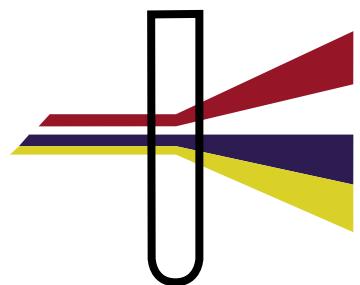


# Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 3, vol. 16, 2004

---

Hur ser egentligen framtiden ut för laboratorieverksamheten i Skandinavien? ..... <i>Anders Larsson</i>	6
Nytt fra NFKK ..... <i>Per Simonsson</i>	7
Genetic testing of adult-type hypoplactasia (primary lactose malabsorption) in clinical practice. .... <i>Irma Järvelä</i>	8
Development and implementation of an electronic decision support system for oral anticoagulation ..... <i>Ivan Brandslund</i>	12
Diagnostik: nye metodologiske initiativer – 2. .... <i>Per E. Jørgensen, Erik Magid, Jonna Skov Madsen, Jørgen Hilden, Lone G. M. Jørgensen og Torben Bjerregaard Larsen</i>	16
Basic model and preliminary results on a Nordfond project an measurements reported on an ordinal scale ..... <i>Per Hyltoft Petersen, Sverre Sandberg, Nina Gade Christensen, Esther Jensen, Ole Blaabjerg</i>	21
SKUP: Hemo_Control haemoglobin measuring system ..... <i>Grete Monsen and Arne Mårtensson</i>	27
Debat: Vilka analyser kräver en akut telefonkontakt med beställare?.... <i>Anders Larsson</i>	28
50 års jubilæum ..... <i>Palle Wang</i>	32

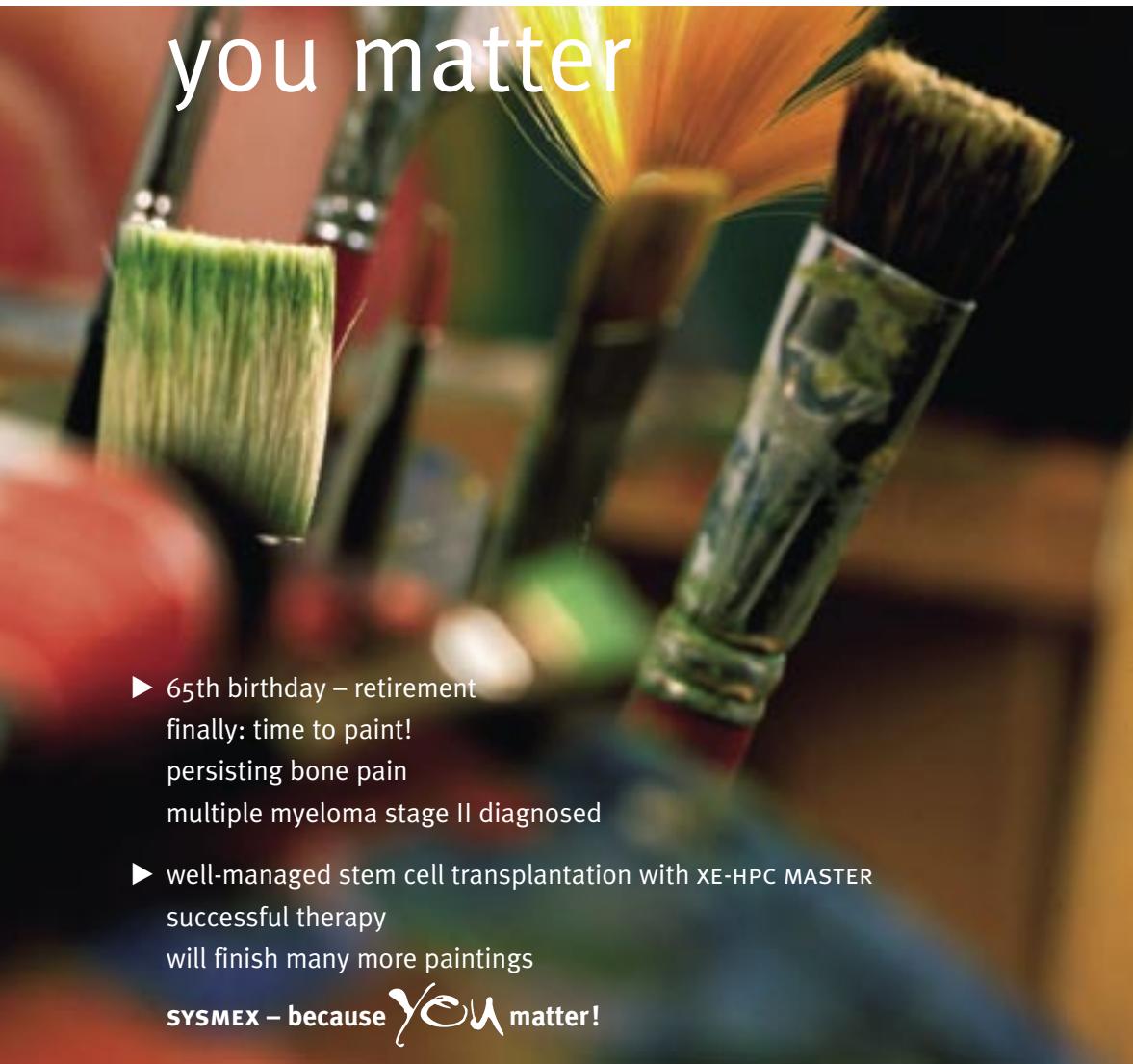
Forsiden: Nogle mennesker har bedre af rødvin... se artiklen side 8.

Klinisk Biokemi i Norden er medlemsblad for Nordisk Forening for Klinisk Kemi

# Sysmex

## Because

## you matter



- ▶ 65th birthday – retirement  
finally: time to paint!  
persisting bone pain  
multiple myeloma stage II diagnosed
- ▶ well-managed stem cell transplantation with XE-HPC MASTER  
successful therapy  
will finish many more paintings

**SYSMEX – because  matter!**

# GREAT CHEMISTRY



## ADVIA Chemistry Systems. The Ones to Watch

In the real world, you can't afford a chemistry analyzer that can't keep up.

That's what makes our growing family of systems—offering real-world reliability and speed—a tough act to follow. The ADVIA® 2400 and ADVIA® 1650 feature a dilution wheel that enables micro-volume technology and simplifies your automation needs, giving you 2- and 3-second cycles and true walkaway productivity. Plus, they're track-interfaceable with ADVIA® WorkCell and ADVIA® LabCell® for high-throughput integration and system synergy. All with a growing menu that includes wide-range CRP.

*Unforgettable performance in chemistry testing. That's Innovation In the Real World. Only from Bayer HealthCare.*



## ADVIA Chemistry Systems



Bayer HealthCare  
Diagnostics Division

[www.bayerdiag.com](http://www.bayerdiag.com)

ADVIA and LabCell are registered trademarks of Bayer HealthCare LLC. ©2003 Bayer HealthCare LLC. All rights reserved.



## Innovation In the Real World

At Bayer HealthCare, we're plugged into the needs of today's laboratories. It's not enough to have the latest technologies. You need innovations that work for you. And that's the Bayer difference. We channel our energies into ensuring your lab can maximize productivity while enhancing service and supporting better patient care—now and in the years to come. Our advanced testing systems are designed to expand and adapt to meet your evolving needs. No matter how you look at it, you can count on Bayer HealthCare for optimum performance.

*Big picture thinking in laboratory testing.  
That's Innovation In the Real World.  
Only from Bayer HealthCare.*

## Laboratory Testing Solutions

IMMUNOASSAY  
CHEMISTRY  
HEMATOLOGY  
URINALYSIS  
INTEGRATION  
AUTOMATION

[www.bayerdiag.com](http://www.bayerdiag.com)

©2003 Bayer HealthCare LLC. All rights reserved.



Bayer HealthCare  
Diagnostics Division

# Hur ser egentligen framtiden ut för laboratorieverksamheten i Skandinavien?



Under de närmaste 10-15 åren kommer vi att ha mycket stora pensionsavgångar inte bara i Skandinavien utan i hela Europa och det gäller i princip alla personalkategorier på laboratorierna.

Det innebär att vi måste rekrytera för att fylla hålen efter pensionsavgångarna.

Alla är medvetna om de stora pensionsavgångarna men vad har vi för strategier att bemöta dessa? Antalet utbildningsplatser för BMA i Sverige är klart mindre än 50% av pensionsavgångarna och siffrorna är också dystra för läkare, laboratoriekemister och ingenjörer. En ökad automatisering är givetvis ett sätt att minska personalbehovet, men jag tror redan att vi har tagit hem den största delen av rationaliseringarna av automatisering. Det innebär att vi antingen måste dra ner på delar av verksamheten eller öka antalet utbildningsplatser/rekrytera andra personalgrupper. Vi måste tänka i nya banor och fundera över verksamheten på nationell nivå.

En hög andel av nyutbildad personal brukar stanna kvar på utbildningsorten om det finns arbete där. Det innebär att det kommer att vara guld värt att utbilda personal. De som inte har lokal utbildning av BMA och läkare kommer att vara förlorarna i framtiden. Det innebär sannolikt att flera länssjukhus kommer att få ökande rekryteringsproblem under den närmaste tioårs perioden. Här kommer sannolikt prioriteringarna att bli många och svåra. Man kommer att få ta ställning till vilka analyser man inte har tillräckligt med personal för att utföra och man måste fundera på om man har råd att avvara personal till jourarbete då man utför få analyser per person. Analysvolymen per person är på många laboratorier minst tio gånger högre under dagtid än under nattid. Med en kraftigt begränsad personalstab har man kanske inte resurser för akutverksamheten. Man måste också fundera över om man har råd att ha dagens specialitetsgränser. Att ha separata laboratorier kräver mer personalresurser än att ha ett integrerat lab. Jag tror därför att utvecklingen kommer att riva specialitetsgränserna framförallt på

länssjukhusnivå. Instrumentutvecklingen går ju också i den riktningen. En konsekvens av att laboratorierna blir bredare är att detaljkunskaperna minskar eftersom det inte går att kunna allt. Om vi ser på läkarsidan så kan man inte förvänta sig att en mikrobiolog skall kunna allt om en glukosanalys eller en klinisk kemist skall kunna allt om bakteriediagnostik. Eftersom man inte kommer att alltid kunna ha specialister i tjänst så måste man kunna så mycket av verksamheten utanför sitt specialområde att man kan klara sig tills man får tag på specialisten. Det kommer att ställa nya krav på utbildningen av laboratoriepersonal av alla kategorier. Det kommer också att ställa nya krav på universitetssjukhusen. Ett utarmat länssjukhus kommer att ha större behov av kompetensstöd än nuvarande verksamheter. Universitetssjukhusen måste därför ta ett större ansvar för grund- och fortbildning av personalen och även vara mer aktiva i kontakten med de kliniska kollegorna på länssjukhusnivå. Vi måste också titta på nya arbetsmodeller. Det är inte nödvändigt att den som tolkar svaret sitter direkt bredvid analysinstrumentet! Den elektroniska utvecklingen ger helt nya möjligheter att separera själva analyserandet från tolkningen. En mikrobiolog kan bedöma analysresultatet av ett smitttest även om han/hon sitter 100 meter från instrumentet. Jag tror även på en utveckling där länssjukhuset utför läkemedelsanalysen och tolkningen sker på universitetssjukhuset av en klinisk farmakolog. Farmakologen kan titta på analysresultaten och remiss och göra bedömningen omedelbart då analysen är utförd. Det gör att svaret kan vara avdelningen tillhanda mycket snabbare än om provet skulle skickas till universitetssjuhuset för analys.

Det här kan uppfattas som att jag svartmålar framtiden, men man måste också se till möjligheterna. En förändrad organisation och samarbete över specialitets- och läns-gränser ger många nya möjligheter. Jag tror att den förändrade laboratorieverksamheten är en realitet som kommer inom några år och det är viktigt att vi redan nu börjar att diskutera hur vi anpassar oss till den verkligheten. Vi kan inte bara stillatigande sitta och vänta på framtiden.

*Anders Larsson*

## Nytt från NFKK



Det har förvisso regnat mycket i sommar men inte regnat så många aktuella NFKK spörsmål så jag passar på att knyta an till den intressanta artikeln som Nils Tryding, Johan Hultdin och Anders Larsson publicerade i förra numret av KBN. Ämnet var hur vi skall hantera prissättning av våra analyser och tjänster på bästa sätt.

Prissättning är svårt och viktigt. I denna hårda värld är det sättet att värdesätta produkter och tjänster som vi byter med varann. En dyr produkt är en värdefull produkt, skänker vi bort något är det inte mycket att ha. Länge har vi kämpat om att producera analyser till så låga priser som möjligt, påhejade av sjukvårdsadministratörer i pengaknipa. Visst skall vi vara ekonomiskt effektiva, men de internationellt sätt låga prisnivåer vi har är sannolikt inte längsiktigt hållbara. Vad vi gjort är att bl a att ta av de rikedomar som byggt upp under tidigare perioder. Utan att kunna satsa tillräckligt på nya investeringar.

Vad är det då vi prissätter? Enda bytesmedlet vi har är ofta våra analysresultat. Det är fortfarande kreatinin, natrium och - ve och fasa! - ASAT som betalar våra löner. Det är en farlig väg. Tryding, Hultdin och Larsson förespråkar snarare prissättning enligt kunskapsprincipen, någon sorts evidence-based medicine i ekonomiska termer. En prissättning utifrån det värde som vår tjänst har. En intressant tanke, kanske också pedagogisk, men jag ryser vid tanken på att vara ansvarig för den prislistan!

För egentligen borde vi ta betalt för vad vi står för i kunskap. Så gör forskare. De erbjuder sina tjänster och kompetenser att lösa vetenskapliga problem. Hur de gör det är sekundärt. De erbjuder en förbättrad möjlighet att diagnostisera en sjukdom, att förklara en mekanism. Det är vad som säljs på vetenskapens marknad, ofta i hård konkurrens med andra kunskapsföretag.

Men vad skall vi då göra?

Prissättning är svårt. I Sverige har vi länge förfäktat självkostnadsprincipen. En komplicerad

biokemisk analys, som kräver mycket resurser, skall kosta vad den kostar laboratoriet att utföra. En enkel analys skall vara billig, oavsett om den kan lösa stora problem. Inte ens självkostnadsprincipens enkelhet är alltid lätt att använda i praktiken. Det visar ju också Tryding, Hultdin och Larsson. I ett land kan samma analys variera mycket i pris. Det finns många orsaker till det. Prislistor blir lätt antikverade. Kostnaderna under en tidiga fas, med låga volymer, skiljer sig markant från när analyten blivit en mjölkko på rutinlab. Kalkylmodellerna är därtill olika, även i Sverige. Jag har varit med om både nationella och internationella pris och kostnadsjämförelser. Och det har varit svårt, närmast omöjligt att bena ut ekonomin på ett jämförbart sätt. Vilka kostnader skall ingå i en kalkylmodell? Hur mycket overhead, hyra och kapitalkostnad skall läggas på ett laboratorium? Vad skiljer ett sjukhuslab från ett privat? Skillnaderna är markanta. Med olika prisbilder som följd. Det förvärnar mig inte att skillnaderna som Tryding, Hultdin och Larsson visar på är så stora.

Sen finns det också olika sätt att ta betalt. Det är nödvändigt och borde användas mer. Abonnemang är ett alternativ när det rör sig om en fast kostnad, t ex akutverksamheten på ett sjukhus. Styckepris är bra när det gäller själva analysen. En stor fördel med att ha kvar denna modell är att den stimulerar utveckling. Vill kunden ha en ny analys kan han få den, om han betalar för den. Nya analyter kan sättas upp utan att nya centrala medel skaffas. Att däremot priset i sig skulle ha större styrande effekt på en ambitiös läkare tror författarna inte. Jag håller med. Det är nog mest cheferna som läser prislistor. Det är ju de som står som ansvariga för bokslutet, inte jourläkaren!

Sen behöver vi mer specificerade ersättningsmodeller. Konsultarvode måste kunna tas. Dels för att täcka våra kostnader, t ex för stöd till patientnära laborerande, dels för att visa att vår kunskap har ett värde.

Prissättning är viktigt. Och en korrekt sådan, som beaktar behov av investeringar i framtida kunskap och våra olika medicinska tjänster natur.

*Per Simonsson*

# Genetic testing of adult-type hypolactasia (primary lactose malabsorption) in clinical practice

*Irma Järvelä MD PhD Laboratory of Molecular Genetics, Helsinki University Hospital.  
E-post: irma.jarvela@hus.fi*



## Abstract

Adult-type hypolactasia (lactase non persistence; primary lactose malabsorption) is a genetically determined condition characterised by the down-regulation of the lactase enzyme activity in the gut wall after weaning. Lactose malabsorption is a normal condition. A mutation has occurred during human history that has made half of the mankind to tolerate milk (lactose). Lactose malabsorption can cause symptoms of lactose-intolerance after ingestion of milk products containing lactose.

A DNA variant, a single nucleotide polymorphism C/T  $-13910$  located 13910 bp upstream of the lactase gene (LCT) at chromosome 2q21-22 has been shown to associate with lactase persistence/nonpersistence. Recent functional studies have suggested that this variant has an enhancer effect over the lactase gene. Assessment of the C/T  $-13910$  variant offers a new diagnostic tool for primary lactose malabsorption and will replace indirect diagnostic tests due its higher sensitivity and convenience to the patients and lower costs for the laboratory. Clinical interpretation of the genetic test result still remains a challenge.

## Background

Abdominal pain and symptoms are common in every day clinical practice (1). Primary lactose malabsorption (adult-type hypolactasia; lactase nonpersistence) has a significant role in recurrent abdominal pain (2). Lactose malabsorption affects most of world's human population and limits the use of fresh milk due to lactose intolerance (3). Lactose malabsorption manifests as bloating, flatulence, diarrhoea and abdominal pain, but about 11-32% of subjects with low lactase enzyme activity are symptomless (4-5). The occurrence of symptoms depends on the amount of lactose ingested, the status of intestine and individual sensitivity. Gastrointestinal infections and celiac disease reduce the absorption

of lactose. In contrast, up to 57% of patients who have symptoms from milk containing food, have normal result in breath hydrogen test (4,6).

The impact of adult-type hypolactasia on abdominal complaints has been difficult to study because of the variability of clinical symptoms and inaccurate diagnostic laboratory tests (7). The diagnosis of adult-type hypolactasia is by definition based on the measurement of lactase, sucrase and maltase activities and the lactase and sucrase (L/S) ratio in intestinal biopsies (8). This invasive technique is not suitable for primary screening of abdominal complaints. The diagnosis is usually based on the lactose tolerance test (LTT) which specificity has been reported to range from 77% to 96% and sensitivity from 76% to 94%. For the breath hydrogen test the specificity is observed to be 89-100% and sensitivity 69-100% (8). Use of lactose tolerance test has been problematic in children due to high rate (up to 30%) of false positive results due to fast absorption of glucose (9). A question can be raised whether the test liquid that contains 50g lactose corresponding a whole liter of milk is justified to give to small children due to possible pain caused by the large amount of lactose?

## Lactose malabsorption is an evolutionary phenomenon

Lactose malabsorption is a genetically determined condition where down regulation of lactase activity takes place during childhood (3). High lactase activity in newborns is evolutionally important enabling breast feeding. Lactase activity will gradually decrease after weaning, and after that, lactose malabsorption is a normal phenomenon.

## Molecular genetics of lactose malabsorption

Based on family studies, lactose malabsorption is inherited as an autosomal recessive trait (10). A mutation has occurred in human history making nearly half of the world's population to tolerate lactose (and milk). This lactase persistence trait has

a dominant effect over the non persistence trait. Molecular genetic techniques, linkage, linkage disequilibrium and haplotype analyses were applied in Finnish families to assign a genetic variant of lactase persistence (11). Majority of the participating family members were tested using lactose tolerance test (LTT) to define the phenotype and to deduce the haplotype associated with lactase persistence. Previously, lactase gene (LCT) was assigned to chromosome 2q21-22 (12). Due to existing data about low lactase activity in lactose malabsorption, a candidate gene approach was chosen. Analysis of microsatellite markers surrounding the LCT-gene resulted in positive lod scores in the analysed families. Based on linkage disequilibrium and haplotype analysis, the most probable region was located outside the LCT gene between markers D2S3013 and D2S3014 (Fig. 1). Sequence comparison of this 47 kb region in family members with three different combination of haplotypes, homozygous for lactase non persistence, heterozygous for lactase persistence and homozygous for lactase persistence resulted in the identification of a single nucleotide polymorphism, cytosine (C) to thymidine (T) residing 13910 base pairs upstream of the LCT gene that showed statistically significant association with lactase persistence/non persistence status. C/C

-13910-genotype at this locus was associated with lactose malabsorption and C/T -13910 and T/T -13910 -genotypes to lactose absorption. The association has been confirmed in > 600 DNA samples isolated from intestinal biopsy samples with verified disaccharidase activities and lactase/saccharase-ratio (L/S) (11,13,14). Furthermore, the frequency of the C/C-13910 genotype was of similar range with the previously published prevalence figures from several populations including Finnish, French and Somalia Utah (11). Recently, functional evidence for the C/T -13910 variant in the regulation of lactase activity has been obtained in several studies (13,15,16). Individuals with the persistent T -13910 allele show several times higher LCT mRNA content in their intestinal mucosa compared to that found in individuals with the non-persistent C-13910 allele, suggesting regulation of the LCT gene at the transcriptional level (13). This is in agreement with recent *in vitro* studies reporting greater increase in lactase promoter activity by the T -13910 variant (15,16). Comparison of lactose tolerance test (LTT) and the C/T-13910-genotypes by pyrosequencing in Swedish subjects show a statistically significant correlation between the two tests (17).

Comparative analysis of disaccharidase values of intestinal biopsies and the C/T-13910 genotypes in

Marker	Haplotype										Total
	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
D2S3011	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
D2S3012	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
D2S3013	3	2	2	2	1	1	4	4	4	4	
D2S3014	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
D2S3015	2	2	2	4	2	2	2	2	2	2	
D2S3016	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
D2S3017	6	6	5	6	6	3	6	5	3		
Lactase persistent alleles	20	4	1	2	2	1	1	1	1	1	33
Lactase non-persistent alleles	3	2	0	0	0	0	2	0	2		54

**Figure 1**

Enrichment of the founder haplotype (6-4-3-5-2-5-6) of lactase persistence in Finnish families

a total of 329 children originating from different populations showed that the C/C -13910 genotype was associated with very low lactase activity (<10 U/g protein and L/S-ratio below 0.2) in the majority of children tested at 8 years of age and in every child older than 12 years of age. The specificity of the genetic test was 100% and sensitivity of 93% confirming that C/C-13910 genotype is associated with the downregulation of lactase activity during childhood (14). A question frequently asked by parents and clinicians is; what is the amount of lactose tolerated in adult-type hypolactasia? We did not find any significant difference in symptoms from milk between children with the C/C -13910 genotype and those with the non-C/C -13910 genotype according to the results of a questionnaire survey. Children with the C/C -13910 genotype, however, consumed significantly less milk compared to children with the non-C/C-13910 genotype (14). These preliminary data reflect the complexity of abdominal complaints due to milk seen also in earlier studies (5,6).

#### Implications for genetic testing

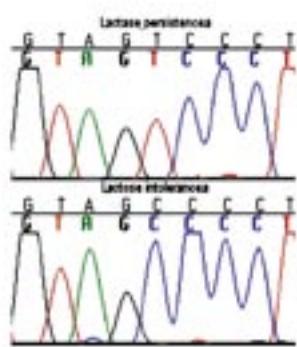
Based on the excellent correlation between lactase enzyme activity and LTT with the C/T -13910 - genotypes in several populations (including > 30 global populations; unpublished results) as well as the reported evidence for an enhancer effect of the genomic region containing C/T-13910 variant in functional studies, genotyping of C/T-13910 variant

can be used as a primary screening test of lactose malabsorption in clinical practice. Genetic test is easily performed with a semi-automated analysis from a drop of peripheral blood (EDTA tube) without fasting (18). Compared to traditional tests (LTT, breath hydrogen test, intestinal biopsy) genetic testing is more comfortable for a patient and saves time and costs in health care. Interpretation of the genotyping result is easier in the laboratory compared to indirect tests and is done once in a lifetime. It has to be emphasized, however, that interpretation of the genetic test is still a challenge in clinical practice due to poor correlation between symptoms and lactase activity (see above). Consequently, the result of the genetic test has to be interpreted individually in every patient. Genetic testing of lactose malabsorption is also reliable in diabetes patients whose glucose levels might be affected by the disease in LTT.

When testing children, the age at which the down regulation takes place has to be considered (14). The result of genetic test does not always reflect lactase activity in children less than 12 years of age. It is, however, valuable in excluding lactose malabsorption at all ages. Since 82% -99% of the populations in Scandinavian countries are lactase persistent having C/T-13910 or T/T-13910, is it more probable that these genotypes are detected than C/C -13910 also in children. If a child has C/C-13910 genotype it is not recommended to totally avoid lactose (milk products), since it might have an undesired effect on the child's nutrition (19). In the Finnish study (14) parents had a positive attitude towards genetic testing of adult-type hypolactasia in their children further supporting the usefulness and acceptance of the test as a first stage screening method for adult-type hypolactasia.

#### Conclusions

Identification of the DNA variant associated with lactose malabsorption has facilitated genetic testing as well as functional studies to understand the evolution of lactase persistence in humans and to trace the origin of the mutation in human history. Screening of adult-type hypolactasia in primary health care is important in diagnosis of abdominal complaints in populations like those of Northern Europeans where the prevalence of adult-type hypolactasia is relatively high and consumption of dairy products common.



**Figure 2**  
A single nucleotide polymorphism (SNP) C to T associated with lactase nonpersistent/persistent trait.

## References

1. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-80.
2. Gudmand-Hoyer E. The clinical significance of disaccharidase maldigestion. *Am J Clin Nutr* 1994;59 Suppl 3:735-41.
3. Semenza G, Auricchio S, Mantei N. Small-intestinal disaccharidases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly D, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited disease. Vol 1. New York: McGraw-Hill, 2001:623-50.
4. Carroccio A, Montalto G, Cavera G, Notarbatolo A. Lactose intolerance and self-reported milk intolerance: relationship with lactose maldigestion and nutrient intake. *J Am Coll Nutr* 1998;17:631-36.
5. de Vrese M, Stegelmann A, Richter B, de Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotics - compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2001;73 Suppl 2:421-29.
6. Saltzman JR, Russell RM, Golner B, Barakat S, Dallal GE, Goldin BR. A randomized trial of *Lactobacillus acidophilus* BG2FO4 to treat lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1999;69:140-46.
7. Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1994;202:26-35.
8. Messer M, Dahlqvist A. A one-step ultramicro method for the assay of intestinal disaccharidases. *Anal Biochem* 1966;14:376-92.
9. Krasilnikoff PA, Gudmand-Hoyer E, Moltke HH. Diagnostic value of disaccharide tolerance tests in children. *Acta Paediatr Scand* 1975;64:693-8.
10. Sahi T, Isokoski M, Jussila J, Launiala K, Pyörälä K. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption. *Lancet* 1973;i:823-826.
11. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger J, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002;30:233-37.
12. Harvey CB, Fox MF, Jeggo PA, Mantei N, Povey S, Swallow DM. Regional localization of the lactase-phlorizin hydrolase gene, LCT, to chromosome 2q21. *Ann Hum Genet* 1993;57:179-185.
13. Kuokkanen M, Enattah N, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut* 2003; 52:647-52.
14. Rasinperä H, Savilahti E, Enattah N, Kuokkanen M, Tötterman N, Lindahl H et al. Genetic test, which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *GUT* 2004;53:1571-76.
15. Olds LC, Sibley E: Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a *cis* regulatory element. *Hum Mol Genet* 2003;12:2333-40.
16. Troelsen JT, Olsen J, Møller J, Sjostrom H. An upstream polymorphism associated with lactase persistence has increased enhancer activity. *Gastroenterol* 2003; 125:1686-94.
17. Nilsson TK, Johansson CA. A novel method for diagnosis of adult-type hypolactasia by genotyping of the -13910C/T polymorphism with pyrosequencing technology. *Scand J Gastroenterol* 2004;3:287-290.
18. Syvänen AC, Landegren U. Detection of point mutations by solid-phase methods. *Hum Mutat* 1994; 3:172-79.
19. Black RE, Williams SM, Jones IE, Goulding A. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr* 2002;76:675-80.

# Development and implementation of an electronic decision support system for oral anticoagulation

*Ivan Brænslund, The Laboratory Center, Vejle County Hospital.  
E-post: ibr@vs.vejleamt.dk*



We have monitored patients on oral anticoagulation for many years at our department. From 1995 – 2003 the number of patients increased from 250 to 600 pr year and visits for this purpose from 2500 to 6000.

The patients were registered on a conventional paper-based

record system with manual transferal of INR results. The dosage and date for next visit was written in the record and later transferred to a dosage plan, which was given or sent to the patients.

There were several drawbacks with this system.

- The administrative burden increased with the growing numbers of patients.
- Retrieval of data was difficult, for instance in connection with a phone call from a patient.
- Monitoring of the quality of the treatment given was time-consuming as well as generation of statistics.

- Mistakes during dosage increased with the increasing workload.

## A computer-based system?

As personal computers came into common use around 1990 we often discussed the possibility of designing a system which could assist physicians, laboratory technicians and secretaries in the management of these patients.

During 1994-96 Jens Flensted Lassen worked as a Ph.D.-student in our lab to identify the factors which caused variations in the INR results and consequently on the physicians decision to change dosage.

He described the “Ping-Pong effect” caused by the physician reacting to small changes in INR with changes in dosage leading to INR values oscillating above and below the therapeutic interval. He furthermore described the “critical difference” i.e. the change in INR value, which represented a significant change that requires an alteration in dose. (1,2).

Untreated lab results						
There are no untreated blue lab results.						
State	Civil Registration Number	Name	Result	Last therapist	Date	Select
●	130565-4163	Ulf Mahler	3.6	ks	10/07/2002	<input type="radio"/>
●	010406-0951	Hugo Bostrup	2.9	ks	10/07/2002	<input type="radio"/>
●	061128-4969	Paul Eriksen	2.6	ks	10/08/2002	<input type="radio"/>
●	191141-4909	George Johnson	2.6	ks	10/09/2002	<input type="radio"/>
●	140220-2285	Daniel Hermansen	2.7	ks	10/07/2002	<input type="radio"/>
●	040011-2427	Poul Haugen	2.3	ks	10/07/2002	<input type="radio"/>
●	030220-2443	Bernard Widstrand	2.7	ks	10/04/2002	<input type="radio"/>
●	100965-3240	Josefine Brænslund	1.7	ks	09/30/2002	<input type="radio"/>
Prescribe the selected						

Figure 1.  
Presentation of  
patients.



*Figure 2.  
Patient record.*

Based on these and other studies we formulated algorithms to determine

- whether a change in INR was significant and not due to analytical and biological variation.
- if the dose should be altered and
- the new dose.

A contact to an IT-firm with ideas about programming decision support systems for clinicians led to an oral anticoagulation system project.

If this project became a success it might be possible to create similar systems for diseases where treatment was decided after biochemical monitoring of the patient, e.g. diabetes.

Some of the success criteria were that the system should

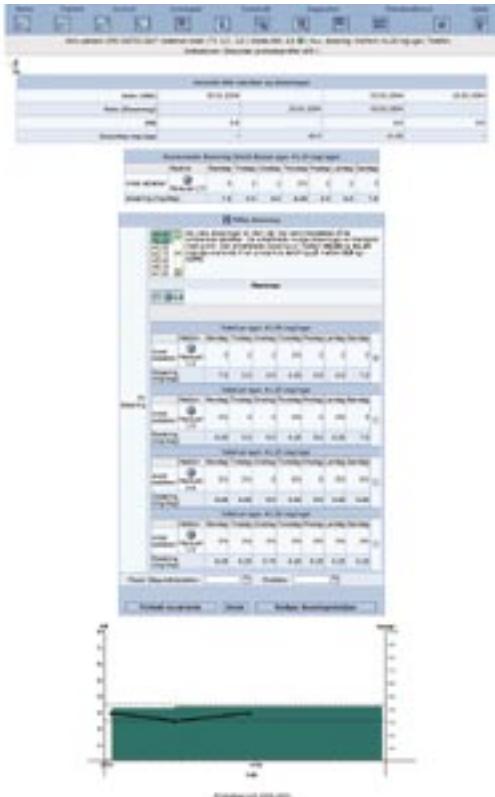
- increase the quality of the treatment
- reduce dosage errors
- reduce the number and severity of intoxications.
- enable paramedical staff to handle dose adjustment in uncomplicated cases.
- give some patients the possibility of self-care with on-line support.

- be a dedicated electronic patient record.
- be able to generate documentation of treatment quality.
- be time-saving
- handle all patients in oral anticoagulation treatment in the county (approx. 3500) in one system.

### The system

The work-flow in the outpatient department and in the laboratory was studied before simulating it in the system.

The INR result is automatically transferred to the patients record. The system rates the INR result in relation to the patients target value and signals with a flashing blue light if the value is very far away from target. Indications with red, yellow and green



*Figure 3.  
Dossage prescription.*

(Fortsættes side 14)

(Fortsat fra side 13)

buttons describe less dangerous results in relation to the target value (Fig 1).

The physician clicks on the patients name and examines the record which includes a graphical presentation of the latest INR results (Fig 2). The system suggests two or three doses and calculates the % alteration in weekly dose.(Fig 3).

The physician can accept the suggestion or adjust it, accept or adjust the suggested date for the next measurement of INR and print out a letter to the patient. The letter can of cause also be sent as e-mail (Fig 4).

n Testperson nr. 7100 Vejle	Vejle 26.11.2003																								
<p style="text-align: center;"><b>Doseringsbrev vedrørende Deres blodfortyndningsbehandling - Behandlingsopstart med heparindække</b></p> <p>Navn: n Testperson CPR nummer: 180379-2638</p> <p>Ved blodprøvekontrol den 26.11.2003 var deres INR 5,0</p> <p>Fra De modtager dette brev, skal De tage Deres tabletter således:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Medicin</th> <th style="text-align: center;">ma</th> <th style="text-align: center;">ti</th> <th style="text-align: center;">on</th> <th style="text-align: center;">to</th> <th style="text-align: center;">fr</th> <th style="text-align: center;">fr</th> <th style="text-align: center;">sa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Antal tabletter</td> <td style="text-align: center;">●</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">%</td> </tr> <tr> <td>Marevan 2,5 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Doseringen øverer til 10 mg/uge</p> <p>De skal møde til næste blodprøvekontrol den 30.11.2003 Derefter skal de møde til blodprøvekontrol den 26.11.2003 og 4. kontrol: 30.11.2003</p> <p>Med venlig hilsen</p> <p>Klinisk Biokemisk Ambulatorium</p>		Medicin	ma	ti	on	to	fr	fr	sa	Antal tabletter	●	1	%	%	%	%	%	Marevan 2,5 mg							
Medicin	ma	ti	on	to	fr	fr	sa																		
Antal tabletter	●	1	%	%	%	%	%																		
Marevan 2,5 mg																									

Klinisk Biokemisk Ambulatorium, Købkestræde 25, Vejle Sygehus, 7100 Vejle  
Telefon: 7940110, Andet telefon: 79401000, Trafikid: morsdag, mandag og fredag mellem kl.8 og kl. 16. Onsdag mellem kl.10 og kl.16.30

## Results

We validated the system September – October 2003. There was no unsafe or unacceptable dose suggestion from the system. We compared 324 system-managed consecutive patients with 382 patients managed by experienced physicians and found no significant difference in the resolute INR values.

The system was then implemented in the daily routine.

We compared 180 patients in May 2003 (paper-based system) with 180 other patients in May 2004. All patients had a target value of INR between 2.0 – 3.0.

Figure 4.

The computer-based system reduced the number of patients below the target area with 4%, increased the number in the target area with 13% and reduced the number of patients over the upper limit with 4%.

In a cross section survey of all patients with atrial fibrillation in May 2004 13% were between 1.0 and 2.0 in INR (mean 1.7), 79% were in the target range 2.0 – 3.0 INR, 8% between 3.1 – 4.0 INR, 0.6% in 4.0 – 5.0 and none above 5.0.

In 692 patients treated between November 2003 and May 2004 16 had INR values above 6.0 and 3 of these were hospitalized due to bleedings, none of which was life-threatening.

#### Conclusion

The system is safe to use and ensures a better quality of treatment than the previous paper-based system. There was no overdosing or intoxications.

50 patients can be monitored and dosed in less than an hour.

Much time is saved on the secretarial level.

The system is now installed in all six hospitals in Vejle County. The County's health authorities will offer the system for general practitioners as well - free of charge.

A detailed description of the system can be seen at [www.intramal.com](http://www.intramal.com)

#### References

- 1) Lassen JF, Kjeldsen J, Antonsen S, Hyltoft Petersen P, Brændslund I. Interpretation of serial measurements of international normalized ratio for prothrombin times in monitoring oral anticoagulant therapy. *Clin Chem.* 1995 Aug;41(8 Pt 1):1171-6.
- 2) Lassen JF, Brændslund I, Antonsen S. International normalized ratio for prothrombin times in patients taking oral anticoagulants: critical difference and probability of significant change in consecutive measurements. *Clin Chem.* 1995 Mar;41(3):444-7.

## Ønsker du å abonnere på SJCLI?

Akademiske medlemmer av Nordisk forening for klinisk kjemi (NFKK) har tilbud om medlemsabonnement av SJCLI til en symbolsk pris på 20 €.

De som ennå ikke er registrert som abonnent kan bli dette ved å sende en epost til

*marit.thoresen@rikshospitalet.no*

med opplysning om navn og privatadresse.  
Regning, i lokal valuta, vil bli sendt ut ved hvert årsskifte.

## Diagnostik: nye metodologiske initiativer - 2

Per E. Jørgensen<sup>1</sup>, Erik Magid<sup>2</sup>, Jonna Skov Madsen<sup>3</sup>, Jørgen Hilden<sup>4</sup>, Lone G.M.

Jørgensen<sup>3</sup> og Torben Bjerregaard Larsen<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Afdeling KKA, Odense Universitetshospital;

<sup>2</sup>Klinisk Biokemisk Afdeling, Amager Hospital; <sup>3</sup>Laboratoriecentret, Vejle Sygehus;

<sup>4</sup>Biostatistisk Afdeling, Københavns Universitet. <sup>#</sup>Dansk Selskab for Klinisk Biokemi's arbejdsgruppe til fremme af evidensbaseret anvendelse af klinisk biokemi.

E-mail: per.jorgensen@ouh.fyns-amt.dk



Vi ønskede at belyse det anførte evidensniveau bag anbefalinger om diagnostisk anvendelse af klinisk biokemiske undersøgelser i vigtige danske guidelines. Med det formål gennemgik vi de Klaringsrapporter, der var udkommet i årene 1996-2001 (1). De fleste Klaringsrapporter er skrevet af arbejdsgrupper fra forskellige lægevidenskabelige selskaber. De indeholder anbefalinger vedrørende håndteringen af almindelige kliniske problemstillinger og har karakter af nationale guidelines.

I perioden var der i alt udkommet 60 klaringsrapporter. Seks Klaringsrapporter, der ikke omhandlede en klassisk klinisk problemstilling, blev ekskludert. De resterende 54 Klaringsrapporter blev gennemgået for at finde alle direkte anbefalinger om diagnostisk anvendelse af specifikke klinisk biokemiske undersøgelser. Kun anbefalinger i forbindelse med udredning af selve den sygdom, som klaringsrapporten handlede om, blev medtaget. Endvidere ekskluderede vi anbefalinger vedrørende biokemiske undersøgelser, der selv udgør den diagnostiske guldstandard. Det drejede sig f.eks. om glucose ved diabetes, kolesterol og triglycerider ved dyslipidæmi og koronarenymer ved myokardieinfarkt.

Tyve af de 54 Klaringsrapporter indeholdt i alt 36 anbefalinger, der kunne inkluderes. For hver anbefaling blev det registeret, om den blev støttet af referencer. Hvis der var opgivet referencer, blev de fremskaffet. Det anførte evidensniveau for den anbefalede diagnostiske undersøgelses træfsikkerhed blev fastlagt ud fra de refererede studiers metodologiske design. Det skete ud fra et evidenshierarki, der er let modificeret i forhold til Sacketts

et al.'s hierarki for studier af undersøgelsers diagnostiske træfsikkerhed, tabel 1 (2). Her er niveau 1 det højeste/bedste og niveau 5 det laveste/ringeste. Hvis der ikke var anført nogen referencer, blev anbefalingen betragtet som havende evidensniveau 5 (ekspertudsagn uden anført evidens). Hvis referencen var en almindelig oversigtsartikel eller en anden klinisk vejledning, blev relevante referencer herfra fremskaffet og vurderet. Hvis oversigtsartiklen udelukkende refererede til andre ikke-originalartikler, blev evidensniveauet fastlagt som niveau 5. I tilfælde, hvor anbefalingerne om diagnostisk anvendelse af klinisk biokemi omfattede flere undersøgelser, blev det samlede evidensniveau fastlagt ud fra den undersøgelse, som havde det højeste niveau. Denne fremgangsmåde, kombineret med at vi kun medtog diagnostiske anbefalinger i forbindelse med Klaringsrapporternes hovedemne, har tenderet til en overvurdering af de anførte evidensniveauer.

Som det fremgår af tabel 1, blev langt størstedelen af anbefalingerne enten slet ikke støttet af referencer eller støttet af metodologisk svage studier. Det anførte evidensniveau for 78% af anbefalingerne var det laveste i evidenshierarkiet, niveau 5. For en mere udførlig gennemgang af de inkluderede anbefalinger og deres respektive evidensniveauer henvises til reference 1. Det forhold, at Klaringsrapporternes anbefalinger om diagnostisk anvendelse af klinisk biokemiske undersøgelser ikke blev støttet af gode referencer, betyder ikke at anbefalingerne er forkerte. Men det svækker den vægt man kan tillægge dem, og det gør det umuligt for læseren at bedømme, hvilken diagnostisk træfsikkerhed man kan forvente i sin egen kliniske hverdag.

Der er formentlig flere grunde til, at så få af anbefalingerne om diagnostisk anvendelse af klinisk bio-

kemi var støttet af gode referencer. For det første er den metodologiske kvalitet af studier af biokemiske undersøgelser diagnostiske træfsikkerhed stadig utilfredsstillende (3,4,5). For det andet kunne det store antal anbefalinger uden ledsgagende referencer tyde på, at der ikke er tilstrækkelig opmærksomhed omkring betydningen af at anføre et godt evidensniveau for anbefalinger om diagnostisk anvendelse af klinisk biokemiske undersøgelser. Vi foretog ikke en systematisk opgørelse, men det var desværre vores indtryk, at forfatterne til Klaringsrapporterne

havde været mere tilbøjelige til at indhente bidrag fra speciallæger fra andre diagnostiske specialer såsom patologi og røntgen end fra klinisk biokemi.

Internationalt er der nu stigende opmærksomhed på behovet for at forbedre evidensgrundlaget på det diagnostiske område. Et eksempel er STARD initiativet, som blev omtalt i det sidste nummer af

(Fortsætter side 20)

*Tabel 1. Anvendt evidenshierarki og fordeling af de 36 inkluderede anbefalinger om diagnostisk anvendelse af klinisk biokemiske undersøgelser. (Uddybning: se reference 1 & 2).*

Evidensniveau	Design af studiet af en diagnostisk tests træfsikkerhed	Antal anbefalinger om diagnostisk anvendelse af klinisk biokemiske undersøgelser (i alt 36)
1A	Systematisk oversigt (uden inhomogenitet) af diagnostiske studier som selv er evidensniveau 1B studier.	2 anbefalinger (6%)
	En konstruktiv og klinisk relevant patientpopulation hvor alle er undersøgt med både den evaluerede test og referencetesten, og hvor de to test er tolket uafhængigt af hinanden.	
2A	Systematisk oversigt (uden inhomogenitet) af diagnostiske studier som selv er mindst evidensniveau 2B	3 anbefalinger (8%)
	En ikke-konsekutiv eller en speciel og ikke-repræsentativ patientpopulation hvor alle er undersøgt med både den evaluerede test og referencetesten, og hvor de to test er tolket uafhængigt af hinanden.	
3	En klinisk relevant patientpopulation hvor ikke alle er undersøgt med referencetesten. Den evaluerede test og refencetesten er tolket uafhængigt af hinanden.	1 anbefaling (3%)
4	Referencetesten anvendes eller tolkes ikke uafhængigt af den evaluerede test.	2 anbefalinger (6%)
5	Ekspertvurdering uden anført evidens samt anbefalinger på baggrund af laboratorieforskning eller biokemisk/fysiologisk viden	28 anbefalinger (78%)

# 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](http://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 a/s, Diagnostics  
Industriholmen 59  
DK-2650 Hvidovre  
tel +45 3639 9954  
fax +45 3639 9861

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

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® *pro*BNP:

**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](http://www.roche-diagnostics.com)

**Elecsys® *pro*BNP**

*Proficiency in cardiac information*

(Fortsat fra side 17)

Klinisk Biokemi i Norden (6), men også inden for Cochrane samarbejdet er diagnostik blevet opprioriteret. Samarbejdets styregruppe besluttede i fjor at give diagnostik plads i organisationen på linje med terapi. The Cochrane Screening and Diagnostic Test Methods Group (med Jørgen Hilden som deltager) er i øjeblikket ved at udarbejde en Cochrane håndbog, så meta-analyser af diagnostiske undersøgelsers træfsikkerhed kan blive en effektiv del af Cochrane samarbejdet. Arbejdet med denne håndbog bliver et af emnerne på Cochrane kollokviet i Ottawa i oktober i år (7). I første omgang søges klinisk biokemis interesser varetaget af IFFC's Committee on Evidence-based Laboratory Medicine, som er blevet inviteret til at deltage i denne del af mødet (8,9). På lidt længere sigt er det vigtigt, at den klinisk biokemiske profession tiltager sig en central rolle i den kliniske udmøntning af disse nye metodologiske initiativer på det diagnostiske område.

#### Referencer

1. Jørgensen PE, Madsen JS, Jørgensen LGM, Larsen TB, Hilden J, Magid E. Klæringsrapporterne 1996-2001: Lave anførte evidensniveauer for den diagnostiske træfsikkerhed af anbefalede biokemiske undersøgelser. Ugeskr læger 2004; 16: 1667-70.

2. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine – How to practice and teach EBM. 2<sup>nd</sup> edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
3. Bossuyt PMM. The quality of reporting in diagnostic test research: getting better but still not optimal. Clin Chem 2004; 50: 465-6.
4. Lumbreras-Lacarra B, Ramos-Rincon JM, Hernandez-Aguado I. Methodology in diagnostic laboratory test research in Clinical Chemistry and Clinical Chemistry and Laboratory medicine. Clin Chem 2004; 50: 530-6.
5. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PMM, Kleijnen J. Sources of Variation and Bias in studies of diagnostic accuracy – A Systematic review. Ann Intern med 2004; 140: 189-202.
6. Magid E. Diagnostik: nye metodologiske initiativer. Klinisk Biokemi i Norden 2004; 16(2): 13-6.
7. <http://www.colloquium.info>
8. Oosterhuis WP, Bruns DE, Watine J, Sandberg S, Horvath AR. Evidence-based guidelines in laboratory medicine: principle and methods. Clin Chem 2004; 50: 806-18.
9. Horvath AR, Pewsner D. Systematic reviews in laboratory medicine: principles, processes and practical considerations. Clin Chim Acta 2004; 342: 23-39.



Jungfru Mariehand. Foto: Henrik Alftan.

# Basic model and preliminary results on a Nordfond project on measurements reported on an ordinal scale

*Per Hyltoft Petersen<sup>1,2</sup>, Sverre Sandberg<sup>2</sup>, Nina Gade Christensen<sup>2</sup>, Esther Jensen<sup>1</sup>, Ole Blaabjerg<sup>1</sup> - 1. Department of Clinical Biochemistry, Odense University Hospital, Odense, Denmark 2. NOKLUS, Norwegian quality improvement of primary care laboratories, Division for General Practice, University of Bergen, Norway.*

*E-post:* per.hyltoft.petersen@ouh.fyns-amt.dk



## Abstract

Measurements on ordinal scale – often called semi-quantitative tests – of the type dipsticks, are used for a number of quantities in urine. The results are reported as – or + (++, +++ etc.) but should be reported as 0 or 1 (2, 3, etc.). These measurements on ordinal scale are more variable than assumed, and measurements on a single sample may give 15 times of 0 and 85 times of 1, due to the nature of the process. Consequently, it is not possible to use a control material with such a concentration in daily routine. These distributions, may however be used in external control in order to characterise and control different kits.

In order to obtain the maximum information from such projects, it is necessary to know the concentrations of control materials and to perform a large number of independent measurements – preferable more than 100 measurements of each sample.

A model for evaluation of results from series of control samples is based on a rankit-transformation of the percentage (fractions) of 1-results for each control, using ln-transformation of the abscissa. The process is comparable to the transformation of a Gaussian distribution or histogram by cumulation and rankit-transformation. If the points fit a straight line in the rankit-plot, it can be described as a cumulated Gaussian distribution.

The model is applied to data from external control of Urine-hCG and to Mononucleosis, and for both components several kits apply to the model, and it is discussed whether deviations are due to poor performance or defects of reagents – or if the model only is useful for some kits. The model is also tested for a semi-quantitative test (CRP-Nyco card visual reading) where each reading of > 10,

> 25, > 50 mg/L is treated as a 0-1 test. Also here the resulting percentage points in a rankit-plot fit to straight lines.

The usefulness of the model in external quality assessment is discussed.

Nordic EQA-organizers/external control organizations have decided a project, where the urine components hCG, haemoglobin, glucose, albumin, esterase and nitrates are investigated. The project is running until spring 2005, at which time it will be evaluated and validated for possible continuation as a routine procedure. Before these results are available, some of the project participants want to present the model and some pre-project results.

## Keywords

External control; Ordinal scale; Rankit model; Qualitative measurements; Semi-quantitative measurements

## Introduction

Qualitative and semi-quantitative measurement results have always been considered simple analyses of the type of dipsticks to get a quick and easy estimate of the possible presence of components like glucose, bilirubins, blood/haemoglobin etc. in urine. The results are usually reported as – or + (and sometimes also ++, +++, and +++) or more correct as 0 and 1 (2, 3, and 4), and the general interpretation is usually as simple as the result: 'No presence' or 'presence' of the component.

When this type of measurement is simply a quick or cheap rough estimate of the concentration of a quantity, which could be measured on a ratio scale, this is a serious oversimplification of the problem, as the outcome of such a 0/1-test is not reproducible within considerable concentration intervals, within which some results can be 0 and other 1 for

the same sample and the same test-method. In this interval it is not possible to make validations of single results, as a 0 where 99 % of the measurements give 1, may be correct. Thus, it is not possible to assess the single laboratories or persons that perform the tests when concentrations are within this changing interval, as the probability for 1 may be, e.g. 25 %. Measurements of samples with concentrations in this interval, however, are well suited for evaluation, characterisation and validation of different methods/equipments/kits.

A Nordic project between EQA-organizers/external control organizations on measurements on ordinal scale has obtained support from NORDFOND, and the project is running until Spring 2005, at which time it will be evaluated and validated for possible continuation as a routine procedure.

Meanwhile, a few of us want to present the theory and a few preliminary results from before the project start in November 2003. We will illustrate the model and method with two examples of the 0/1-test and a more graduated semi-quantitative test.

#### Prerequisites

In order to obtain reliable results, it is necessary to obtain a large number of independent measurements on each sample. The results must be obtained totally independently, as replicates performed by the same person on one and the same sample will be dependent on the previous result. It must be a large sample as the 95 % confidence interval is large for few results and only slowly decreases for increasing sample sizes. Further, the concentrations in the samples must be known – either by measurements on ratio scale or by dilutions of well known concentrations.

For this purpose, external surveys on ordinal scale measurements are excellent with many – really independent – measurements performed by many different individuals on the same control samples. As there are several different methods on the market co-operation between many EQA-Organizers is essential to obtain reliable sample sizes for the dominating methods.

The control materials should be compatible with the same composition of the component to measure, as in urine (or other) samples and the matrix as close as possible, e.g. use of male urine with addition of known amounts of hCG for validation of pregnancy-tests.

As the change from 0 to 1 (and so on) in these

tests follow a logarithmic course, it is further an advantage to fabricate several samples with concentrations according to a logarithmic course.

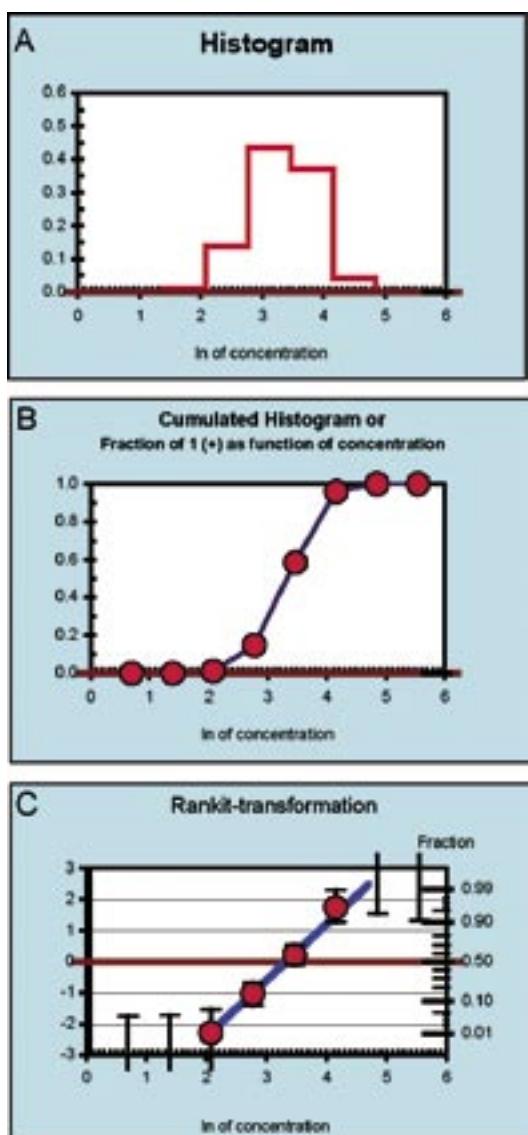


Figure 1. Illustration of the transformation of a distribution presented as a (A) histogram, (B) cumulation from low values, and (C) transformation of ordinate to a rankit scale (left ordinate) with cumulated fractions (right scale). In C 95 % confidence intervals for fractions are shown as vertical bars. The lower two figures (B and C) also illustrates measurements on an ordinal scale, with the fractions of positive values as ordinate (B) with linear ordinate and (C) with rankit.

VITRO<sup>®</sup>

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, Nesbruveien 75,

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

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

S-191 84 Sollentuna, Sweden. Tel: + 46 8 626 2200



Ortho-Clinical Diagnostics

a *Johnson & Johnson* company

## Model

The model is a simple graphical rankit model with logarithmic ( $\ln = \log_e$ ) abscissa (1), based on the same principles as cumulating of a Gaussian frequency distribution and to plot these values in a rankit model (probit = rankit + 5).

The process for a distribution presented as a A) histogram, B) cumulation and C) plot in rankit is illustrated in figure 1 A to C, all with a  $\ln$ -abscissa. In figure 1 C, the points fit nicely to a straight line, as expected from the transformation of the ordinate.

In a simple cumulation (figure 1 B) the S-shaped curve looks like a plot of fraction of values of 1 in measurements on an ordinal scale. If the S-shaped curve in figure 1B, now presenting fractions of positive (1), will show up as a straight line in the rankit model (C) the model is considered useful.

## U-hCG

A series of hCG-concentrations based on the dilutions of IRP standard (WHO 75/537) in the concentrations 4 and 40 IU/L were send to 172 General Practitioners in the county of Funen. In addition half of them received an 8 IU/L and the other half a 20 IU/L. 156 answered and the most common kits were used by 87, 13, 12 and 9 GP's. The remaining 35 GP's were using in total 15 different kit.

Figure 2 left shows the fractions (ordinate) with 95 % confidence intervals according to a binomial distribution and to the sample size as function of the  $\ln$ -concentrations for a kit.

In figure 2 right, three more kits and a combination of the remaining kits (brown) are shown on the same scale as in the left figure. The different kits show up with points fitting to straight lines within the confidence intervals. Further, the analytical quality specifications (100 % must be of the value 0 for concentrations below 5 IU/l and there must be 100 % of the value 1 for concentrations higher than 25 IU/l or 40 IU/l, based on different specifications) are indicated as vertical black lines. It is remarkable, that all the kits show percentages (fractions) between 5 and 20 % for a concentration of 5 IU/l, where the quality specification says it should be zero. All the methods cut the vertical 25 IU/l-line from 60 % and up and the 40 IU/l from 90 % and up. The figure shows clearly, that the kits are not fulfilling the stated requirements.

## Mononucleosis

A series of measurements were performed on four different mononucleosis test kits. The control materials were frozen serum from patients with mononucleosis. Number of participants for each type of test, were from 35 to 540. The results from surveys 1999 – 2003 are illustrated in figure 3. Two kits (the blue and the green) show up as straight lines according to the theory, whereas the lavender has one deviating point and the red (with the steepest slope – and probably the best) never reach 100 % of the value 1. The reason can be that the model doesn't fit for some of the kits (a considerable deviation for the

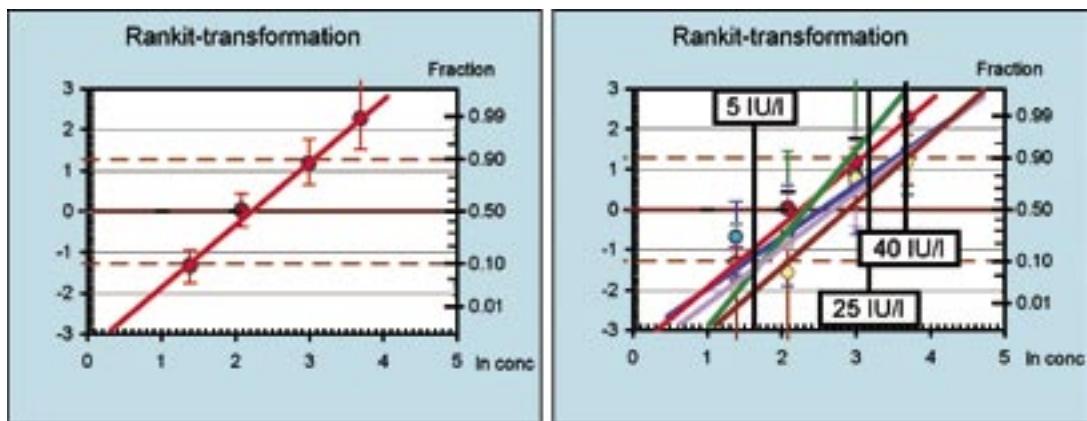


Figure 2. Fraction of positive (1) with 95 % confidence intervals in hCG-kits (Rankit as function of  $\ln$ -concentration. Left: One kit. Right: Additional three kits and a combination of the remaining kits (brown), and indication of the lines for 5 IU/l, as well as 25 IU/l and 40 IU/l.

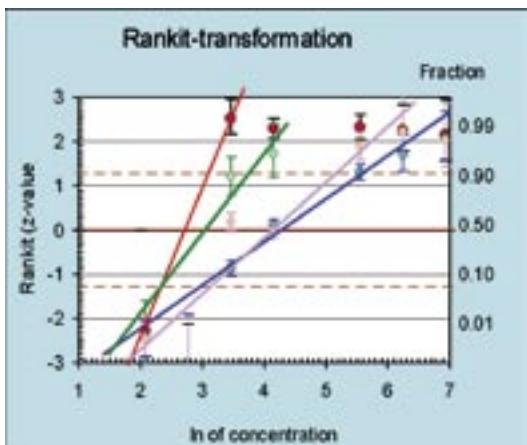


Figure 3. Four different mononucleosis kits plotted in a rankit-scale with  $\ln$ -abscissa.

lavender), but for the red it looks as it may be difficult to read the 1, even for high concentrations, or that there is a small percentage (1 to 2 %) of defect reagents or it could be due to some few poor performers.

#### S-CRP

'CRP-Nyco card visual readings' (Axis-Shield, Norway) is a semi-quantitative test, with possibilities of reading the following concentrations: 10, 25, 50, 100 and 200 mg/L. Consequently, a CRP-concentration between 50 and 100 mg/L is supposed to be read as > 50 mg/L. A series of concentrations of

17.5, 25, 50, 75 and 100 mg/L were used for the test. The control materials were frozen serum, spiked with CRP from ascites fluid. Number of participants within the surveys from 2000 to 2003, were 463 - 813. The fractions of measurements of > 50 mg/L were calculated and plotted in the rankit plot with  $\ln$ -abscissa of CRP-concentrations.

The results are shown in figure 4 left, where the points from the five control samples are close to a straight line. It is interesting, that the lowest control (17.5 mg/L) has 2½ % of values read as above 50 mg/L, and the highest (100 mg/L) has 3 % values not exceeding the 50 mg/L-point. The reading of the 50 mg/L-control is approximately 75 % measurements > 50 mg/L. The point corresponding to a geometric mean for ( $z = 0$ ) with  $\ln(x) = 3.7 \sim 40$  mg/L and an approximate 95 % interval of values from 17 to 100 mg/L ( $CV \sim 40\%$ ). Thus the semi-quantitative test '> 50 mg/L' has been treated as a simple +/- (0/1) test.

In figure 4 right, the corresponding test (> 10 mg/L) and (> 25 mg/L) have been treated the same way, and are plotted together with the (> 50 mg/L) test. The (> 25 mg/L) test perform as a straight line with 60 % of the measurements above 25 mg/L. Further the line is parallel to the (> 50 mg/L) line. For the (> 10 mg/L) test the percentage is 91 % for the lowest control, but both for the 50 and 100 mg/L-control a single reported result is below 10. The drawn line

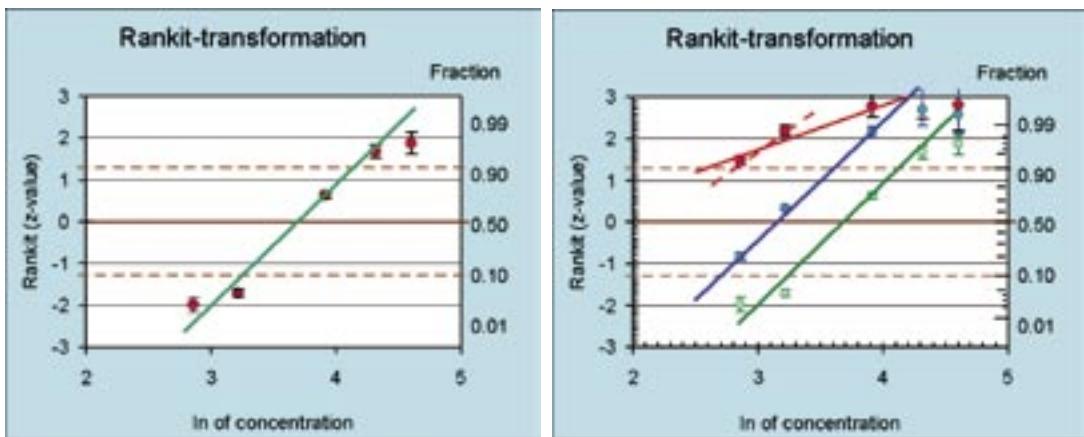


Figure 4. Semi-quantitative data from CRP-measurements presented in rankit-plots with  $\ln$ -abscissa Left: the test for measurements values above 50 mg/L treated as a simple +/- (0, 1) test. Right: Measurements above 10, 25, and 50 mg/L treated as three simple +/- (0, 1) tests.

has a different slope, but if only the two lowest control points are considered, the dotted line has a slope comparable with the others, and a geometric mean close to 10 mg/L, which could be solved by use of control samples with lower concentrations.

## Discussion

Measurements performed according to the ordinal scale have often been considered as simple yes/no results, which is not so simple as seen from a quantitative point of view. In these preliminary presentations based on relatively few results, it is clear that the change from negative (0) to positive (1) takes place over a considerable concentration range for all these analytes. Further, within this interval, the result is based on some random process with a percentage of positive (1) results for each concentration in control materials.

In external control the results reported from each participant are independent, and thus makes it possible to present the fractions of 1 in a rankit-plot. The dispersion may depend not only on random events, but also on the nature of the process which may change just like a buffer and on the skill of the person performing the test.

This presentation of ordinal data in rankit plots, allows for characterisation of the different tests in terms related to ln-Gaussian distributions, such as geometric mean and coefficient of variation, which may further, make a basis for description of perfor-

mance of these types of tests. Whether deviations from straight lines in the plots are due to limitations for the model or on poor reagents or poor performers may be disclosed when the final results from the NORDFOND-project are available in the Spring 2005, where the analytes hCG, haemoglobin, glucose, albumin, esterase and nitrates are investigated in the co-ordinated Nordic project with a great number of participants.

This model is excellent for assessment of methods/kits, whereas assessment of the participants should be performed with control samples with concentrations just below the 0.1 %-point and just above the 99.9 % point. Here this model may help to find these points for each kit/method. The aim is, however, to define analytical goals based on the clinical outcome of the interpretation of the patient data, as is the case for hCG, where a clear goal is that the highest reference limit for non-pregnant women must be measured negative (0).

## Reference

1. Hyltoft Petersen P, Sandberg S, Fraser CG, Goldschmidt H. A model for setting analytical quality specifications and design of control for measurements on the ordinal scale. *Clin Chem Med Lab* 2000;38:545-51.



??. Foto: ??

# Hemo\_Control haemoglobin measuring system

*Grete Monsen and Arne Mårtensson, SKUP*

(*grete.monsen@isf.uib.no, arne.martensson@equalis.se*)



## Summary of an evaluation organised by SKUP Report SKUP/2004/29

Hemo\_Control haemoglobin measuring system (Hemo\_Control) is intended for determination of the haemoglobin concentration in human blood. Hemo\_Control consists of an absorption photometer and microcuvettes that contain dried reagents. In the cuvette, haemoglobin is converted to azide methaemoglobin, a coloured product that is measured bichromatically in the photometer. The sample volume is 10 µL. The sample can be drawn directly into the Hemo\_Control Microcuvette from a capillary puncture. The cuvette is read directly in the Hemo\_Control Photometer. The measuring range is 0 – 256 g/L (0.00 – 15.89 mmol/L).

Hemo\_Control is manufactured by EKF-diagnostic GmbH in Germany. The evaluation was ordered by MEDimport AS in Norway. The first part of the evaluation was performed under standardised and optimal conditions by experienced laboratory technologists in a hospital laboratory in Sweden. The second part was performed under real life conditions by staff at two primary care centres in Norway. The analytical quality goal derived from biological variation was set to allow a total error of up to  $\pm 5\%$ .

### Results

The within-series precision with venous EDTA samples in the hospital laboratory was good. The CV was around 1 %. When the imprecision was measured between days the CV figures did not increase. There was a small, but negligible, negative bias relative to the Comparison Method on Coulter LH 750. The total error was less than  $\pm 5\%$ . The results achieved in the hospital laboratory fulfil the analytical quality goal.

The precision with venous samples at the primary care centres was also good. The CV was 0.7 and 1.5 % respectively. There was a positive bias, but negligible small, relative to the Comparison Method. These results also fulfil the analytical quality goal with a total error of less than  $\pm 5\%$ .

Using capillary samples taken in the finger the imprecision was higher, as expected. At Centre B the imprecision was acceptable, with CV 2.8 %. At Centre A the imprecision was too high, with CV 5.5 %. The quality goal was therefore not attained with capillary samples. It is a complicating fact that the haemoglobin concentration in capillary blood is not representative for the haemoglobin concentrations in venous blood. These pre-analytical sources of error are not only valid for Hemo\_Control, but for all instruments using capillary samples for measuring B-Haemoglobin.

### Practical points of view

All personnel involved in the evaluation summarised their opinion about the Hemo\_Control system as being quick and easy to use. They also thought the instrument was small and neat.

### Conclusion

Hemo\_Control showed, when using venous samples, good precision and only small deviations from the results of the Comparison Method. The bias was small and negligible. The total error was less than  $\pm 5\%$ . The quality goal is attained with venous samples. The quality goal was not attained with capillary samples, mainly due to non-representative haemoglobin concentrations in capillary puncture blood and to poor precision. Acceptable precision can be obtained with skilful sample collection, but the non-representative concentrations appear impossible to avoid. These pre-analytical sources of error with capillary samples are valid not only for Hemo\_Control, but for all instruments measuring haemoglobin.

Hemo\_Control is quick and easy to use and well suited for the Primary health care.

The complete Hemo\_Control evaluation report is available at [www.SKUP.nu](http://www.SKUP.nu)

## Debat

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

# Vilka analyser kräver en akut telefonkontakt med beställare?

*Anders Larsson, Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala.  
E-post: anders.larsson@akademiska.se*

De flesta laboratorier har gränser för analysresultat som innebär att om resultatet ligger utanför dessa gränser så skall man ringa eller på annat sätt kontakta avdelningen/mottagningen. Antalet och vilka analyser som omfattas av dessa gränser och vilka nivåer som man använder sig av varierar mellan olika laboratorier. Ofta innebär det en hel del arbete att ringa provresultat då det kan vara svårt att få tag på rätt person som kan ta hand om resultatet. Det är inte ovanligt att personalen har gått hem för dagen vilket innebär nya ställningstagande till om man skall kontakta någon annan enhet eller om resultatet kan vänta till nästa dag. Akuta telefonkontakte innehåller också merarbete för avdelningen då man kanske måste avbryta pågående verksamhet för att gå och svara i telefonen för att få information om ett avvikande analysresultat. Glädjen över telefonamtal hos mottagaren varierar beroende på hur upptagen personen är och hur pass oväntat analysresultatet är. Till exempel blir inte hematologkliniken särskilt överraskad om man ringer och informerar om att patienten har låga trombocyter eftersom en mycket stor del av deras patienter har just trombocytopeni och man förväntar sig att de skall sjunka då man påbörjar cytostatikabehandlingen.

Vad är egentligen syftet med en akut telefonkontakt?

Enligt mitt sätt att se det kan skälet för en telefon kontakt vara antingen att se till att ett analysresultat blir tillgängligt betydligt snabbare än via normal svarsrapportering eller för att uppmärksamma beställaren på ett avvikande resultat som kan innebära fara för patienten. Det finns ju också risker associerade med att ringa telefonsvar. Det är

mycket lättare att missförstå ett analysresultat som läses upp i telefonen än om man får det på papper. Det gör att man bör undvika att ha en hög andel telefonsvar.

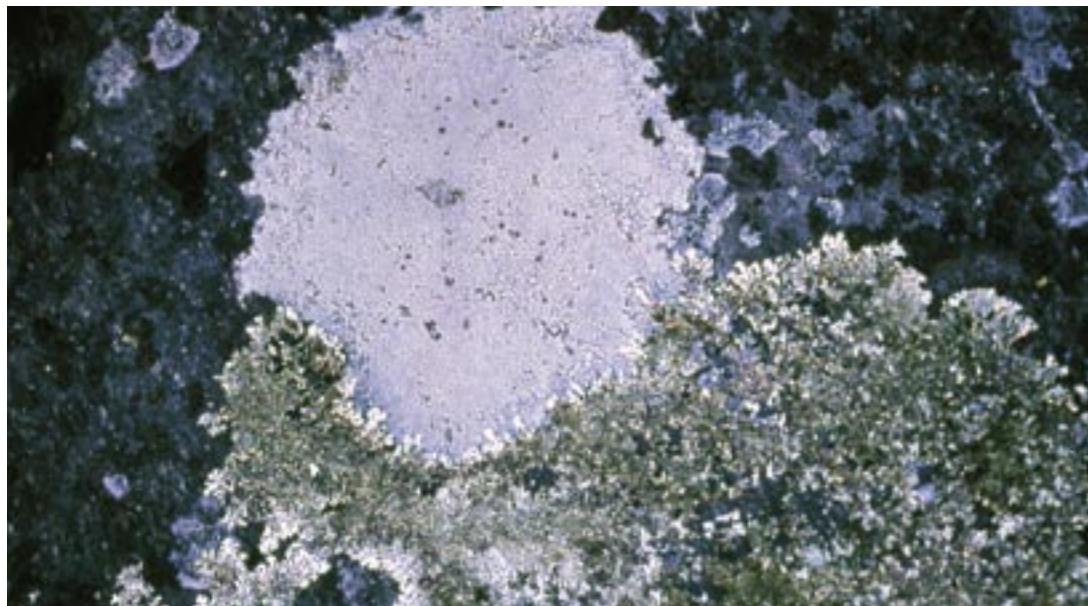
När vi hade papperssvar som skickades i röpost fanns det anledning att ringa svar för att få fram informationen snabbare. Idag så skickas svaren över elektroniskt till alla beställare och alla avdelningar med akutkaraktär får svaren med ca 2 minuters fördräjning från att de har blivit godkända på laboratoriet. Det är betydligt snabbare än den genomsnittliga tid som åtgår för att någon personal skall avbryta sitt analysarbete, gå till en telefon och kontakta beställaren (om vi når beställaren). Det gör att jag anser att den första orsaken till akut telefonkontakt inte längre gäller sedan vi fick elektroniska svar. Den andra orsaken till telefonkontakt är för att uppmärksamma beställaren på ett avvikande resultat (underförstått, man litar inte på att avdelningen har tittat på laboratorieresultaten). Har patienten kraftiga kliniska symtom så bör avdelningen vara vaksamma på provresultaten vilket bör minska risken för att man missar viktiga provresultat. Det gör att jag anser att akuta telefonamtal för att uppmärksamma avdelningen på avvikande resultat bör vara förbehållet analyser där det patologiska värdet ger små kliniska symtom men kan få allvarliga konsekvenser.

Övergången till snabbare svarsrapportering medförde att vi gick igenom våra larmgränser för några år sedan. Ett exempel på analys som vi ej har med på larmlistan men som flera andra laboratorier har på sina larmlistor är trombocyter, ofta med en gräns kring 30. Gränsen för trombocyttransfusion varierar mellan olika sjukhus men är

ofta 20, 10 eller vid blödning. När det inte finns en klar beslutsgräns, är det då rimligt att ha en gräns på 30 om patienten inte blöder? Blöder patienten så är avdelningen i regel alerta och följer trombocyttalet. Med snabba resultatrappporter bör därför larmgränsen för trombocyter kunna utgå. En annan larmgräns som utgick var den för höga glukosvärden då de patienter som hade värden över larmgränsen i regel är allmänpåverkade och man bör därför ha en hög beredskap på avdelningarna för avvikande analysresultat.

De analyser som Akademiska sjukhuset idag har på larmlista för att ringas är:

P-Bilirubin, barn under 1 år	> 300 µmol/L om det inte är en känd patient med	> 300 µmol/L
P-Kalium	< 2,4	> 7,0 mmol/L
P-PK	> 6,1 INR	
S-Digoxin	>3,0 nmol/L	
S-Fenytoin	> 100 µmol/L	
S-Fenobarbital	> 140 µmol/L	
S-Litium	> 1,5 mmol/L	
S-Metotrexat	alla provsvar	
S-Paracetamol	> 2500 µmol/	



Lav. Foto: Henrik Alfthan.

Utöver detta finns en generell rekommendation om att ringa "konstiga resultat" som vi inte har analyserat tidigare, enligt den som utfört analysens sunda förfuvt. Det är aldrig fel att ringa ett svar som man uppfattar som konstigt, men det finns inte heller någon skyldighet om att alltid ringa.

Antalet analyser på listan är givetvis avhängigt av att man har snabba svar. Det vore intressant att få i gång en diskussion på nordisk nivå kring vilka analyser som man skall ringa och vilka gränser som man skall använda.

## DISKUSIONSFORUM

...är Nordens forum för snabbt utbyte av tankar, idéer och erfarenheter.

Det händer att deltagare byter adress och det händer att den  
uppgivna adressen inte fungerar under några dagar.

Då försvinner man från distributionslistan utan att redaktionen  
märker det. Det är inte ovanligt att någon kollega skriver och frågar om  
Diskussionsforum ännu fungerar...

Diskussionsforum är vitalt och aktivt.

Deltagande är kostnadsfritt. Bidrag publiceras på  
skandinaviska och engelska språken.

Anmäl deltagande till undertecknad, [anders.kallner@kirurgi.ki.se](mailto:anders.kallner@kirurgi.ki.se)

*Anders Kallner*



Strandråg mot himlen. Foto: Henrik Alfthan.



## IT-løsning for medisinske laboratorier.

“Våre system passer i enhver sammenheng”



Klinisk kjemi, Mikrobiologi, Patologi/Cytologi

**PROFDOC**

**LAB**

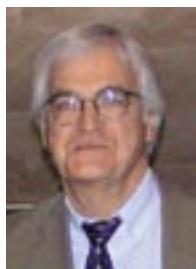
Profdoc Danmark A/S  
Hejrevej 43  
2400 København NV  
Telefon: +45 7080 8216  
Faks: +45 3819 1255

Profdoc Norge AS  
Postboks 163  
1325 Lysaker  
Telefon: +47 21 93 63 00  
Faks: +47 21 93 63 01

Profdoc Lab AB  
Borganäs v. 34  
784 33 Borlänge  
Telefon: +46 243 21 76 00  
Fax: +46 243 21 76 01

## 50 års jubilæum

*Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet fejrede den 1. oktober sit 50 års jubilæum.*



*Professor Jens  
Rehfeld*

"Når man er 50 år, er man på toppen", sagde professor Jens Rehfeld i sin tale under aftenfesten for afdelingens nuværende og tidligere medarbejdere. Og noget er der om det – tydeligst

ser man det i jubilæumsbogens omfattende bibliografi, der for

2003 omfatter 53 arbejde i peer-

review'ede tidsskrifter udgået fra

afdelingen, mens tallet for 2004

allerede har passeret de 60 artikler. Og så er der endda

blevet tid til at lave 4,4 millioner analyser pr. år.

Dagen blev fejret med et symposium om afdelingens fortid, nutid og fremtid med indlæg fra blandt andre Henrik Olesen, der tog udgangspunkt i Rafael's billede : Skolen i Athen, hvor filosofferne diskuterer, overvåget af en statue af Apollon – en bred struktur med interaktion og samarbejde mellem de deltagende i de filosofiske samtaler. Henrik Olesen genfandt den brede struktur i afdelingens måde at arbejde på.

Han gav et overblik over afdelingens historie og fremhævede, at der i de 50 år kun havde været to lægelige chefer : Poul Astrup og Jens Rehfeld. De

har begge understøttet forskning og udvikling, og har dermed bidraget til den kontinuitet og udvikling, der har været i afdelingen i den forløbne periode.

Ebba Nexø, som selv har været ansat på afdelingen, beskrev i billeder, hvordan afdelingen tog sig ud på afstand, og en række andre nuværende og tidligere medarbejdere holdt levende og muntre fordrag.

Til slut talte Jens Rehfeld om afdelingens fremtid, og understregede vigtigheden af den molekylær-biologiske tilgang til klinisk biokemisk forskning.



*Professor Finn  
Cilius Nielsen*

Det blev også understreget af, at en glad Finn Cilius Nielsen den 1. oktober havde sin første dag som professor i klinisk molekylærbiologi ved afdelingen.

Man kan rekvirere et eksemplar af jubilæumsbogen hos Jens Rehfeld på e-adressen [rehfeld@rh.dk](mailto:rehfeld@rh.dk)

*Palle Wang*



???????. Foto: ??????

# 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.*

**Denmark**

Radiometer Danmark A/S  
Valhøjs Allé176  
DK-2610 Rødovre  
Tel: +45 38 27 28 29  
Fax: +45 38 27 27 12  
[www.radiometerdanmark.dk](http://www.radiometerdanmark.dk)

**Norway**

Bergman Diagnostika AS  
P.O. Box 403  
N-2001 Lillestrøm  
Tel: +47 63 83 57 50  
Fax: +47 63 83 57 40  
[www.bergmandiag.no](http://www.bergmandiag.no)

**Sweden**

TRIOLAB AB  
Box 2109  
SE-431 02 Mölndal  
Tel: +46 31 81 72 00  
Fax: +46 31 81 72 28  
[www.triolab.se](http://www.triolab.se)

**Finland**

Triolab Oy  
Lemminkäisenkatu 20  
FIN-20520 TURKU  
Tel: +358 201 226 600  
Fax: +358 201 226 601  
[www.triolab.fi](http://www.triolab.fi)

# Varför har finländare så höga CK nivåer?

Resultaten av de nordiska referensintervallsprojektet (NORIP) är nu färdiga. Jag var nyligen och diskuterade med mina kollegor på medicinkliniken för att få deras reaktioner på de preliminära referensintervallen. Huvuddelen av referensintervallen ansågs stämma väl med den kliniska vardagen och en ökning av övre referensintervallet för ALAT uppfattades som mycket positivt. Däremot var man frågande till en sänkning av den övre referensintervallsgränsen för P-Kalcium från 2,60 mmol/L till 2,50 mmol/L. Något som också orsakade diskussioner var den övre referensgränsen för CK för yngre män som är betydligt högre än nuvarande. När vi ser på CK resultaten i de olika länderna är det främst de finländska resultaten som ger upphov till höjningen av den övre referensgränsen. Frågan är varför det ser ut så här. Vi vill ju gärna tro att om det är skillnader mellan olika länder så är det vi själva som är "normala"

Jag ser klara paralleller med när de nordiska referensintervalls för proteiner togs fram för drygt 10 år sedan. Dessa referensintervall var insamlat i Danmark och huvuddelen av de som lämnade prover arbetade på sjukhuslaboratorier. Vid sammanställningen så ansåg de svenska laboratoriedeltagarna att den övre referensgränsen för IgA var alldeles för hög. IgA stegring är ofta associerat med alkoholintag, vilket gjorde att man gärna ville tillskriva detta en "Tuborg-effekt". Nu var det ingen som direkt ville beskylla våra danska kollegor för att ha ohälsosamma alkoholvanor så man tog istället snabbt fram ett svenska material som bestod av personer från Stockholm. Antalet individer var ca 5% av det svenska materialet, men man beslutade sig ändå för att i Sverige använda sig av ett referensintervall baserat på detta material. Det hade då en betydligt lägre övre referensintervallsgräns. Man har för ett par år sedan i Skåne analyserat IgA i ett nytt referensintervall. Man fick då betydligt högre värden än det svenska referensintervallet och man hamnade nära det svenska intervallet. Är det så att den svenska alkoholkonsumtionen nu liknar den

danska (på grund av att danskarna har varit så duktiga att exportera Tuborg och Carlsberg över sundet) och att det har höjt IgA nivåerna i Sverige? Om detta var sant så fall borde nivåerna var höga i hela Sverige. En annan möjlig förklaring är det svenska "turandet" över Öresund för att handla alkoholhaltiga drycker i Danmark. Det skulle då vara en mer lokal effekt. Det finns säkert flera andra möjliga förklaringar som t.ex. miljöfaktorer kring Öresund (?) eller att Skåne förr tillhörde Danmark och det kanske är en kvardröjande effekt från den danska tiden. På något sätt vill vi gärna skylla på danskarna. Det gäller inte minst då vi får stryk i fotboll! Det här var en liten utvikning men tillbaka till ämnet: varför har finländare så höga CK nivåer? CK stegring ses ju främst efter statisk träning. Jag har hört förklaringen att CK stegringen skulle beror på att man motionerar så mycket mer i Finland och det ger upphov till CK stegringarna. Det är ju en möjlig förklaring som vi i Sverige skulle kunna använda oss när vi förlorar friidrottslandskamper mot Finland. Vi får ju höra i nyheterna att svenskarna nu för tiden motionerar för lite. I Sverige har vi också lärt oss att norrmän ofta "går på tur" och lever ett sunt och sportigt liv. Borde då inte de också ha höga CK nivåer? En annan förklaring som jag hört är att de höga CK nivåerna beror på allt bastubadande i Finland. Värmen skulle göra att musklerna blev "kokta" (detta förslag kom från Norge). Det kan också bero på genetiska skillnader. Det är ett bra begrepp då det är allmänt och diffust och därigenom är svårt att motbevisa. Man kan använda det istället för att säga att jag inte har en aning om vad det beror på. Skall jag vara riktigt ärlig så är sanningen att jag inte vet. Jag undrar därför om det är någon annan som kan förklara det för mig.

Alla som har arbetat med det nordiska referensintervallsprojektet skall ha en stor eloge för det fina arbetet. Mitt inlägg skall inte ses som en kritik av detta arbete.

*Anders Larsson*

## Redaktionskomiteen for Klinisk Biokemi i Norden:

Hovedredaktør: Palle Wang · Tryk: Clausen Offset

Denmark	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 avdeling Rikshospitalet N-0027 Oslo Telefon: +47 2307 1071 Telefax: +47 2307 1080 E-post: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no	Island	Avdelingsläkare Ingunn Thorsteinsdóttir Department of Clinical Biochemistry Landspítali - University Hospital Hringbraut IS-101 Reykjavík Telefon: 354 543 5033 Telefax: 354 543 5539 E-post: ingunnth@landspitali.is
Denmark	Overlæge Ulrik Gerdes Klinisk Biokemisk Afdeling Århus Amtssygehus 8000 Århus C Telefon: +45 8949 7307 Telefax: +45 8949 7303 E-post: gerdes@aas.aauh.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@akademiska.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 HUCS Laboratoriediagnostik Kvinnekliniken Haartmansgatan 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](http://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 Ihälainen (Helsinki), Leifur Franzson (Reykjavík), Ingunn Thorsteinsdóttir (Reykjavík), 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/vancouv.htm>). Meddeleser 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.



[www.dpcweb.com](http://www.dpcweb.com)

# Third Generation Allergen-Specific IgE



IMMULITE<sup>®</sup> 2000

## 3gAllergy™

**Automation and consolidation,  
advantages without compromise**



DPC Scandinavia

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

*A company on the move*

**DPC**