting time, PP, P&P) skiljer sig i teorin och i praktiken avsevärt från Quick-metoden. I metoden mäter man koagulationsfaktorerna FII, FVII och FX, vilkas syntes i levern påverkas av warfarin. Owren-metoden har mest tillämpats i Norden, Beneluxländerna och Japan. Av Trombotest reagensen har man senare utvecklat en reagens (Hepatoquick, Roche, Nycotest PT, Axis-Shield Owren PT, Global Hemostasis Institute, Simplastin A, Organon Teknika, Stago 5, 20, 50, Stago), vars mätningssområde täcker både det normala området och behandlingsområdet.

Båda PT-metoderna tillämpas bl.a. på följande kliniska indikatorer i INR-enheter (The International Normalised Ratio): för undersökning av leverfunk-

tionen, värdering av patientens opererbarhet, konstaterande av K-vitaminbrist samt för uppföljning av oral antikoagulantbehandling.

Analysering på behandlingsstället ("Bed Side", POCT, Point of Care Testing) tillämpas också i definitionen protrombintid. Mätningen kan utföras hemma eller i samband med ett behandlingsbesök och resultatet blir genast färdigt. Provet består av helblod utan antikoagulant. I mätarna används Quick-reagens.

INR

I mitten av 1980-talet gav WHO en internationell rekommendation om användningen av INR-enheten. Enligt rekommendationen skulle INR-enheten användas som den enda enheten i vetenskaplig litteratur och även i patientvården i hela världen (6,7). INR möjliggör enhetliga behandlingsrekommendationer globalt för olika medicinska indikationer (8). INR innebär en betydande lättnad ur klinikers och patientens synvinkel. För laboratorier innebär ändå INR ett mål för mycket högkvalitativ analysering. INR-resultaten måste vara likadana oberoende av reagens, mätinstrument, förhållanden osv. Laboratorier kan fritt välja vilken reagens de använder eftersom resultatet alltid är "detsamma".

I undersökningar som gjorts med datasimulering konstaterade man att den analytiska variationen (CV) borde vara under 5% och den analytiska avvikelserna (bias) $< \pm 0.2$ INR (9).

Kalibreringen av olika reagens- och instrumentkombinationer (the International Sensitivity Index) härstammar slutligen från WHO:s "moderstandar-

der", där varje resultat "i princip" kalibrerats enligt samma standarder. ISI borde eliminera känslighetsolikheter och andra olikheter mellan olika reagenser. INR-resultatet uträknas enligt formeln:

$$\text{INR} = (\text{prov}_{\text{sec}} / \text{normalplasma}_{\text{sec}})^{\text{ISI}}$$

ISI-värdet får man antingen på uppdrag av reagenstillverkaren eller i rutinlaboratoriet genom att använda ISI-standardkit (reagenstillverkare eller Equalis).

$$\text{Log}_{10} \text{INR} = \text{ISI} \times \text{Log}_{10} (\text{prov}_{\text{sec}} / \text{normalplasma}_{\text{sec}})$$

När felet är d prov_{sec} , d $\text{normalplasma}_{\text{sec}}$ och d ISI, deriveras ekvationen och det relativa felet och det absoluta felet för INR kan uträknas på följande sätt:

$$d \text{ INR} / \text{INR} = d \text{ ISI} \times |\text{Log}_{10} (\text{prov}_{\text{sec}} / \text{normalplasma}_{\text{sec}})| + |(\text{ISI} / \text{prov}_{\text{sec}}) \times d \text{ prov}_{\text{sec}} + | \text{ISI} / \text{normalplasma}_{\text{sec}} | \times d \text{ normalplasma}_{\text{sec}} |$$

I ekvationen anger $|$ absolut värde (10).

ISI:s position som potens och normalplasmans riktighet är i en betydande ställning med tanke på den totala mätningssäkerheten.

INR-resultaten är inte enhetliga enligt olika metoder.

Behandlingsrekommendationerna för olika indikationer har givits enligt Quick-metoden eftersom den metoden används mest. På det terapeutiska området är resultaten 2-4 INR som man fått enligt Quick-metoden, betydligt högre än de resultat man fått enligt Owren-metoden (11), i medeltal 0.39 INR högre (2.0 INR, 0.2; 2.5 INR 0.3; 3.0 INR 0.5) (provcitrat 0.109 mol/l). Resultaten som Haraldsson M et al-forskningsgruppen (12) fått, lutar åt samma håll; korrelationsekvationen blir $\text{PT-INR} = 1.24 \times \text{PP-INR} - 0.36$; $r=0.92$ (2.0 INR, 0.1; 2.5 INR 0.2; 3.0 INR 0.4). Odén och Fahlén har i sin undersökning, utan att känna till nivåskillnaden mellan metoderna, dragit "samma slutsats" ur klinisk synvinkel när de tillämpar Owren-metoden som är den mest använda i Sverige. De rekommenderar medelvärdet 2.2 INR för målområdet när det för tillfället är 2.5 INR (2.0-3.0) (Figur 1)(13,14).

När man kontrollerar oral antikoagulantbehandling enligt Owren-metoden, är antikoagulantmedicineringen för patienterna ca 0.2-0.5 INR-enheter för hög på terapiområdet 2.0-3.0 INR-enheter. Felet

överstiger även protrombintidens målgränser som presenterades ovan (bias < + 0.2 INR) (9). Faran för blödning har ökat betydligt. Orsaken är att behandlingsrekommendationerna gjorts enligt Quick-metoden.

I en undersökning som publicerats tidigare (11) har man fått en icke-lineär korrelation mellan Owren- och Quick-metoderna, $y = 1.007x^{1.14}$ ($R^2=0.97$, med provcitrathalten 0.109 mol/l, 3.2 %). Resultaten är kongruenta enligt Owren- och Quickmetoderna med INR-värden under 2. På området 2-4 INR får man enligt Quick-metoden i medeltal 0.39 (3.2% citrat) högre resultat. På området över 4 INR blir differensen mellan metoderna större när medelvärdet är 1.26 INR.

Resultaten kan förenhetligas genom att i ett laboratorium ändra ISI-värdet för Owren-metoden enligt följande:

$$\text{ISI} = \text{Owrens ISI} \times 1.14 \text{ (0.109 mol/l)}$$

Ändringen ger med 94 % sannolikhet samma resultat. I räkneoperationen höjs det erhållna resultatet i 1.14 potens. Man får resultatet 2.5 INR och det borde vara 2.8 INR.

Då patienterna reser i olika länder är det bra om läkarna är medvetna om detta problem i kontrollen av patienter som får antikoagulantbehandling. Avvikelsen kan alltså korrigeras i laboratorium (11) men man borde ge en rekommendation för enhetligt bruk i Norden.

I POCT-mätarna används Quick-metoden och därför är nivåskillnaden jämfört med Owren-metoden densamma.

Owren- och Quick-metoderna i INR-enheterna

I Owren-metoden är provandelen av reaktionsblandningens totala volym 5 % och i Quick-metoden 33 %. När man använder Owren-metoden kan protrombintiden definieras också ur EDTA-provet (15,16). En mätning av ioniserat Ca (Faktor IV) ur reaktionsblandningen visar att Quick-metoden är mycket beroende av citrathalten i provet och av andra molekyler som påverkar koaguleringen. Skillnaderna mellan metoderna påverkar också avgörande den inbördes korrelationen som inte kan bli hundra procentig (11).

Förenhetligande av INR-resultaten

Då man analyserade INR-värdena hos 179 patienter med två olika Quick-reagenser, upptäckte man bety-

dande skillnader mellan resultaten. Skillnaderna var inte kliniskt godtagbara ($\pm 2SD$, $-0.53 - +0.63$).

Då man undersökte INR-värdena hos 137 patienter och använde två olika Owren-reagenser var resultatet kliniskt godtagbart ($\pm 2SD$ from $-0.11 - + 0.11$) (17).

När man testade fyra olika ISI-kalibreringskit med tre olika Quick- och Owren-reagenser var skillnaden betydlig i Owren-reagensernas favör (Cv 2.4 %); Quick-reagensernas CV blev 12.9 %. När man undersökte normalplasma blev CV för Quick 4.02 % och för Owren 2.54 %. Det absoluta felet för 2.5 INR är följande: Quick 0.16 INR och Owren 0.01 INR. Också mättningsnoggrannheten är bättre enligt Owren-metoden på olika mättningsområden (18). Mättningsosäkerheten blir klart större när INR växer. Sammanfattningsvis kan man konstatera att Owrens protrombintidmetod är klart bättre och tillförlitligare än Quick-metoden. Ett världsomfattande ibruktande av Owren-metoden istället för Quick-metoden skulle förbättra kvaliteten på INR-resultaten och lösa många problem i INR-bruket.

Litteratur

- Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci* 1935;190:501-511.
- Quick AJ. The prothrombin time in haemophilia and in obstructive jaundice. *J Biol Chem* 1935;109:73-4.
- Owren PA. A quantitative one stage method for the assay of prothrombin. *Scand J Clin Lab Invest* 1949;1:81.
- Owren PA, Aas K. The control of dicumarol therapy and the quantitative determination of prothrombin and proconvertin. *Scand J Clin Lab Invest* 1951;3:201-8.
- Owren PA. Thrombotest. A new method for controlling anticoagulant therapy. *Lancet* 1959;2:754-8.
- International Committee for Standardisation in Haematology. International Committee on Thrombosis and Haemostasis. ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 1985;53:155-6.
- WHO Expert Committee on Biological Standardisation. Thirty-third Report. Technical Report Series 687. WHO Geneva 1983:81-105.
- Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J et al. Oral Anticoagulants Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest* 1998;114: 445-69.
- Lassen JF, Brandslund I ja Antonsen S. International normalised ratio for prothrombin times in patients taking oral anticoagulants: critical difference and probability of significant change in consecutive measurements *Clin Chem* 1995;41: 444-7.
- Horsti J. Prothrombin Time, Evaluation of determination methods, *Acta Universitatis Tampensis* 888, 2002, Tampere University Press, Tampere, (<http://acta.uta.fi>), 21-2.
- Horsti J. Agreement of Owren and Quick Prothrombin Times: Effects of Citrate and Calcium Concentrations and International Sensitivity Index Correction. *Clin Chem* 2001;47:940-44.
- Haraldsson HM, Önundarson PT, Einarsdóttir KA, Guðmundsdóttir BR, Pétursson MK, Pálsson K et al. Performance of Prothrombin-Proconvertin Time as a Monitoring Test of Oral Anticoagulation Therapy *Am J Clin Path* 1997;107:672-80.
- Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002; 325: 1073-5.
- Odén A, Fahlén M. INR-värden över 2,3 ökar risken för död vid warfarinbehandling. *Läkartidningen* 2003;100:924.
- Horsti J. Measurement of Prothrombin Time in EDTA Plasma with Combined Thromboplastin Reagent. *Clin Chem* 2000; 46: 1844-46.
- Horsti J. Use of EDTA samples for prothrombin time measurement in patients receiving oral anticoagulants. *Haematologica* 2001;86: 851-55.
- Horsti J. Comparison of Quick and Owren Prothrombin Time with Regard to the Harmonisation of the International Normalised Ratio (INR) System. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 399-403.
- Horsti J. Has Quick or Owren prothrombin time method the advantage in harmonisation for the International Normalized Ratio system? *Blood Coag Fibrinol* 2002; 13:641-46.

Etablering av kontrollregler for koagulasjonsanalyser analysert på STA Compact

Anita Tendø Dagle og Heidi Eilertsen, Avdeling for klinisk kjemi og nukleærmedisin, Akershus Universitetssykehus, Anita.dagle@ahus.no, Heidi.eilertsen@ahus.no

Introduksjon

Koagulasjonslaboratoriet på Akershus Universitetssykehus, avdeling for klinisk kjemi og nukleærmedisin, utfører ca. 50 000 koagulasjonsanalyser pr. år. Laboratoriet har fokus på både kostnadseffektiv drift og nødvendig analysekvalitet. Vi har derfor jobbet med å finne egnede kontrollregler for analysene som utføres på koagulasjonsinstrumentet STA Compact i vårt laboratorium. Som verktøy har vi benyttet QC- Validator, et Windows basert PC program, som er utviklet for å sette sammen styrke-diagrammer og critical error graphs (1). Programmet velger ut statistiske kontrollregler og antall kontrollmålinger som sikrer den nødvendige kvaliteten ved kriterier som tillatt totalfeil eller ved medisinske beslutningsgrenser. Informasjon om analysens variasjonskoeffisient, bias, forventet antall feil, tillatt totalfeil samt N legges inn i programmet. Dette resulterer i kart med forslag til kontrollregler.

Metode

Vi startet med å analysere kontroller på de aktuelle parametrene to ganger pr. døgn med konsentrasjon i to nivåer. Kontrollen ble behandlet og analysert som en vanlig prøve. I det normale nivået analyserte vi egenprodusert normalplasma på parametrene INR, fibrinogen, cephotest og antitrombin. Normalplasma er det beste kontrollmaterialet vi har funnet. I $\pm 70^{\circ}\text{C}$ er det stabilt over lang tid, det har riktig matrix og er billig. I patologisk nivå analyserte vi kommersiell, frysetørret kontroll. D-dimer ble analysert med kommersiell, frysetørret STA-liatest D-di kontroll, patologisk og normal. Vi analyserte forskjellige lot på kontrollene og beregnet en middelverdi VK. Analyseringen ble utført av forskjellige bioingeniører fra dag til dag. Ideelt sett bør man samle inn data i et halvt til ett år. Vi fikk med ca. $n = 200$ for hver analyse. Etter at alt tallmaterialet var samlet inn, brukte vi excel regneark og beregnet

Parameter	Nivå: normalt patologisk	VK Analytisk %	VKw %
INR	0,96 3	3,3 3,7	4 10
CEPHOTEST	29 sek 43 sek	2,7 2,7	2,7
FIBRINOGEN	3,2 g/L 1,2 g/L	3,8 6,2	10,7
ANTITROMBIN	110 % 43 %	4,2 8	5,2
D-DIMER	0,25 mg/L 2,4 mg/L	12 3,7	

Tabell 1. Analytisk variasjonskoeffisient og biologisk variasjonskoeffisient innen personen.

xmiddel standard avvik (s) og analytisk variasjonskoeffisient ($VK_{\text{analytisk}}$) på alle parametrene. α -test ble utført for å utelukke slengere.

For å bestemme hvilke kontrollregler man skal bruke, er det nødvendig å vite hvor god kvaliteten på analysen må være. Kravet til analytisk kvalitet ble definert som mengden eller størrelsen av tillatt totalfeil, TEa (total error allowable). Det er flere måter å fastsette kravet til tillatt totalfeil. Ricós et.al har laget en database for tillatt totalfeil for 316 parametre bygget på biologisk variasjon (2). Kliniske beslutningsintervall er neste metode hvor klinikerne bestemmer hva som er nødvendige krav ut fra den kliniske anvendelse av resultatene (3). I USA har CLIA '88 (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988) definert kravet til tillatt totalfeil for 80-90 forskjellige analyser (4). Vi har også "state of the art" (5). Det vil si tillatt totalfeil som er praktisk mulig å oppnå. Hver metode har sine fordeler og begrensninger, og det kan være vanskelig å vite hvilke kriterier man skal benytte.

Når det gjelder krav til analytisk kvalitet mener bl.a. Fraser og Hyltoft Petersen (5,6) at fordelene ved å bruke data som bygger på biologisk variasjon er så store at alle laboratorier bør prøve å nå disse

målene. Det er ikke like lett for alle analyser, men man bør ha det som mål. Analysens presisjon bør være slik at man kan oppdage intraindividuelle variasjoner. For å være akseptabel må den analytiske variasjonskoeffisienten være mindre enn halvparten av den intraindividuelle biologiske variasjonskoeffisienten (6).

Akseptabel $VK_{\text{analytisk}} < 0,5 * VK_{\text{intraindividuell}}$ (Cotlove's kriterium)

Ifølge definisjonen til The International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), er bias den systematiske endringen av analyseresultatet fra sann verdi. Den analytiske unøyaktigheten bør være mindre enn en kvart av summen av intraindividuell og interindividuell biologisk variasjon.

$$B < 0,25 (VK^2_{\text{intraindividuell}} + VK^2_{\text{interindividuell}})^{1/2}$$

B = bias_{analytisk}

Den tillatte totalfeilen bør være mindre enn 1,65 multiplisert med tillatt analytisk variasjon, pluss tillatt bias (6).

Parameter	Nivå: normalt patologisk	Vår totalfeil TEa %	Standard avvik s %	Δ SEc	Pfr	Ped	Regel
INR	0,96 3	18 18	3,3 3,7	3,80 3,21	0,01 0,01	0,90 0,76	$1_{2,5s}$ $1_{2,5s}$
CEPHOTEST	29 sek 43 sek	15 15	2,7 2,7	3,91 3,91	0,01 0,01	0,92 0,92	$1_{2,5s}$ $1_{2,5s}$
FIBRINOGEN	3,2 g/L 1,2 g/L	20 30	3,61 6,2	3,61 3,19	0,01 0,01	0,85 0,76	$1_{2,5s}$ $1_{2,5s}$
ANTITROMBIN	110 % 43 %	20 40	4,2 8	3,11 3,35	0,01 0,01	0,74 0,79	$1_{2,5s}$ $1_{2,5s}$
D-DIMER	0,25 mg/L 2,4 mg/L	55 20	12 3,7	2,93 3,76	0,01 0,01	0,69 0,88	$1_{2,5s}$ 1

Tabell 2. Tillatt totalfeil og data fra QC Validator

$TEa < 1,65 * I + B_{tillatt}$

1,65 står for 95% konfidensintervallet (ensidig)

I = upresisjonen = tillatt analytisk variasjon

$B = bias_{tillatt} = 0,25 (VK^2_{intraindividuell} + VK^2_{interindividuell})^{1/2}$

Systematisk avvik, tilfeldige feil, Pfr og Ped

Størrelsen på det systematiske avviket blir beregnet som differansen mellom den observerte \bar{x} middel og den opprinnelige \bar{x} middel, ΔSE (systematic error). I kvalitetskontrollssammenheng blir ofte systematiske feil angitt som antall standard avvik, s. En økning i tilfeldige feil viser seg ved en større variasjon i analyseresultatene enn i de originale resultatene. Økningen i tilfeldige feil blir angitt som økning i standard avvik i forhold til originale data, ΔRE (random error). Begrepene kritisk systematisk feil, ΔSEc , og kritisk tilfeldig feil, ΔREc , blir brukt når de analytiske feilene øker så mye at maksimal tillatt totalfeil blir overskredet.

Informasjon om falske alarmer og sanne alarmer kan uttrykkes ved to sannsynlighetstermer. Sannsynligheten for falsk forkastelse, Pfr (probability of false rejection) og sannsynligheten for å oppdage feil, Ped (probability of error detection). Pfr beskriver sannsynligheten for å forkaste en analyseserie når det ikke er analytiske feil til stede bortsett fra upresisjonen i måleprosedyren. Ped beskriver sannsynligheten for å oppdage feil av en bestemt størrelse. I teorien vil en Ped på 0,90 eller 90% bli sett på som ideell, men ofte vil Ped > 0,70 være praktisk og man har relativt stor sannsynlighet for å oppdage feil (7).

Resultat og diskusjon

Man må velge tillatt totalfeil som avslører medisinsk viktige feil, men som samtidig ikke fører til altfor store kostnader ved at man må bruke høyt antall N. Medisinsk begrunnede krav til tillatt totalfeil fant vi ikke. Det er vanskelig å få klinikerne på banen når tillatt totalfeil skal fastsettes. Ideelt bør den speile legenes behov. Det viste seg vanskelig å basere TEa på biologisk variasjon for koagulasjonsanalysene våre. Etter å ha konferert med andre laboratorier rundt om i Norge, lest vitenskapelige artikler og Westgard's hjemmesider på internett (8), endte vi ut med å multiplisere analytisk VK med ca.5 for å finne den mest fornuftige prosenten for tillatt totalfeil. Den beste måten å forbedre analysekvaliteten er å redusere analytisk VK(9). Vi tilstreber så lav Pfr som mulig, så høy Ped

som mulig og så lav N som mulig. STA Compact er en stabil analysemaskin med lite feil. Utskrifter fra kvalitetskontrollene de siste to årene viser at kontrollen har gått utenfor nåværende grenser et fåtall ganger. Vi tillater derfor en Ped ned mot 0,7.

INR

VK_{intraindividuell} for INR er 4%. Pasienter som får marevanbehandling og har INR på ca.3, har

VK_{intraindividuell} på ca. 10% (10). Analytisk VK bør være: $VK_{analytisk} < 0,5 * VK_{intraindividuell}$

VK_{analytisk} i det høye området er 3,7% og i det lave området 3,3% (tabell 1). De aller fleste av pasientene vi analyserer INR på får marevanbehandling. Vi velger å se analytisk VK i henhold til VK_{intraindividuell} når INR =3.

CLIA anbefaler tillatt totalfeil 15% (4). Vi velger tillatt totalfeil 18%. Dette gir kontrollregelen (tabell 2).

Normal kontroll: Kontrollregelen 1_{2.5s} gir Pfr 0,01 og Ped 0,90 $\Delta SEc = 3,80$

Høy kontroll: Kontrollregelen 1_{2.5s} gir Pfr 0,01 og Ped 0,76 $\Delta SEc = 3,21$

Cephotest

VK_{intraindividuell} for cephotest er 2,7%. Analytisk VK bør være: $VK_{analytisk} < 0,5 * VK_{intraindividuell}$. VK_{analytisk} er 2,7% (tabell 1). Erfaringsmessig vet vi at det er svært vanskelig å etablere VK_{analytisk} på 1,4% for cephotest. En mulighet er å analysere i replikater. Ved vårt sykehus brukes cephotest først og fremst til monitorering av heparinbehandling. I og med at terapeutisk område er 2-3 ganger normaltida er det ikke hensiktsmessig å analysere prøver og kontroller i replikater for å redusere VK. Vi konkluderer med at analytisk variasjonskoeffisient er OK basert på enkeltprøver.

CLIA anbefaler tillatt totalfeil 15% (4). Tillatt totalfeil fastsettes til 15%. Dette gir kontrollregelen (tabell 2).

Normal kontroll: Kontrollregelen 1_{2.5s} gir Pfr 0,01 og Ped 0,92 $\Delta SEc = 3,91$

Høy kontroll: Kontrollregelen 1_{2.5s} gir Pfr 0,01 og Ped 0,92 $\Delta SEc = 3,91$

Fibrinogen

VK_{intraindividuell} for fibrinogen er 10,7%. Analytisk VK bør ifølge Cotlove være:

$VK_{\text{analytisk}} < 0,5 *VK_{\text{intraindividuell}}$. $VK_{\text{analytisk}}$ i det lave området er 6,2% og litt for stor ifølge dette kravet. $VK_{\text{analytisk}}$ i det normale området er 3,8% (tabell 1).

CLIA anbefaler tillatt totalfeil 20% (4). Tillatt totalfeil fastsettes til 20% i normalt nivå og 30 % i lavt nivå. Dette gir kontrollregelen (tabell 2).

Normal kontroll: Kontrollregelen $1_{2,5s}$ gir Pfr 0,01 og Ped 0,85 Δ Sec = 3,61

Lav kontroll: Kontrollregelen $1_{2,5s}$ gir Pfr 0,01 og Ped 0,76 Δ Sec = 3,19

Antitrombin

$VK_{\text{intraindividuell}}$ for antitrombin er 5,2%. Analytisk VK bør være: $VK_{\text{analytisk}} < 0,5 *VK_{\text{intraindividuell}}$

$VK_{\text{analytisk}}$ i det lave området er 8%. I det normale området 4,2% (tabell 1). Det synes som om analytisk VK er noe stor for denne analysen ifølge ovenfor nevnte kriterier. Antitrombin blir ved vårt sykehus hovedsakelig rekvirert for å overvåke intensivpasienter og høygravide med spørsmål om svangerskapsforgiftning. Det er her først og fremst snakk om patologi - ikke patologi.

Vi bruker reagenset Stachrom til analysering av antitrombin. Reagenset er holdbart 96 timer i maskinen ifølge produsenten. Det har høy aktivitet nyoppløst, men aktiviteten avtar etter hvert. Vi får derfor større variasjon på kontrollen innen dagen hvis kontrollene på morgenen er analysert med "gammelt" reagens og kontrollene analysert på ettermiddagen er analysert med "nytt" reagens.

Tillatt totalfeil fastsettes til 20% i normalt nivå og 40% i lavt nivå. Dette gir kontrollregelen (tabell 2).

Normal kontroll: Kontrollregelen $1_{2,5s}$ gir Pfr 0,01 og Ped 0,74 Δ Sec = 3,11

Høy kontroll: Kontrollregelen $1_{2,5s}$ gir Pfr 0,01 og Ped 0,79 Δ Sec = 3,35

D-dimer

Vi har ikke klart å finne $VK_{\text{intraindividuell}}$ for D-dimer. CLIA har ingen tall for D-dimer. Det har heller ikke Ricos i sin database. Ved å konferere med andre laboratorier fant vi ut at tillatt totalfeil lik 30 % er brukt for D-dimer. Det viste seg vanskelig å velge kontrollgrenser for normal D-dimer kontroll på grunn av lave verdier. Variasjonskoeffisienten i

normalt nivå er 12% (tabell 1). Ved første vurdering ser det ut som en svært høy analytisk VK, men standard avviket er bare på 0,03 mg/L. Produsenten oppgir et intervall på den normale kontrollen i området 0,00-0,50 mg/L. 30% tillatt totalfeil gir en Pfr = 5% og Ped = 13% med kontrollregel 1_{2s} og er derfor uakseptabel. Det er altså for å få et meningsfylt kontrollsystem nødvendig med høyere tillatt totalfeil. Vår referansegrense er $< 0,4$ mg/L. Vi prøvde med tillatt totalfeil 55%. Det gir et område på kontrollen på 0,11-0,39 mg/L. Vi er altså innenfor produsentens grenser. Vi vurderte om vi skulle fortsette å bare bruke produsentens oppgitte kontrollområde eller bruke verdier fra QC Validator. Til tross for den høye tillatte totalfeilen valgte vi å bruke QC Validator som gir oss viktige opplysninger om Pfr og Ped.

Tillatt totalfeil settes til 55% i normalt nivå og 20% i høyt nivå. Dette gir kontrollregelen (tabell 2).

Normal kontroll: Kontrollregelen $1_{2,5s}$ gir Pfr 0,01 og Ped 0,69 Δ Sec = 2,93

Høy kontroll: Kontrollregelen $1_{2,5s}$ gir Pfr 0,01 og Ped 0,88 Δ Sec = 3,76

Konklusjon

Selv om fastsettelse av tillatt totalfeil ut i fra biologisk variasjon er det ideelle, må man benytte verdier som er hensiktsmessige. Tillatt totalfeil ut i fra biologisk variasjon er estimert på grunnlag av normale verdier. Med den kjennskap vi har til analyseinstrumentet og metodene, bestemte vi oss for etter nøye overveielse, at det var greit med $N = 1$. Å analysere kontrollen to eller flere ganger i samme serie er kostnadskrevende, og vi mener at vi ikke oppnår nok til at det kan forsvares økonomisk.

Enhver feil må oppdages så fort som mulig. Derfor må sannsynligheten for å oppdage feil være stor samtidig som vi ikke ønsker forkastelse av resultater som er riktige. Dette må oppdages ved hver analysering av kontrollene. Vi velger å bruke én enkelt kontrollregel. Det er kontrollregelen $1_{2,5s}$. Den dekker kvalitetskravene vi har satt til alle analysene. Alle feil skal tas på alvor og feil rettes umiddelbart. Av hensyn til vårt IKT-system og antall brukere er det fornuftig å bruke singel regel. Kontrollregelen er kun et verktøy og man må aldri glemme å bruke sunn fornuft.

Litteraturliste

1. Manualen til QC Validator
2. Ricos c., Alvarez V., Cava F., et al. *Current databases on biological variation: pros, cons and progress*. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59: 491-500
3. Westgard J.O., Seehafer J.J., Barry P.L. *Allowable Imprecision for Laboratory Test Based on Clinical and Analytical test Outcome Criteria*. Clin.Chem. 1994; 40: 1909-1914
4. U.S Department of Health and Human Services. Medicare, Medicaid and CLIA programs; Regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA). Final rule. Fed regist 1992; 57: 7002-7186
5. Fraser C.G, Hyltoft Petersen P. *Desirable standards for laboratory test if they are to fulfill medical needs*. Clin. Chem 1993; 39: 1447-1455
6. Hyltoft Petersen P., Ricós C., Stöckl D., et al. *Proposed guidelines for the internal quality control of analytical results in the medical laboratory*. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996 ; 34 : 983-99.
7. Sorto A. Torma A., Kaihola H. *Quality Assurance in the Clinical Laboratory*. Labquality News 1998; 2: 38-56.
8. www.westgard.com QP-15: Frequently-Asked Questions about Quality Planning
9. Westgard J.O., Burnett R. W. *Precision Requirements for Cost-Effective Operation of Analytical Processes*. Clin. Chern 1990; 36: 1629-1632
10. Flensted Lassen J., Brandslund I., Antonsen S. *International Normalized Ratio for Prothrombin Times in Patients Taking Oral Anticoagulant: Critical Difference and Probability of Significant Change in Consecutive Measurements*. Clin. Chem. 1995; 41: 444-447.



Gulmåra. Foto: Henrik Alfthan

Præanalytisk variation af P-Kalium-ion, stofkonc. – relevans for primærsektoren?

Mads Nybo, Annebirthe Bo Hansen, Bent Pedersen, Poul Jørgen Jørgensen og
Søren Risom Kristensen, Afdeling KKA klinisk biokemi, Odense Universitetshospital.
E-mail: mads.nybo@ouh.fyns-amt.dk

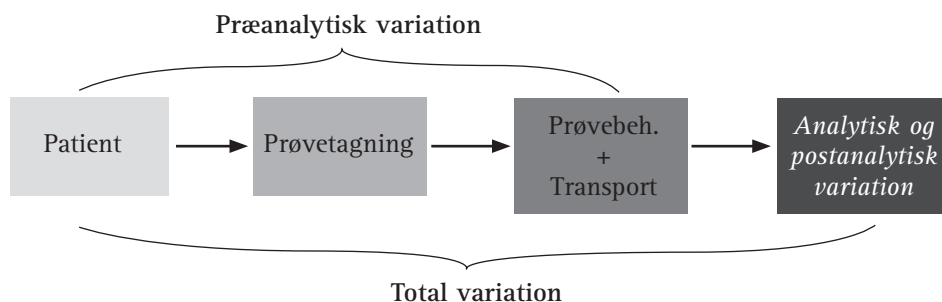
Introduktion

Præanalytiske fejl kan som skitseret i figur 1 groft opdeles i forhold vedrørende *patienten* (biologisk variation, fysisk aktivitet, stå/ligge, faste, døgnvariation, vaner (rygning, alkohol m.m.)), *prøvetagningen* (valg af opsamlingsbeholder, kanyl størrelse, stase, første rør/andet rør, etc.) og vedrørende *prøvebehandling og transport* (opbevaringsforhold, temperatur, centrifugering, tid, transportform). Disse forhold skal derfor være klart beskrevet.

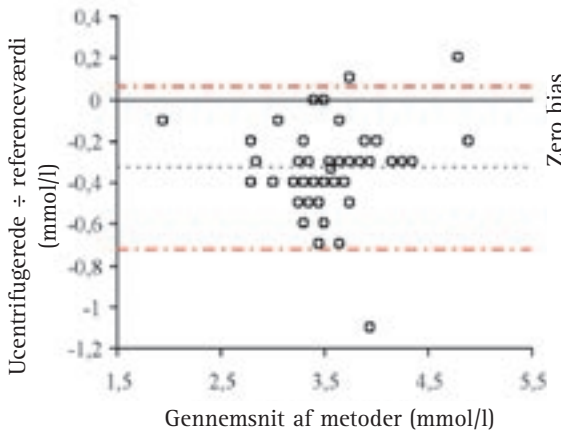
En vigtig kilde til præanalytisk variation i prøver fra primærsektoren er transport af blodprøverne fra almen praksis til laboratoriet. Denne problemstilling er specielt udtalt for måling af kalium. Den kendte forskel på kalium-koncentrationen i hhv. serum og plasma skyldes fortrinsvis frigørelse af kalium fra trombocytterne ifm. koagulationsprocessen, hvorfor differensen er lineært korreleret til antallet af trombocytter (1). Fra erythrocytterne er kalium-frigørelsen minimal i op til 48 timer ved stuetemperatur (2). Ved 4 °C og 30 °C ses indledningsvist ingen ændringer, mens forlænget inkubation op til 8 timer medfører henholdsvis en stigning (4 °C) og et fald (30 °C) grundet den temperatur-afhængige Na⁺K⁺-ATPase-aktivitet (2, 3). Den præanalytiske varia-

tion påvirkes derfor af transporttiden, temperaturen under denne samt afhænger af, om prøverne er centrifugerede inden transporten eller ej.

De fleste undersøgelser om transportens betydning for den præanalytiske variation er udført på raske, unge forsøgspersoner, hvilket i teorien kan medføre en mindre præanalytisk variation end hos et sædvanligt patientklientel. De fleste studier er endvidere udført med centrifugerede prøver (4-6). I 1996 beskrev Masters *et al.* dog, at opbevaring af ucentrifugerede prøver medfører faldende P-Kalium-ion ved stigende temperaturer (7). Seamark *et al.* har også undersøgt denne problemstilling og konkluderet, at centrifugering og separering af prøver var nødvendig for at undgå signifikante ændringer af specielt kalium (8). På trods af den væsentlige andel i den totale præanalytiske variation har meget få studier fulgt op på problematikken omkring transport af ucentrifugerede prøver. Betydningen af transporttiden, temperaturen og centrifugeringen er således tidligere undersøgt, uden at det har ført til en endelig konklusion. Vi fandt det derfor nødvendigt at belyse, om vore lokale transportforhold havde indflydelse på måling af P-Kalium-ion fra almen praksis, idet størstedelen af disse sendes ucentrifugerede.



Figur 1. Skematisk opdeling af kilder til præanalytisk variation. For underkomponenter, se tekst. I dette arbejde omhandles kun temperatur-, prøvebehandlings- og transporteffekten (III).



Figur 2. Differensplot over P-Kalium-ion for ucentrifugerede prøver. Gennemsnitsdifferens er $\pm 0,335$ mmol/l (95% CI [$\pm 0,388$ - $\pm 0,281$]).

Materialer og metoder

I Fyns Amt er der 112 lægepraksis, som sender deres blodprøver til analysering på Klinisk Kemisk Afdeling. Blodprøverne tages i tidsrummet kl. 8⁰⁰-12⁰⁰, hvorfor tiden, prøven henstår hos den enkelte praktiserende læge, kan være helt op til 4 timer. Transporttiden varierer afhængigt af praksis-placering, men de sidste prøver modtages på laboratoriet kl. 14. Prøvebehandlingstid på laboratoriet er omkring 1 time, og range for "prøvetagning-til-analyse-tid" bliver derfor 2-7 timer. Range for transportdistancen er 1,0-41,4 km. Blodprøverne transporteres med rutebil i specielle transportbokse, som minimerer temperaturudsving. Langt de fleste prøver centrifugeres *ikke* inden transporten.

Undersøgelse af effekten på P-Kalium-ion blev udført som A) vurdering af temperaturens indflydelse på centrifugerede og ucentrifugerede prøver, B) vurdering af sammenhæng mellem udendørstemperatur og kalium-værdier, samt C) sammenligning af transporteffekt på hhv. centrifugerede og ucentrifugerede prøver.

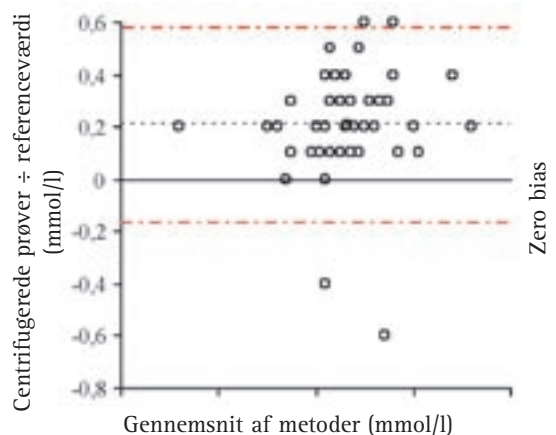
A) Temperatur

Fra en forsøgsperson blev taget 10 blodprøver i Li-heparin-glas, som blev centrifugeret, og plasma blev analyseret til tiden 0 og efterfølgende opbevaret ved hhv. 4 og 34 °C i 4 timer. 20 blodprøver blev udtaget

på 2 forsøgspersoner i Li-heparin-glas: En prøve blev straks centrifugeret og analyseret, mens de resterende blev opbevaret ucentrifugeret ved hhv. 4, 14, 24 og 34 °C. Efterfølgende blev P-Kalium-ion målt og sammenlignet med udgangsværdien for at se, om en eventuel ændring var temperatur-relateret.

B) Dataudtræk

På baggrund af temperatur-forskelle (oplyst af Dansk Meteorologisk Institut (DMI)) blev ugerne 34, 40, 50 (2002) og uge 2 (2003) udvalgt, omfattende både varme, tempererede og kolde perioder. Værdier for P-Kalium-ion og S-Kalium-ion på prøver transporteret ucentrifugerede blev udtrukket fra det elektroniske laboratoriesystem for de pågældende uger. Medianværdier for de respektive uger blev beregnet hhv. på prøver fra afdelinger på Odense Universitetshospital (OUH), for alle praktiserende læger og for lægepraksis udvalgt på baggrund af beliggenhed i forhold til analysestedet (Afdeling KKA, OUH): 2 praksis med kort transportvej (få kilometer) og 8 praksis med lang transportvej (30-40 km). Patientantallet og antallet af rekvirerede kalium-analyser i de 2 praksis-grupper var stort set identisk. Da laboratoriet i denne periode skiftede fra S-Kalium-ion til P-Kalium-ion på prøver fra almen praksis, foreligger der både plasma- og serumværdier. Som Tabel 2 viser, skete der i perioden et fald i antallet af S-Kalium-ion-målinger og en tilsvarende stigning i antallet af P-Kalium-ion-målinger.



Figur 3. Differensplot over P-Kalium-ion for centrifugerede prøver. Gennemsnitsdifferensen er 0,205 mmol/l (95% CI [$0,154$ - $0,257$]).

The Power of Combination

Solutions for Hospital Point of Care



Roche Hospital Point of Care

Roche Hospital Point of Care offers a **broad product portfolio** and supplies a wide range of **innovative diagnostic products and services** to hospitals around the globe.

Our diagnostic solutions help you manage major Point of Care areas such as acute and chronic cardio-vascular care, intensive care medicine, and general health more easily and effectively. An **open and flexible IT architecture** facilitates connectivity to **optimize your workflow**.

This integrative Hospital Point of Care concept offers you all the advantages of being able to combine **high quality testing** and **optimized management** with tight control of decentralized analyzers.

Want to know more about Roche Hospital Point of Care solutions? Please contact your Roche representative for more detailed information.

Roche OMNI, Roche Cardiac, DataCare POC, OMNILINK, Urisys 1100, CoaguChek, Reflotron and Accu-Chek are trademarks of a member of the Roche Group.

www.roche-diagnostics.com/npt



Diagnostics

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

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

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

Exact measure – a sure putt

NT-proBNP: Certainty in ruling out heart failure



The N-terminal fragment of the prohormone B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is released from the ventricle in response to myocardial stretch. Elevated NT-proBNP levels are associated with decreased cardiac function. In contrast, normal NT-proBNP levels indicate normal heart function, ruling out cardiac dysfunction with a very high sensitivity (close to 100% negative predictive value). NT-proBNP correlates with the severity of cardiac disease and so can also provide prognostic information, allowing risk stratification of patients with chronic heart failure and acute coronary syndrome. In addition NT-proBNP values can be used to optimize heart failure therapy. The test Elecsys® proBNP measures plasma or serum NT-proBNP fast and accurately and fits into clinical routine use.

The *pro's* of Elecsys® proBNP:

- Predict** the risk of heart failure patients
- Rule out** heart failure in patients presenting with symptoms
- Optimize** patient management by monitoring heart failure therapy

www.roche-diagnostics.com

Elecsys® proBNP
Proficiency in cardiac information

C) Centrifugering vs. ikke-centrifugering relateret til transport

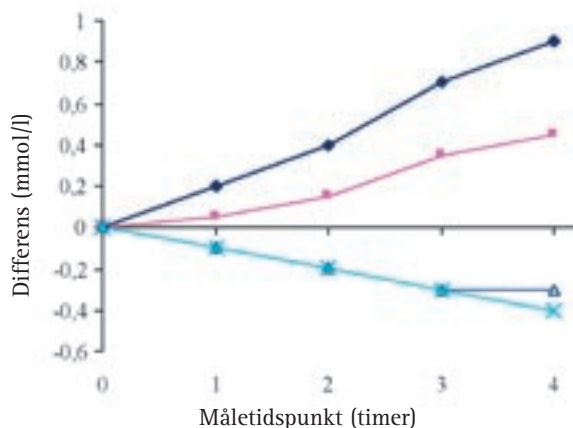
Der blev efter informeret samtykke taget 4 blodprøver på 56 patienter henvist til klinisk biokemisk ambulatorium, Sygehus Fyn Svendborg:

1. Et Li-heparin glas uden gel, som blev centrifugeret, hvorefter plasma blev afpipetteret og nedfrosset ("0-prøve").
 2. Et Li-heparin glas uden gel, som blev centrifugeret, hvorefter plasma blev afpipetteret og nedfrosset efter 6 timers henstand ved stuetemperatur.
 3. Et Li-heparin glas uden gel, som forblev ucentrifugeret og placeret i postkasse til det sædvanlige transportsystem. Prøverne blev via rutebil transporteret tilbage til laboratoriet, centrifugeret og plasma blev nedfrosset. Undersøgelsen blev udført i uge 28/2003 med en dag-gennemsnits-temperatur på 22.7 °C (oplyst af DMI).
 4. Et Li-heparin glas *med* gel, som blev centrifugeret og efterfølgende behandlet som prøve 3.
- Alle Kalium-målinger blev foretaget samtidig på Integra 700.

Resultater

A) Temperatur

Måling af P-Kalium-ion af centrifugerede prøver opbevaret ved hhv. 4 °C og 34 °C viste minimale stigninger på 0,1-0,2 mmol/l efter 4 timer, som



Figur 4. Differensen mellem de målte P-Kaliumværdier fra prøver opbevaret ved forskellige temperaturer og udgangsværdier afsat som funktion af opbevaringstiden.

er opbevaret ved 4 °C; ■ ved 14 °C; ▲ ved 24 °C; × ved 34 °C.

tidligere vist af Ono *et al.* (3). P-Kalium-ion blev målt straks og hver efterfølgende time på prøver, der havde henstået ucentrifugerede ved hhv. 4, 14, 24 og 34 °C. Differensen mellem de målte kaliumværdier fra prøver opbevaret ved forskellige temperaturer og udgangsværdierne er afbildet som differensplot (figur 4). Ved temperaturerne 4 °C og 14 °C sås en stigning på hhv. 0,9 og 0,4 mmol/l, mens opbevaring ved 24 °C og 34 °C medførte et fald på hhv. 0,3 og 0,4 mmol/l. Dette var som forventet ud fra teorien om den temperatur-afhængige Na⁺K⁺-ATPase-aktivitet.

B) Dataudtræk

Gennemsnits-temperaturen på Fyn i de udvalgte uger var i tidsrummet 8⁰⁰-14⁰⁰ hhv. 26.6 °C (uge 34/2002), 18.0 °C (uge 40/2002), 0.5 °C (uge 50/2002) og ±2.5 °C (uge 2/2003) (oplyst af DMI).

Median-værdier for prøver på patienter indlagt på OUH var som ventet ikke temperatur-afhængige med en værdi liggende midt i analysens reference-interval. De øvrige værdier kunne derfor vurderes i forhold til denne. Kalium-værdier fra almen praksis generelt var 0,2 mmol/l lavere ved 26.6 °C, mens de var 0,1 mmol/l højere ved ±2.5 °C. Vi fandt, at blodprøver taget i almen praksis med både lang og kort transportvej viste en stigning på 0,1-0,2 mmol/l i forhold til OUH-værdierne (tabel 1).

S-Kalium-ion-værdier var som forventet højere end P-Kalium-ion-værdier (9). Endvidere var S-Kalium-ion tilsyneladende mere påvirkelig ved lave temperaturer end P-Kalium-ion (tabel 2). På OUH er referenceområdet for S-Kalium-ion 0,3 mmol/l højere end for P-Kalium-ion, svarende til den observerede forskel på medianerne.

C) Centrifugering vs. ikke-centrifugering relateret til transport

Differensen i P-Kalium-ion mellem 0-prøven (prøve 1) og prøve 2 (stuetemperatur i 6 timer) var ±0,02 mmol/l (95% CI [±0,038-0,009]) og således negligerbar.

Differensen i P-Kalium-ion mellem 0-prøven og prøve 3 (±centrifugering/+transport) var ±0,34 mmol/l (95% CI [-0,388-±0,281]). Største afvigelse var på ±0,73 mmol/l (figur 2). Der var 42.3% af de ucentrifugerede prøver, der afveg med mere end 10% fra 0-prøven.

Differensen i P-Kalium-ion mellem 0-prøven og prøve 4 (+centrifugering/+transport) var 0,21

mmol/l (95% CI [0,154-0,257]). Største afvigelse var på 0,58 mmol/l (figur 3). Der var 17.9% af de centrifugerede prøver, der afveg med mere end 10% fra 0-prøven.

Et pilot-forsendelsesforsøg (N=53) udført i oktober (data ikke vist) med transporterede prøver uden centrifugering viste en middelfvigelse på 0,13 mmol/l fra 0-værdien. Temperaturen på undersøgelsestidspunktet spiller således også en rolle.

Diskussion

Transportforsøg med hhv. centrifugerede og ucentrifugerede prøver viste, at der var en gennemsnitlig *stigning* på 0,21 mmol/l ved forsendelse af centrifugerede prøver, mens der var et gennemsnitligt *fald* på 0,34 mmol/l for ucentrifugerede prøver. Dette er lidt større forskelle end resultaterne fra dataudtrækket, men med helt samme tendens (tabel 1). Fald i P-Kalium-ion ved forsendelse af ucentrifugerede prøver ved høje temperaturer må formodes at skyldes, at kalium pumpes ind i cellerne pga. Na^+K^+ -ATPase-aktivitet, hvilket giver en falsk lavere plasmaværdi. Stigning i P-Kalium-ion ifm. forsen-

delse af centrifugerede prøver skyldes fortrinsvis frigivelse af kalium fra trombocytter, som passerer separations-gelen i glasset pga. stød og slag under transporten. Forsendelse af afpipetteret prøvematerialet efter centrifugering gav en negligibel differens i P-Kalium. Dette er dog næppe realistisk at udføre dagligt i almen praksis.

Hvad angår klinisk betydende afvigelser, var det største fald for ucentrifugerede prøver på 0,73 mmol/l, mens den for centrifugerede prøver var en stigning på 0,58 mmol/l. Gennemsnitsafvigelsen kunne således accepteres, men for enkelte prøver kan en så stor afvigelse medføre, at resultatet kan være klinisk udslagsgivende. Forskellen på antallet af afvigende svar var også betydelig: Det var således 42.3% af de ucentrifugerede prøver, der afveg med mere end 10% fra referenceværdien, mens kun 17.9% af de centrifugerede prøver havde en afvigelse over 10%.

Kolde temperaturer medførte som ventet en stigning i P-Kalium-ion-niveaet pga. nedsat aktivitet af den temperatur-afhængige Na^+K^+ -ATPase, mens varme

Uge	OUH	Praktiserende læger (PL)	PL med kort transportvej	PL med lang transportvej
34 (26.6 °C)	3,8 (N=3142)	3,6 (N=472)	3,8 (N=125)	3,8 (N=129)
40 (18.0 °C)	3,9 (N=2973)	3,9 (N=1510)	4,0 (N=135)	3,9 (N=136)
50 (0.5 °C)	3,9 (N=3072)	4,0 (N=1979)	4,0 (N=129)	4,0 (N=175)
2 (-2.5 °C)	3,9 (N=3236)	4,0 (N=2069)	4,0 (N=166)	4,1 (N=171)

Tabel 1. Transport af ucentrifugerede prøver. Medianværdier for P-Kalium-målinger fordelt på uger og forskellige rekvi-rentgrupper.

Uge (temp.)	PL (S-Kalium-ion)	PL (P-Kalium-ion)
34 (26.6 °C)	3,9 (N=1490)	3,6 (N=472)
40 (18.0 °C)	4,2 (N=341)	3,9 (N=1510)
50 (0.5 °C)	4,3 (N=106)	4,0 (N=1979)
2 (-2.5 °C)	4,5 (N=71)	4,0 (N=2069)

Tabel 2. Medianværdier for hhv. S-Kalium-ion-målinger og P-Kalium-ion fordelt på uger.

temperaturer gav anledning til et fald. Generelt ses mindre effekt af kulde, da prøver ikke udsættes så længe for denne, mens varme i højere grad er til stede overalt, også indendørs. Data-udtræk fra forskellige perioder med forskellige temperaturer viste som ventet højere S-Kalium-ion-værdier end P-Kalium-ion-værdier (9). Endvidere indikerer resultaterne, at S-Kalium-ion i centrifugerede prøver er mere påvirkelig af lave temperaturer end P-Kalium-ion. Ovenstående transportforsøg blev udført ved en gennemsnitstemperatur på 22.7 °C, hvorfor varmen har været medvirkende til det observerede fald i P-Kalium-ion-værdierne. Ved transportforsøg udført i oktober (data ikke vist) var transporteffekten således mindre udtalt, forklaret ved den beskrevne temperatur-afhængige påvirkning.

Valg af præanalytisk behandling og forsendelse må derfor afhænge af, hvilke kliniske problemstillinger der er de hyppigste og de mest betydende. Valget vil også influere forskelligt på forskellige problemstillinger: F.eks. monitoreres patienter i almen praksis ofte i forbindelse med brug af diuretika, men risikoen for at overse en betydende ændring i P-Kalium-ion pga. et hhv. falsk højere eller lavere P-Kalium-ion vil afhænge af, om den enkelte patient benytter "almindeligt" eller kalium-besparende diuretikum.

Konklusion

For kalium målt i Li-heparin-plasma må vi konkludere, at transport af centrifugerede prøver som alternativ til ucentrifugerede prøver ikke løser det præanalytiske problem. Da problemstillingen yderligere kompliceres af temperatur-påvirkningen, må den bedst mulige løsning dog søges:

- Fortsat brug af ucentrifugerede prøver vil kræve en grundig information af de praktiserende læger mht. tolkning af resultatet, således at der tages højde for mulige fejkilder (risiko for falsk lav værdi i varmt vejr og falsk høj værdi i kolde perioder)
- Brug af centrifugerede prøver vil også kræve øget information om risiko for falsk forhøjede værdier (gælder hele året), samtidig med at sendeordningen bør optimeres: Den observerede forskel vil formentlig kunne begrænses ved en mere skånsom forsendelse.

Som figur 4 viser, er der en betydelig afvigelse ved alle temperaturer ved flere timers henstand, dog

mest udtalt ved 4 °C. En praktisk instruks må derfor tage hensyn til tidsfaktoren inden analysen i sammenhæng med temperaturen under opbevaringen. Et korrekt analysesvar kan kun gives ved enten centrifugering og afpipettering straks (hvilket ikke er praktisk muligt), analysering lokalt eller ved at sende patienten til den klinisk biokemiske afdeling.

Referencer

1. Lutomski DM, Bower RH. The effect of thrombocytosis on serum potassium and phosphorus concentrations. *Am J Med Sci* 1994;307:255-58.
2. Moore D, Walker P, Ismail M. The alteration of serum potassium level during sample transit. *Practitioner* 1989;233:395-97.
3. Ono T, Kitaguchi K, Takehara M, Shiiba M, Hayami K. Serum-constituents analyses: effect of duration and temperature of storage of clotted blood. *Clin Chem* 1981;27:35-38.
4. Berg B, Estborn B, Tryding N. Stability of serum and blood constituents during mail transport. *Scand J Clin Lab Invest* 1981;41:425-30.
5. Felding P, Petersen PH, Horder M. The stability of blood, plasma and serum constituents during simulated transport. *Scand J Clin Lab Invest* 1981;41:35-40.
6. Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Nielsen OS. Sending of blood samples from general practices to a hospital laboratory. II. Testing an insulated transport container [In Danish]. *Ugeskr Laeger* 1978;140:813-16.
7. Masters PW, Lawson N, Marenah CB, Maile LJ. High ambient temperature: a spurious cause of hypokalaemia. *BMJ* 1996;312:1652-53.
8. Seamark D, Backhouse S, Barber P, Hichens J, Salzmann M, Powell R. Transport and temperature effects on measurement of serum and plasma potassium. *J R Soc Med* 1999;92:339-41.
9. Hartland J, Neary RH. Serum Potassium is unreliable as an estimate of in vivo plasma potassium. *Clin Chem* 1999;45:1091-92.

Laborieverksamheten inom Ålands hälso- och sjukvård

Christian Jansson, Laboratoriet, Ålands Centralsjukhus

Email: christian.jansson@ahs.aland.fi



Landskapet Åland är ett örike bestående av 6 500 öar, varav ca 60 är bebodda. Åland är indelat i 16 kommuner med en total befolkning på ca 26 000 invånare. Mariehamn är den största kommunen med ca 11 000 invånare. De minsta kommunerna har ett invånarantal mellan 150-450.

Ålands landskapsstyrelse leder Ålands hälso- och sjukvård (ÅHS) som organisatoriskt är uppdelad i två resultatenheter, primärvård och specialistsjukvård. Primärvården upprätthåller två hälsocentraler, en i Mariehamn (på centralsjukhuset) och en i Finströms kommun (i Godby ca 15 km norr om Mariehamn). Ytterligare har primärvården hälso- och sjukvårdsmottagningar i alla kommuner. Den somatiska specialistsjukvården är lokaliserad till centralsjukhuset i Mariehamn. Inom ÅHS finns ca 50 läkartjänster varav 35 på centralsjukhuset. Centralsjukhuset har ca 120 bäddplatser, ca 30 000 vårddygn.

Primärvården och specialistsjukvården är var för sig uppdelade i basenheter, som relativt självständigt sköter sin egen verksamhet. Laboratoriet utgör en egen basenhet omfattande klinisk kemi, hematologi, fysiologi (EKG och EEG), bakteriologi samt blodgruppsserologi. Laboratoriet ger service till sjukhusets avdelningar och polikliniker, till primärvårdens enheter och mottagningar, samt till privatläkarmottagningar. Verksamheten är huvudsakligen lokaliserad till Ålands Centralsjukhus. Vid hälsocentralen i Godby har laboratoriet en viss verksamhet, främst prov-

tagning. Laboratoriet har 25 tjänster; 1 kemist och enhetschef, 1 avdelningsskötare, 1 biträdande avdelningsskötare, 19 laboratorieskötare, 1 laboratoriebiträde samt 2 avdelningssekreterare. Av laboratoriet beställs årligen ca 350 000 analyser, av vilka 95 % analyseras på laboratoriet. De övriga skickas till olika laboratorier på fasta Finland. Sverige utnyttjas endast för vissa specialanalyser.

ÅHS har ett heltäckande datasystem för beställning av laboratorieprov och svarsgivning. Programmet "Lab Remiss och Svar, LabRoS" är en del i ett större datasystem inom ÅHS med bl.a. patientjournaler, tidsbokning, mottagning med statistik, diabetesuppföljning, kassa, företagshälsovård, ekonomiförvaltning mm. Datasystemet är Abilitas (Jakobstad, Finland) hälso- och sjukvårdssystem. Tillgång till datasystemet har alla, enligt givna rättigheter, inom ÅHS. På laboratoriet utnyttjas ett mer laboratorie-specifikt program, Safir LIS (Wilnor Healthcare, Sverige). De elektroniska remisserna från LabRoS kommer, efter provtagning, automatiskt in i Safir LIS, där prov behandlas och svar ges. Därefter går





ets provmottagning där de blir registrerade när provet anlänt. För analysarbete har laboratoriet följande instrumentpark: Integra 700 och Integra 400 inom klinisk kemi, cell-dyn 3700 och Pentra 80 inom hematologi, ABL 700 och ABL 520 för blodgasanalyser samt Axsym för hormoner, HIV och hepatit, samt hjärt- (troponin I, CK-MB) och cancermarkörer (CEA, CA 19-9, PSA (totalt och fritt), beta-HCG). Alla dessa instrument är "on-line" kopplade till laboratoriets datasystem med två-vägs kommunikation.

svaret automatiskt tillbaka till Lab RoS och vederbörlig beställare. Provtagning sker dygnet runt på akutpolikliniken samt på bäddavdelningarna. På polikliniska patienter sker provtagning dagtid på speciell provtagningsenhet inom sjukhuslaboratoriet, samt på primärvårdsmottagningen i Godby. Nästan all provtagning görs av personal från laboratoriet. Undantag gäller på intensivvårdsavdelningen där sjuksköterskorna tar prov som sedan lämnas till laboratoriet. Ytterligare sker en viss provtagning av hälsovårdare ute i skärgårdskommunerna. Dessa prov tas vid hembesök eller på hälsovårdsmottagning. Denna typ av provtagning är begränsad till analyser som inte påverkas av att analys sker tidigast efter 10-12 timmar. Vissa hälsovårdare har tillgång till centrifug och kan sålunda centrifugera prov (gelrör) innan de skickas till laboratoriet.

Analysarbete sker dygnet runt på laboratoriet. På jourtid analyseras prov för analyser enligt en jourlista. Alla prov som blir tagna hamnar i laboratoriet.

Analysarbete sker dygnet runt på laboratoriet. På jourtid analyseras prov för analyser enligt en jourlista. Alla prov som blir tagna hamnar i laboratoriet.

Därutöver har laboratoriet en hel del analysinstrument för enskilda analysgrupper, som urinstixläsare (clinitek 500), allergi analysator (Unicp 100), osmometer (Micro osmometer 3300), koagulationsanalysator (Start 4), bilirubinometer (Unistat), elektroforesystem (Paragon), samt ett ELISA instrument (Coda). ELISA instrumentet används för bestämning av antikroppar mot borrelia burgdorferi. Dubbel uppsättning av vissa instrument är viktigt för att utan driftstopp kunna ge ut akuta laboratoriesvar.



Behovet av sk. "back-up" instrument är stort på en ö där inte alltid tillgängligheten till hjälp vid instrumentproblem är så stor. Laboratoriet har även en avdelning för mikrobiologiska analyser, främst hals och urinodlingar med resistensbestämningar. För den mikrobiologiska verksamheten har laboratoriet Åbo universitets mikrobiologiska laboratorium som stödlaboratorium. Ytterligare utförs bakterieodlingar i likvor och blod, där positiva odlingar skickas till stödlaboratoriet. Andra mikrobiologiska tester som utförs är bl.a. rota- och adenovirus antigen i feces, antistreptolysin antikroppar i serum, mononukleosantikroppar, GC-odlingar mm.

Skärgårdskommunerna har läkarmottagning i egen kommun ca 2 ggr/månad. Vid akut sjukdom kontaktas normalt hälsovårdare som har möjlighet att utföra EKG, crp, Hb, sänka, hCG snabbtest, uricult, streptocult, strep A snabbtest, urinstix och pulsoximeter. Vid läkarkonsultation avgörs vidare behandling eller transport till centralsjukhuset. Motsvarande beredskap för laboratorieanalyser har även hälsocentralerna under jourtid, då laboratoriet har reducerad bemanning.

Åland har inte någon blodtappningscentral, utan allt blod och blodprodukter köps från Finlands röda kors på fasta Finland. För att ha en viss beredskap finns alltid ett baslager med blod på laboratoriet. Vid vissa akuta situationer kan det hända att bas-



lagret inte räcker till och för att snabbt få blod utnyttjas då helikoptertransport.

Ålands centralsjukhus är ett relativt litet centralsjukhus med ett upptagningsområde på endast 26 000 invånare. Laboratoriets verksamhetsidé är att ge Åland den laboratorieservice som krävs av centralsjukhuset och primärvården med beaktande av akutvårdens krav av service dygnet runt. För detta har laboratoriet en grundutrustning av laboratorieutrustning samt en viss personalstyrka. Laboratoriet utför 95 % av antalet analyser som beställs. För prov där volymerna är ganska små och där svar inte är brådskande utnyttjas andra laboratorier i Finland. Denna grupp av analyser är stor och utgör en grupp som ständigt övervakas för huruvida de skulle kunna analyseras "hemma" (med försvarbar ekonomi och kvalitet). I laboratoriets framtidsplaner finns ett ökat kvalitetsarbete med ackreditering som målsättning.

Sysmex Because

you matter

- ▶ 38 years old
laboratory director
married for two years
lots of trouble at work
forgot her birthday
fell asleep at her parents' wedding anniversary
- ▶ installation of XE-2100
no more late working
no more missed concerts
will be father in six months

SYSMEX – because *YOU* matter!

Debat

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

Er GUM på tide?

René Dybkær¹ og Lars Nielsen² - ¹Afdeling for Standardisering i Laboratiemedicin, H:S Frederiksberg Hospital, ²Dansk Fundamental Metrologi (DFM), B307, e-mail LN@dfm.dtu.dk

I forrige nummer har Per Hyltoft Petersen et al. (1), herefter kaldet 'forfatterne', svaret på vor replik (2) om gavnligheden af GUM (3) i laboratiemedicin. Også vi mener, at debatten er nyttig og skal derfor forholde os til det seneste indlæg.

Da forfatterne indledningsvis refererer til Helge Erik Solberg's 'Noen bemærkninger om GUM' (4), vil vi tillade os først at kommentere dette arbejde.

Akkreditering og GUM

Solberg finlæser akkrediteringsstandarderne ISO 17025 (5) og 15189 (6) og slutter, at hverken disse eller ILAC (7) kræver, at måleusikkerhed estimeres ud fra GUM, fordi den ikke er en normativ reference.

Dansk akkreditering må følge DANAK's Generelle retningslinje RL 11 (8), som for klinisk kemi stipulerer den nu opdaterede EURACHEM/CITAC's Guide (9), der bygger på GUM principperne, men anbefaler en forenklet gruppering af usikkerhedsbidragene. Denne Guide (og GUM) anerkendes også af European co-operation for Accreditation (EA). Hermed bindes de Nordiske landes akkrediteringsorganer gennem deres tilslutning til EA's Multilateral Agreement (MLA).

Definitionen af måleusikkerhed er normativt givet i VIM 1993-3.9 og GUM-B.2.18 ved 'parameter, som er knyttet til måleresultatet, og som karakteriserer de værdiers spredning, som med rimelighed kan tillægges målestørrelsen' (Dansk Standard 2344 oversættelse) (10). Samtidig forklares, her ligesom i de ovenfor citerede dokumenter fra ISO, EURACHEM/CITAC, og ILAC, at måleusikkerheden omfatter mange komponenter.

Dette nævnes også i Norsk Akkreditering's vejledning for klinisk kemi (11), som citeres af Solberg. Her anføres på udmærket vis (sektion 5.5), at man foruden estimat fra præcisionsdata (Type A evaluering) bør forsøge at estimere andre vigtige bidrag (ofte Type B evaluering). Dem, man især skal tænke på, nævnes her såvel som i ISO 17025-5.4.6.3, Note 1, ISO 15189-5.6.2, ILAC-G-17-3, og EURACHEM/CITAC-6.7.

Alle er enige om, at den grundighed, hvormed man dissekerer ud mod de fineste primære usikkerhedskilder, afhænger af måleresultatets brug. Der kræves almindeligvis mindre og mindre gennem rækken Nationalt metrologiinstitut, referencemålelaboratorium, rutinelaboratorium, og på hvert niveau tages betydning og formål i betragtning (jf. ISO 17025-5.4.6.2). I det almindelige klinisk (bio)kemiske laboratorium kan man vanligtvis klare sig med en håndfuld mere eller mindre sammenfattende standardusikkerheder, der kombineres som varianser ifølge GUM. Når data fra den påkrævede validering af en måleprocedure foreligger, synes arbejdet overkommeligt - og det bygger stadig på GUM's principper og EURACHEM/CITAC råd.

Laboratiemedicin og GUM

Forfatterne fortsætter med at diskutere relevansen af GUM for laboratiemedicin og nævner, at for den kliniske tolkning af et måleresultat er der tre vigtige relationer: til a) patientens forrige resultat(er), b) beslutningsgrænse(r), og c) biologisk(e) referencegrænse(r). Det beskrives, hvorledes resultatets bias påvirker sammenligninger og kliniske beslutninger på forskellig vis i de tre typiske situationer. Heraf konkluderes, at bias (og præcision) må kendes.

Sådanne problemer løses bedre ved at følge GUM, som advokerer korrektion af erkendte væsentlige

systematiske effekter (bias); dette kan ske under måleprocedurens validering. Så længe kontrolsystemet ikke alarmerer, opnår resultaterne herved direkte sammenlignelighed på tværs af måleprocedurer og -metoder, apparatur, reagenser, operatører, tid, og sted, samt patientens og klinikerens situation. Ved sammenligning mellem to resultater må der tages hensyn til deres respektive måleusikkerhed (der ikke indeholder kendt bias).

Vedrørende beslutningsgrænser kan vi med glæde tilslutte os, at de ikke skal have en tilknyttet usikkerhed. Det skal derimod værdien, som sammenlignes med grænseværdien.

Krav til referenceintervaller

Det ses ikke, at den generelle akkrediteringsstandard ISO 17025 kræver biologiske referenceintervaller, men ISO 15189 anbefaler angivelse af sådanne (5.5.3, 1)), uden at kræve, at de produceres af laboratoriet, og de skal revideres periodisk (5.5.5).

'Hvad har vi brug for i klinisk biokemi?'

Der ønskes præcisions- og biasmål, men som ovenfor anført kan der generelt korrigeres for konstante matrixeffekter på gennemsnitlig vis. Hvis forskellige patienttyper har væsensforskellige systematiske effekter, må man enten korrigere for disse gruppevis, individuelt, eller inkludere deres variation i usikkerheden - alt afhængig af formålet.

'Hvad har vi ikke brug for i klinisk biokemi?'

Det er just måleværdiens usikkerhed, baseret på et rimeligt detaljeret usikkerhedsbudget, der tillader værdiens sammenlignelighed med andre værdier af samme art og viderekombination med værdier af andre arter.

'For hvad er realiteterne?'

Forfatterne angiver påny, at GUM kalder bias for usikkerhed. Det er ikke tilfældet.

De varierende biasstørrelser fra firmaernes reagens- og kalibratorleverancer kan enten korrigeres eller opfattes som en tilfældig langtidsvariation, der indgår i usikkerheden.

'Korrektion ved anvendelse af kontroller?'

Det er bedrøveligt, hvis den af forfatterne refererede passus fra vort forrige indlæg (2, p. 27, kol. 1, l. 10-13) isoleret set kan opfattes, som om en betydende

bias, sandsynliggjort ved en kontrolalarm, umiddelbart kan korrigeres med den fundne afvigelse.

Som forfatterne antyder, ville det være en utiladelig fremgangsmåde. Alarmen bruges kun som en opfordring til at søge efter og fjerne en kilde til bias. Det er da også, hvad vi anfører forinden (p. 26, kol. 2, l. 8-12) og i konklusionen (p. 29, kol. 1, sidste linie - kol. 2, l. 3). Vi takker for anledningen til at få gentaget det vigtige generelle princip, at et givet referencemateriale ved en given måleprocedure bruges enten som kalibrator eller kontrol, ikke begge dele.

'IVD-direktivet' (12) skelner under referencematerialer mellem kalibrator- og kontrolmaterialer, men siger ikke, hvorledes de anvendes. Den brugsanvisning, der følger et IVD-udstyr, kan omfatte en måleprocedure, som da skal oplyse om 'brugerens anvendelse af referencemåleprocedurer og -materialer' (Bilag I.B.8.7. h)).

Specifikke kommentarer

Ad 1 Der er just udkommet en ny udmærket vejledning om usikkerhed fra European co-operation for Accreditation (13).

Ad 2 Vedrørende mindre, acceptable sving i bias for reagenser og kalibratører kan de være indeholdt i den intermediære præcisions standardusikkerhed, der oftest er et væsentligt bidrag til usikkerhedsbudgettet. Afvigelser, der alarmerer kontrolsystemet, behandles som ovenfor.

Ad 3 Terningspil som metafor for sporbarhedskæde forekommer os stadig mystisk.

Ad 4 Usikkerhedsberegning omfatter ikke kendt bias i sig selv, da den er korrigeret bort, men en usikkerhed på korrektionen. En ikke erkendt bias kan ikke berøre usikkerhedsberegningen, netop fordi størrelsen ikke er erkendt. For en erkendt bias, hvis værdi ikke er målt, men for hvilken en rektangulær fordeling er skønnet, kan fordelings standardusikkerhed indgå i et usikkerhedsbudget. Samtidigt skal gennemsnitsvisningen korrigeres for biasfordelingens middelværdi.

Ad Eksempel I Hvem, der mest praktisk og sikkert foretager en korrektion, afhænger af situationen. At godtage lots med negligeeabel bias og returnere

andre er som angivet en sikker handling.

Ad Eksempel II En begrundet formodning om en negligeabel bias opsnås ved professionelt arbejde, jf. Ad 4 ovenfor. Korrektion for ikke-negligeabel bias øger usikkerheden, men denne øgning kan gøres lille.

Ad Eksempel III Baggrunden for GUM er just, at usikkerhedsberegninger skal ske på ensartet måde, således at estimaterne bliver sammenlignelige. Hvis en usikkerhed på en værdi er for stor til et givet formål, må man søge at forbedre måleproceduren eller vælge en helt anden målemetode.

Ad Eksempel IV Hvis man ikke tror på et præsenteret usikkerhedsbudget, kan man henvende sig til ophavspersonerne.

Ad A

Desværre skæmmes netop dette afsnit i vort forrige indlæg af særlig mange trykfejl. Imidlertid synes der nu at være enighed om, at GUM kan anvendes i forbindelse med monitorering.

Ad B

(Også dette afsnit havde mange trykfejl.) Vi har påpeget, at man efter en måling af P-glucoseværdien X for en given patient under specificerede omstændigheder kan sammenfatte sin viden om X ved en sandsynlighedsfordeling, som fremkommer ved foldning af to fordelinger: 1) En fordeling, der sammenfatter, hvad man ved om målesystemets gennemsnitsvisning, og 2) en fordeling, der sammenfatter, hvad man ved om målingens bias. Vi har påpeget, at den resulterende fordelings middelværdi er lig gennemsnitsvisningen *korrigeret* for bias, og at fordelings spredning er lig den kombinerede standardusikkerhed på måleværdien, som indeholder bidrag fra den tilfældige variation (impræcision) og fra *usikkerheden* på bias. Når man skal vurdere sandsynligheden for, at patientens P-glucoseværdi X overskrider en given kontrolgrænse, må man tage udgangspunkt i sandsynlighedsfordelingen, der sammenfatter, hvad man ved om X . Om fordelings bredde er domineret af tilfældige effekter (impræcision) eller usikkerheden på bias, er underordnet for vurderingen. Uvished om målingens bias og uvished om den tilfældige variation af

gennemsnitsvisningen er fuldstændig ækvivalente, når først målingen er gennemført. Ved *planlægningen* af målinger og ved den gennemførte *kontrol* af målinger er det derimod af stor betydning at skelne mellem systematiske og tilfældige effekter. Derom er vi som tidligere sagt helt enige med forfatterne.

Ad Konklusion Forfatterne opstiller endelig klinisk (bio)kemi og metrologi som helt adskilte verdener og lover, at den første ikke skal blive en underafdeling af den sidste.

I betragtning af forfatternes mangeårige værdifulde bidrag til videnskab og praksis vedrørende klinisk-kemisk måling, er det første udsagn ejendommeligt. Metrologi defineres af VIM som 'vidensområdet vedrørende måling' (10-2.2) og angives at omfatte 'alle aspekter, både teoretiske og praktiske, som har relation til målinger, uanset deres usikkerhed, og uanset i hvilke videnskabelige eller tekniske områder de forekommer'.

Det andet udsagn kan man helhjertet tilslutte sig, da der i klinisk (bio)kemi, ligesom i mange andre laboratoriediscipliner, er andet end blot måling, for eksempel - som anført af forfatterne - tolkning af patientresultater.

Det er netop ved tolkning af værdier, at disses måleekvalitet bedst udtrykkes ved et usikkerhedsinterval. Tolkning af en måleværdi kræver spatiotemporal sammenligning med andre måleværdier eller fastsatte grænser, alle med metrologisk sporbarhed til en fælles angivet metrologisk reference, såsom en SI enhed. Måleusikkerhederne på værdierne til-lader at afgøre en forskels signifikans.

Det var iøvrigt godt at læse Ulrik Gerdes' påpe-gning af, at usikkerhedsbudgetter også har en vigtig funktion som et kvalitetsforbedrende redskab (14). Ved estimering af de enkelte usikkerhedsbidrag kan man vælge de væsentlige indsatsområder til reduktion af den kombinerede usikkerhed.

Afslutningsvis vil vi foreslå, at man opgiver at bekæmpe eller negligere GUM's principper. I stedet bør man glæde sig over endelig at have fået et paradigme, der fører til et globalt sammenligneligt estimat af en måleværdis kvalitet. Dernæst bør man hjælpes om at skaffe fælles data for visse ofte forekommende usikkerhedskomponenter. Endelig kan man diskutere, hvorledes man opstiller de simplest mulige, men tilstrækkelige usikkerhedsbudgetter og kombinationsmodeller under hensyn til værdiernes brug.

Hermed er diskussionen om GUM afsluttet. Redaktionen.

Referencer:

- Petersen PH, Jørgensen LGM, Jensen E, Kynde K, Brandslund I, Sandberg S, Stahl M. Er GUM relevant? *Klin Biokemi i Norden* 2003;15(4): 31, 32, 35, 36.
- Dybkær R, Nielsen L. Er GUM gavnlig? - En replik. *Klin Biokemi i Norden* 2003;15(3):25-29.
- BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML. Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM). Geneva: ISO, 1995.
- Solberg HE. Noen bemærkninger om GUM. *Klin Biokemi i Norden* 2003;15(3):30, 32.
- ISO/IEC. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. ISO/IEC 17025. Geneva:ISO, 1999.
- ISO. Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence. ISO 15189. Geneva: ISO, 2003.
- ILAC. Introducing the concept of uncertainty of measurement in testing in association with the application of the standard ISO/IEC 17025. Rhodes AU:ILAC-G17. 2002.
- DANAK. Politik for måleusikkerhed ved kalibrering og prøvning. Retningslinie RL 11. 2000.
- EURACHEM/CITAC. Guide. Quantifying uncertainty in analytical measurement. 2nd ed. 2000.
- Dansk Standard. Metrologi - Terminologi - Grundlæggende og generelle begreber. DS 2344. 2nd ed. 1995.
- Norsk Akkreditering. Klinisk kjemi. NA Dok. nr. 48a. 2004.
- The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998. Off J Europ Comm No L 331/1-37. 1998.
- European co-operation for Accreditation. EA guidelines on the expression of uncertainty in quantitative testing. EA-4/16. 2003.
- Gerdes U. Blodprøvetagning som kilde til præanalytisk variation. *Klin Biokemi i Norden* 2003;15(4): 14-16.

Errare humanum est, sed in errare perseverare turpe est!

(At fejle er menneskeligt, men at fremture i fejlen er skændigt)

Redaktionen beklager, at der var mange fejl i Dybkær & Nielsens indlæg.

Vort velmente forsøg på at rette fejlene var desværre også behæftet med en del fejl. Så vi prøver igen.

ERRATA

til debatindlægget 'Er GUM gavnlig? - En replik' 2003;15(3):25-29 af René Dybkær & Lars Nielsen

Grundet på feriebetingede overskridelser af kort deadline for korrektur lykkedes det ikke at få fjernet et stort antal utilsigtede ændringer mod manuskriptet. Det drejer sig hovedsageligt om tilfældige mangler på kursivering af symboler og afstand på hver side af minus, plus, og lighedstegn i ligninger. Yderligere er formlernes parenteser og superskripttal forkert kursive. Disse afvigelse kan forhåbentlig rubriceres som skønhedsfejl uden meningsforstyrrelse.

Følgende fejl er mere eller mindre væsentlige.

S. 27, spalte 2, linie 33: $x\Delta \rightarrow \Delta x$

S. 27, spalte 2, sidste linie: $\sqrt{2} \rightarrow \sqrt{2}$

S. 28, spalte 1, linie 9:
 $\partial x_1 / \partial B$ og $\partial x_2 / \partial B$ er adskilte brøker

S. 28, spalte 1, linie 12:
Sidste lighedstegn skal være et minus
[- $2u(x_1, x_2)$]

S. 28, spalte 1, linie 32: $s \rightarrow \sigma$

S. 28, spalte 2, linie 22: $0,05m \rightarrow 0,05\mu$

S. 29, spalte 1, linie 19: $\sigma_{rep} \rightarrow \sigma_{rep}$

S. 29, spalte 1, linie 28:
 $B_{\min} - B_{\max} \rightarrow B_{\max} - B_{\min}$

Doktorgrader

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

Monocytes, Tissue Factor and Heparin-coated Surfaces

Matilda Johnell, Institutionen för Medicinska vetenskaper, klinisk kemi

Uppsala universitet, Uppsala. matilda.johnell@medsci.uu.se



Vid hjärtoperation med hjärt-lungmaskin exponeras blodet för vävnadsfaktorn, tissue factor (TF), initierare av koagulationen i kroppen, samt för en stor främmande yta vilket leder till aktivering av inflammation och koagulation. TF finns normalt

inte i blodet utan endast i vävnaden för att förhindra stora blödningar vid vävnadsskada. Då blodet kommer i kontakt med TF binds koagulationsfaktor VIIa och koagulationen startar.

Ytan i hjärt-lungmaskinen kan modifieras med heparin för att öka biokompatibiliteten, d.v.s. de egenskaper hos ett biomaterial som är nödvändiga för att det ska fungera i en biologisk vävnad.

Jag har studerat biokompatibiliteten hos en ny heparinyta, Corline Heparin Surface, använd i hjärt-lungmaskin vid kranskärlsoperation. Jag har även studerat hur biokompatibiliteten förändras i en modifierad, vidareutvecklad Corline-yta i en experimentell studie. TF bildas i celler i blodet vid kontakt med en artificiell yta, och förutom att starta koagulationen har TF även betydelse för inflammation. Jag har därför i det sista delarbetet även studerat betydelsen av bindningen mellan faktor VIIa och TF i monocyter för produktion av cytokiner och migration (cellvandring) vilket är två viktiga mekanismer vid inflammation.

Vi har visat att Corline Heparin Surface använd i hjärt-lungmaskin vid kranskärlsoperation är mer biokompatibel än en obehandlad yta vid standardnivå av heparin i blodbanan under operationen. Heparinytan förhindrar adhesion, vidhäftning, av celler till ytorna i hjärtlungmaskinen samt minskar

aktiveringen av trombocyter, leukocyter, koagulation, fibrinolys och inflammation. En minskning av heparinnivån i blodbanan verkade inte vara tillräcklig för att upprätthålla antikoagulerande aktivitet medan en högre heparinnivå resulterade i en direkt cellaktivering och uppreglering av TF i monocyter som adhererat till ytan i oxygenatorn, hjärt-lungmaskinens lunga.

Corline-ytan som användes i hjärt-lungmaskinen vid kranskärlsoperation har karaktäriserats med synkrotronljus, en undersökning på atomnivå, vilket visade att heparinytan inte är heltäckande. En modifiering av ytan i två eller flera lager ger dock en heltäckande heparinyta. I den experimentella studien av Corline-ytan jämfördes heparinytan i ett och två lager med en obehandlad yta. Färskt, humant helblod cirkulerades i ett slang-loop system. Vi visar att en vidareutveckling av Corline Heparin Surface med dubbelt heparinlager ger en ytterligare ökad biokompatibilitet hos ytan i form av minskad cell- och koagulationsaktivering.

Celler i blodet har normalt inte TF på sin yta men bl.a. då monocyter kommer i kontakt med biomaterial stimuleras de till TF-uttryck och produktion av cytokiner. Koagulationsfaktor VIIa från blodet binder till TF och startar koagulationen i kroppen via aktivering av koagulationsfaktorerna X och IX, vilket leder till trombinbildning och spjälkning av fibrinogen till fibrin, det bildas ett koagel. Det har nyligen visats att då faktor VIIa binder till TF aktiveras, förutom koagulation, även andra processer, såsom inflammation, sår läkning, kärnlbygning

(Fortsätter side 32)

(Fortsat fra side 31)

och metastasering. Kunskapen om de molekylära signaler i cellen som leder till dessa biologiska funktioner är dock liten.

Vi visar att den signalering som induceras i monocytan då faktor VIIa binder till TF ökar känsligheten för en tillväxtfaktor så att lägre koncentrationer

behövs för att stimulera till migration. Det intracellulära uttrycket av TF ökar pga nyproduktion. Dessutom ökar koncentrationen av cytokinerna IL-8 och TNF- α . Detta kan vara viktiga mekanismer som försäkrar såväl rekrytering som aktivering av leukocyter vid inflammation.

En elektronisk version av avhandlingen finns på: <http://publications.uu.se/theses/abstract.xsql?dbid=3740>

Bogannmeldelser

Ansvarlig: Ingunn Torsteindottir (ingunn@rsp.is)

Bokrecension

Fra håndverk til høyteknologi. Klinisk kjemi på Rikshospitalet fra 1953 til 2003. Ed. Oddvar Stokke, Unipub AS.

Oddvar Stokke och många av medarbetarna på Rikshospitalet har lagt ned ett fantastiskt arbete på att beskriva utvecklingen på Klinisk-kjemiska avdelningen, Rikshospitalet, Oslo under de senaste 50 åren. Boken innehåller också ett stort antal bilder på instrument och personer som arbetat på Rikshospitalet. Även om boken handlar om laboratoriet så är det också en mycket bra beskrivning



Glassgaten på Rikshospitalet

av utvecklingen inom klinisk kemi under de senaste 50 åren. Det är tydligt hur snabbt utvecklingen gått fram under dessa årtiden.

Ett avsnitt beskriver till exempel utvecklingen av blodgasanalyser från van Slyke tekniken till blodgasinstrument med jonselektiva elektroder. Ett annat trevligt kapitel (skrivet av Tor-Arne Hagve) handlar om utvecklingen av automatiserad hematologi – från mikroskopi till dagens instrument. Under årens lopp har det passerat flera olika generationer av instrument som nog många känner igen från sina egna laboratorier – från Ljungbergs cellokop, via Technicon och Coulter till dagens instrumentpark. Det finns också kapitel om immunkemiska analysprinciper, molekylärbiologiska tester och informationsteknologi för att nämna några andra kapitel.

Boken är säkert till störst glädje för personer som arbetar eller har arbetat på Rikshospitalet, men även alla vi andra kan njuta av den fina boken och blicka tillbaka på den enastående utvecklingen som skett inom klinisk kemi under det sista halvsekle.

Jag vill avsluta med att gratulera författarna till ett mycket fint arbete.

Anders Larsson

All in one

... when you choose Radiometer

Today, Radiometer's wide range of equipment for measuring blood gas, metabolites, electrolytes, oximetry and haematology parameters reflects more than 45 years of experience in developing and producing medicotechnical instruments.

Among other things, our state-of-the art technology is expressed in

- **a unique analytical quality**, the analyzers securing that no interfering substances or contamination influence the results
- **a flexible configuration** of the analyzers in order to meet individual needs. Besides heparinised whole blood, other fluids such as dialyzate and cerebrospinal fluids may be used for measurements
- **easy operation** as you are guided through the procedures in your own language via the color touch screen

We are dedicated to ensuring reliability, accuracy and trustworthiness. "All in one" thus both applies to our products and to Radiometer's services in general as supplier of innovation, training, and support.

Let us help you set the standard - contact us for more information.



VITROS®

Do More. For Life.

How do I do more testing while under constant **cost containment pressure?**

the answer is **simple**

Denmark: Ortho-Clinical Diagnostics, c/o Johnson & Johnson,
Postboks 280

Blokken 39, DK-3460 Birkerød, Denmark. Tel: + 45 45 94 82 00

Norway: Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson,
Nesbruvejen 75,

N-1375 Billingstad, Norway. Tel: + 47 66 98 19 00

Sweden: Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson AB,
Staffans väg 2,



Ortho-Clinical Diagnostics

a Johnson & Johnson company

Redaktionskomiteen for Klinisk Biokemi i Norden:

Hovedredaktør: Palle Wang · Tryk: Clausen Offset

Danmark	Overlæge Palle Wang Klinisk Biokemisk Afdeling Vejle 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 afdeling Rikshospitalet N-0027 Oslo Telefon: +47 2307 1071 Telefax: +47 2307 1080 E-post: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no	Island	Avdelingslækare Ingunn Torsteinsdóttir Department of Clinical Biochemistry Landspítali - University Hospital Hringbraut IS-101 Reykjavik Telefon: 354 560 1837 Telefax: 354 560 1810 E-post: ingunnth@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@aas.auh.dk	Sverige	Överläkare Anders Larsson Avdelningen för klinisk kemi Akademiska sjukhuset S-751 85 Uppsala Telefon: +46 18 6114271 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 Universitetscentral sjukhus HUUS Laboratoriediagnostik Kvinnokliniken Haartmangatan 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 vitenskabelige 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 Thorsteinsdóttir (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.

Third Generation Allergen-Specific IgE



IMMULITE 2000
ALLERGY

Visit our booth at the NFKK Congress!
- Demonstration of allergy
cross-reaction software

Allergy workshop
April 27, 12.00-12.45



DPC Scandinavia

A company on the move

DPC

Sweden

+46 31 86 64 00
dpcmoelndal@dpc.se

Denmark

+45 70 20 01 45
info@dpcweb.dk

Norway

+32 32 24 32 24
general@dpc.no

Finland

+358 9 3434 960
info@dpconline.no

Estonia

+372 606 27 50
info@dpc.ee

Latvia

+371 7 840 255
info@dpc.lv

Lithuania

+370 52 343 665
info@dpc.lt