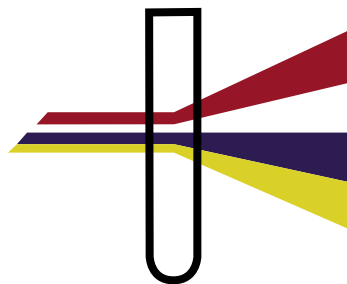


Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 2, vol. 17, 2005

Dataanalysekvalitetsudvikling, tak!	6
<i>Ulrik Gerdes</i>	
Nytt från NFKK.	7
<i>Per Simonsson</i>	
Nordisk kongres 2006	8
<i>Børge G. Nordestgaard</i>	
Jørgen Lehmann – den kliniske biokemiker	9
<i>Jens F. Rehfeld</i>	
Test av riktighed med NFKK Reference Serum X utført i danske, islandske og norske laboratorier	18
<i>Pål Rustad</i>	
Modulab AV – A User-Customizable, High-Throughput Autoverification System for Clinical Laboratory Test Results	25
<i>Janne Suwissari, Solveig Linko, Aija Helin, Kari Pulkki and Martti Syrjälä</i>	
SKUP:	
Hemochron® Jr. Signature Whole Blood Microcoagulation Systems	32
<i>Esther Jensen</i>	
Doktorgrad: Urinary orosomuroid excretion in patients with diabetes. Results from cohort studies, pathophysiological investigations and assay validation.	35
<i>Merete Skovdal Christiansen</i>	
Bog anmeldelse: Kallner & Theodorsson: "Mätosäkerhet inom laboratoriemedicin"	38
<i>Ulrik Gerdes</i>	
Ny bestyrelse for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi	42

Forsiden: XXX Nordiske Kongres, 14-17 juni 2006 i København.

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



High-sensitive
CRP with
Konelab® offers
easy testing



Konelab CRP trio, CRP, CRP Plus and CRP - High Sensitivity from Thermo Electron, offers wide measurement range and easy testing. The main routine use of CRP assay has been the diagnosis of infectious diseases and inflammatory disorders. During the last few years there have been numerous studies that CRP is also a risk marker for type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Measurement of CRP by sensitive CRP assays may add to the predictive value of other markers used to assess the risk of these diseases.

- Konelab CRP High sensitivity for the measurement range 0.25 - 10 mg/l and with automatic dilution up to 40 mg/l
- Konelab CRP Plus for small sample volumes, its lipemia interference is minimized and sensitivity is valid down to 5 mg/l
- Konelab CRP is widely used, reliable and cost-efficient routine CRP test which range covers 8 - 220 mg/l

To find out more, visit www.thermo.com/konelab

Individual sample treatment and integrated automation for your throughput needs. With Bayer, you can have it all.

Integrating ADVIA® immunoassay capabilities with leading ADVIA chemistry reliability and efficient networking, our integrated automation solutions help you reduce costs while meeting your ever-increasing customer expectations.



You can customize an automation solution to fit your lab, small to large. Connect seamlessly with existing information systems. You'll get increased throughput with reduced errors to raise the bar on productivity.

Individual handling. Integrated automation. That's innovation in the real world, only from Bayer HealthCare.

A FAMILY OF AUTOMATION/ INTEGRATION SOLUTIONS

- ADVIA® WORKCELL
- ADVIA® LABCELL®
- ADVIA CENTRALINK®
- ADVIA IMS® 800i



ADVIA® Automation Systems



Bayer HealthCare
Diagnostics Division

www.bayerdiag.com

**New standards in simplicity—
that's Bayer HealthCare hematology systems.**

Our full range of systems meets the real-life needs for any size lab, including yours. Comprehensive parameters, versatile sample handling and customizable user interfaces mean your physicians get results faster.



Our proprietary clinical parameters and advanced technologies give you accurate first-pass results to streamline workflow and optimize productivity—with high-value medical markers to enhance patient management.

**Practical simplicity. Proven technology.
That's innovation in the real world,
only from Bayer HealthCare.**

**A FAMILY OF HEMATOLOGY
TESTING SOLUTIONS**

- ADVIA® 2120
WITH AUTOSLIDE*
- ADVIA® 2120
- ADVIA® 120
- ADVIA® 60
- ADVIA® 70
- ADVIA® S60



ADVIA® Hematology Systems



**Bayer HealthCare
Diagnostics Division**

www.bayerdiag.com

»Dataanalysekvalitetsudvikling, tak!«



Intet menneskes hjerne er i fuldt omfang i stand til at begribe nogen betragtelig mængde numeriske data. Sir Ronald A. Fisher (1890-1962).

Fisher havde naturligvis ret, og det er jo også derfor at vi indenfor klinisk biokemi bruger mange ressourcer på at beskrive, afbilde og analysere data, fx resultater fra den rutinemæssige kvalitetskontrol i laboratoriet, resultater af undersøgelser af nye biokemiske analysers tekniske kvaliteter eller kliniske anvendelsesmuligheder, og resultater af eksperimentel forskning.

En god dataanalyse visualiserer informationen i data og giver en aggregering af indholdet, som kan udmøntes i entydige svar på de spørgsmål man stillede sig, da man designede undersøgelsen. Og da kliniske biokemikere er flittige og erfarne dataanalytikere, er vi naturligvis også gode til det. Eller er vi?

Både ja og nej. Jeg synes der findes en besynderlig polarisering indenfor specialet. Der er nogle, som faktisk er ret skrappe, og så er der andre (og desværre nok de fleste), som i grunden ikke er ret gode. Nogle har tillagt sig den bekvemme overbevisning, at man langt hen af vejen jo kan klare sig udmærket med simple værktøjer, og der findes endog nogle få rabiater personer, som mener, at problemstillinger der *ikke* kan formuleres i en simpel hypotese som *ikke* kan prøves med simple midler (fx en t-test eller en χ^2 -test), *ikke* er relevante. Sådan!

Hyppigheden af dårlig dataanalysekvalitet undrer mig, fordi der findes et væld af gode, lettilgængelige, moderne lærebøger i statistik, eller tilsvarende glimrende kapitler om emnet i alle større lærebøger i klinisk biokemi, og derudover en lang række udmærkede publikationer fra fx CEN og NCCLS vedrørende håndteringen af forskellige problemstillinger.

Udover at et begrænset kendskab til dataanalytiske værktøjer medfører dårlige dataanalyser, så synes jeg også det er synd, fordi det i sagens natur

begrænser folks indsigt i andres arbejder – og værst at alt, måske, også begrænser folks kreativitet. Hvis man ikke ved hvordan man kan analysere lidt komplicerede datastrukturer, så kan man selvsagt heller ikke designe undersøgelser, der producerer sådanne data. Man har ingen matematisk-statistiske modeller at bygge tingene op omkring.

Tag fx det eksempel, at man har en ny biokemisk analyse, og gerne vil vide om den kan anvendes til at skelne mellem to grupper af patienter, med hvilken styrke den kan gøre det, og om dens evne til at skelne er uafhængig af andre, velkendte biokemiske analysers diskriminative egenskaber. Man kan måske nok komme et stykke af vejen med et design, der giver data til en 2 x 2 tabel, med beregning af sandt positive, falsk positive etc., men man kommer ikke i mål, hvis man ikke ved noget om multivariat logistisk regression eller lignende gængse værktøjer.

Med hensyn til aggregering af data, så er pudsigt, at der indenfor vores område stadig findes meget udbredt brug af p-værdier, og endog ofte i de mest kondenserede former som fx " $p < 0,05$ " Alternativet, som almindeligvis giver en langt mere informativ aggregering af data, er parameterestimer med tilhørende konfidensintervaller. Hvis man fx sammenligner middelværdierne af en biokemisk variabel i to patientgrupper, så er det da langt mere interessant at få at vide hvor stor forskellen er, snarere end blot at blive oplyst om, at den er "statistisk signifikant forskellig" (eller måske ikke er det).

Jeg vil til sidst fremhæve nogle særligt udfordrende dataanalyser, som vi ikke kan undgå at skulle forholde os til i fremtiden (aktivt eller passivt), nemlig de der knytter sig brugen af moderne molekylærbiologiske teknikker (arrays) og brugen af laboratoriedata i registerforskning. Det er svært stof, men det er vigtigt at kunne følge (bare nogenlunde) med, for at kunne forholde sig kritisk til resultaterne. Det er nemlig nødvendigt.

Ulrik Gerdes

Nytt från NFKK



Ny nordiska initiativ behövs – välkomna!

Vår och sommar, tid för nya idéer. NFKK kan vara en bra plats för dessa initiativ. Varje land i Norden är litet, men Norden som större kulturell enhet har många beröringspunkter. Det märks inom klinisk kemi där vi raskt känner igen oss i brödrarfolkens laborativa vardag. Här kan det ske korsbefruktnings.

NFKK har själv, eller via sina verksamheter NORDFOND och Klinisk Biokemi i Norden, resurser och kontaktnät för nya projekt. Den goda ekonomi som vi har måste utnyttjas. Det finns plats för nya satsningar som stärker vår specialitet.

NFKK har själv, eller via sina verksamheter NORDFOND och Klinisk Biokemi i Norden, resurser och kontaktnät för nya projekt. Den goda ekonomi som vi har måste utnyttjas. Det finns plats för nya satsningar som stärker vår specialitet.

SÖK NORDFOND

I sommar är det den ansökning till NORDFOND. Skicka ansökan snarast till mig för behandling av styrelsen efter sommaren. Mer information finns på NFKKs hemsida.

Sista ansökningsdag är 1 juli men eftersom ordförande kommer att segla i skandinaviska och baltiska vatten då kommer den inte att hållas så hårt på.

PROJEKT PÅ GÅNG

NORIP genomförs och NOBIDA har fått ett halvt dussin ansökningar. Som en spin-off till NORIP träffas den nordiska gruppen för pediatrika referensintervall i sommar i Köpenhamn för att starta sitt arbete, grundat på den bas som Nete Hornung och Søren Ladefoged lagt i Danmark. Rapport väntas på nordiska kongressen 2006. Det är ett bra exempel på ett nationellt initiativ som kan utvecklas och spridas i Norden, med NFKKs hjälp.

I sommar seglar NFKK ut på havet för en kurs i kommunikation för kliniska kemister. Besättningen, bestående av läkare och kemister under specialistut-

bildning, är rekryterad. Förutom praktiska färdigheter och en bättre förståelse för kommunikation kommer säkert viktiga kontakter att knytas. Denna effekt är väl så viktig för klinisk kemi. För att vi inte skall sitta i upphöjd självgodhet på våra egna laboratorier. Det är NFKKs ambition att stimulera sånt utbyte.

PROJEKT I FRAMTIDEN

Jag har fått några preliminära förslag till nya nordiska samarbeten. Det gäller kurser i vetenskaplig presentation och i benmärgsmorfologi. Här kan vi samutnyttja vår kompetens. NFKK vill stödja dessa satsningar och ser fram emot konkreta projektförslag. Varför inte ordna en kurs om något som du vill sprida vidare? Eller starta en arbetsgrupp?

Nordiska mötet hålls nästa gång i Köpenhamn i juni 2006. Det blir en bra mötesplats och det finns planer på flera resestipendier för främst yngre kollegor. Jag återkommer längre fram.

God sommar! Och utnyttja tiden till att skriva om problem och glädjeämnen här i KBN. Eller en artikel till SJCLI. Och skissa gärna på något nordiskt projekt som NFKK kan stödja!

Per Simonsson

The XXX Nordic Congress in Clinical Chemistry

June 14-17 2006, Copenhagen, Denmark



Dear Colleague,

On behalf of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry (NFKK) and the Danish Society for Clinical Biochemistry (DSKB), it is our sincere hope that you will help us organise the XXX Nordic Congress in Clinical Chemistry in Copenhagen in 2006. Therefore,

we now invite you to nominate chairpersons and topics for symposia and how-to-sessions as well as speakers for plenary sessions (and you may also nominate yourself for either of these functions):

Symposia:

For chairpersons we encourage nomination of senior as well as young and promising scientists, from throughout Iceland, Sweden, Norway, Finland and Denmark. Candidates should be willing to organise the entire symposium together with a co-chairperson, and should currently be publishing in competitive journals. We prefer that the two chairpersons in a given symposium should be from two different Nordic countries.

Topics should be on basic or clinical research of relevance for clinical biochemistry, including chemistry, biochemistry, molecular biology, use of diagnostic tests and clinical medicine, and be a "hot" issue in 2006.

How-to-sessions:

For chairpersons we encourage nomination of persons with great clinical, clinical biochemical and scientific insight in the topic, from throughout Iceland, Sweden, Norway, Finland and Denmark. Candidates should be willing to organise the entire session together with a co-chairperson.

Topics should be on difficult or controversial areas in the measurement, quality control and/or use of any current or future clinical biochemical test, including chemistry, biochemistry, molecular biology, use of diagnostic tests and clinical medicine.

Plenary Sessions:

Selection of presenters is based on: 1) Scientific quality and novelty. 2) Ability to communicate to an audience. A short introductory review of the topic is allowed; however, the main part of the talk should include data new to Clinical Biochemistry. Please make sure that the proposed person accepts the nomination.

Topics should be on basic or clinical research of relevance for clinical biochemistry, including chemistry, biochemistry, molecular biology, use of diagnostic tests and clinical medicine, and be a "hot" issue in 2006.

Based on these nominations, the scientific committee will make a final selection. We have plans for 15 Symposia, 6 How-to-sessions and 6 plenary lectures.

Please send nominations to all 4 of us (using forms found on our website (www.nfkk2006.ics.dk) preferably via e-mail) as soon as possible and no later than August 15, 2005.

Best regards and many thanks for your help.

Børge G. Nordestgaard,
Professor, Chief Physician, Dr.Med.
Chairman Scientific Committee
Dept. Clinical Biochemistry
Herlev University Hospital
DK-2730 Herlev, Denmark
E-mail: brno@herlevhosp.kbhamt.dk
Fax: +45 4488 3311 · Phone: +45 4488 3297
www.nfkk2006.ics.dk

Stig E. Bojesen, Senior Registrar, German Dr. Med.
E-mail: stebo@herlevhosp.kbhamt.dk
Ruth Frikke-Schmidt, Senior Registrar, Ph.D..
E-mail: ruth.frikke@rh.dk
Niels Fogh-Andersen, Chair Chief Physician,
Dr. Med. E-mail: nifa@herlevhosp.kbhamt.dk

Jørgen Lehmann – den kliniske biokemiker

*Jens F. Rehfeld. Klinisk biokemisk afdeling, Rigshospitalet
Københavns Universitet. E-post: rehfeld@rh.hosp.dk*



Indledning

På Institut for Medicinsk Biokemi i Århus hænger der i biblioteket et portrætfoto af en yngre mand med bølger i håret og glimt i øjet (fig. 1). Det er Jørgen Lehmann, instituttets første professor som han så ud i 1938. Ikke mange biokemikere eller læger ved i dag

hvem Jørgen Lehmann var, eller hvad han stod for. Men det Lægevidenskabelige Fakultet i Århus glemte ham ikke umiddelbart. I 1968 udnævnte Århus Universitet Jørgen Lehmann til æresdoktor i medicin.

I 1998 udgav nobelpristageren og biokemikeren Max Perutz sine læseværdige erindringer (1). I refleksioner over nobelprisen og biokemiens betydning for bl.a. tuberkulosebekæmpelsen, nævner Perutz Jørgen Lehmann som en forsker, der burde have haft nobelprisen (2). Så selvom prisen til patologen Johannes Fibiger var et fejlskud (3), neutraliseres det i national selvforståelse måske af at en anden dansker og læge ligeså påfaldende blev forbigået.

Kendskabet til Jørgen Lehmann havde selvsagt været større i Nobelbelysning. Nu er han næsten glemt. I det mindste i Danmark. Men med den stigende interesse for 1900-tallets historie som p.t. opleves, var det måske værd at fortælle om Jørgen Lehmanns liv (4-6) og forskning (6-9). Også selvom hovedparten foregik i Sverige.

Liv og ansættelser

Jørgen Erik Lehmann blev født i København d. 15. januar 1898. Hans liv som akademiker og forsker var næsten prædestineret. Faderen, Johannes Edvard Lehmann, var religionshistoriker med to doktorgrader, dr. theol. et phil. Moderen, Karen Marie Wiehe, var en anerkendt billedhugger. Lehmann er en kendt dansk slægt. Det bedst kendte medlem er den karis-

matiske jurist og politiker Orla Lehmann, der spillede en nøglerolle i nationalliberalismens opståen og enevældens afskaffelse i 1849. Familien tæller udover faderen, Edvard, også bemærkelsesværdige forskere som kusinen, den internationalt kendte seismolog, Inge Lehmann, der opdagede jordens indre kerne, og medicinske forskere som øjenlægen Georg Carl Lehmann og hygiejnikeren Julius Christian Lehmann.

Jørgen Lehmann fik en privilegeret opvækst i Klampenborg. Men i 1910 blev faderen kaldet til et professorat i religionshistorie ved Kejser Wilhelm Universitetet i Berlin, og Jørgen måtte på kostskole med sin bror, Henrik (Herlufsholm, 1911-14). Familien undslap imidlertid 1. verdenskrig, da faderen i 1913 fik et nyt professorat i religionshistorie,



Fig. 1: Jørgen Lehmann 1938.

(Fortsætter side 10)

(Fortsat fra side 9)

denne gang ved Lunds Universitet. Jørgen flyttede derfor over sundet, blev svensk student i 1917, og begyndte umiddelbart efter at læse medicin i Lund. Jørgen blev hurtigt grebet af fysiologisk kemi, dvs. biokemi, og blev sideløbende med lægestudiet i 1920 amanuensis ved Institutionen för Fysiologi i Lund, hos professor Torsten Thunberg, der blev hans vejleder og senere gode ven. Thunbergs forskning i oxidationsenzymen inspirerede Jørgen Lehmann til allerede i 1922 at publicere sine første arbejder (10-12). I 1927 blev Lehmann læge og avancerede til assistent på Thunbergs institut. Herfra forsvarede han i 1929 sin doktorafhandling "Zur Kenntnis biologischer Oxydations-Reduktionspotentiale" (13). Disputatsen gav ham en docenttitel, som han beholdt til 1. januar 1937, hvor han blev professor i biokemi ved Århus Universitet. Det hører med til forståelsen af Lehmanns senere så åbenlyse kliniske interesse, at han i årene 1928-36 i perioder også var vikarierende provinsiallæge i flere skånske distrikter. Før tiltrædelsen i Århus var Lehmann dog i mere end et år i New York hos Herbert Gasser, i hvis laboratorium på Rockefeller Institutet han undersøgte aktionspotentialer i pattedyr-nerver. Historien fortæller (14), at Lehmann frabad sig den kendte neurofysiolog og senere nobelpristager, Gasser, som medforfatter på sine arbejder fra New York (15-17). Han begrundede det bl.a. med at han skulle bruge dem i ansøgningen til professoratet i Århus. Og han mente, at stå stærkere til det formål som eneforfatter.

Opholdet i Århus blev imidlertid kort. I april 1938 rejste Lehmann til Göteborg for at blive chef for et nyt biokemisk hospitalslaboratorium, Centrallaboratoriet på Sahlgrenska Sjukhuset. Göteborg havde dengang ikke et universitet, end-sige en lægeskole. Det hurtige skift var derfor påfaldende. Årsagen skal søges i flere samspilende faktorer (18). Lehmann var først og fremmest forsker. Han erkendte hurtigt, netop returneret fra et "center of excellence" som Rockefeller Institutet, at det ville tage tid og mange kræfter, at få den biokemiske forskning i Århus på international høj-kant. Den nye lægeskole krævede først og fremmest opbygning af studenterundervisning, og studenter-undervisning interesserede ikke Lehmann. Stillingen

i Göteborg gav væsentlig større forskningsmulighe-der. I forhandlingerne med Sahlgrenska Sjukhuset havde Lehmann netop betinget sig og fået ganske betydelige forskningsfaciliteter med bl.a. veludsty-rede dyrestalde. Angiveligt aflønnedes stillingen i Göteborg også væsentligt bedre. Det spillede desu-den en rolle, at hustru og børn var født og opvokset i Sverige. Hertil kom, at Lehmann var ligeglad med akademiske titler. Kun forskningsmulighederne talte. Han blev aldrig ordinær professor i Göteborg selvom et universitet med lægevidenskabeligt fakul-tet blev oprettet i 1951. Ironisk nok blev han dog i sin aktive emeritus-tid på det farmakologiske institut i Göteborg udnævnt til adjungeret professor i farmakologi. Jørgen Lehmann forblev med andre ord i Göteborg til sin død d. 26. december 1989 - få uger før 92 års dagen.

Om sit skift fra Århus til Göteborg har Lehmann senere med et skævt smil bemærket, at ligesom hans far nåede at flytte fra Tyskland til det neutrale Sverige før 1. verdenskrig, nåede han at flytte fra Danmark til neutrale Sverige før 2. verdenskrig.

Forskning

Jørgen Lehmanns forskning er udover sin origina-litet og betydning kendetegnet af flere usædvanlige træk. Den strækker sig over hele 62 år og dækker en del forskellige områder, der i nogen udstrækning svarer til hans ansættelser: Oxidations-redukti-onsenzymen (Lund 1920-35); aktionspotentialer i pattedyrs nervefibre (New York 1935-36); B-avi-taminoser (Århus 1937-38); thrombose-forskning herunder måling af prothrombin, og, anvendelse af dikumarol til behandling af thromboser (Göteborg 1939-43); design af paraaminosalicylsyre (PAS) og erkendelse af dets muligheder ved behandling af tuberkulose (Göteborg 1943-63); i den sidste periode desuden undersøgelse af tryptofanmangel ved neuropsykiatriske sygdomme og behandling af stupor og demens med tryptofan (Göteborg 1964-82). Hertil kommer, at Lehmann sideløbende med sin egentlige forskning i alle årene som chef på centrallaboratoriet på Sahlgrenska Sjukhuset (1938-63) var engageret i at udvikle nye analysemetoder og forbedre den daglige biokemiske diagnostik. Han byggede selv et flammefotometer, udviklede elektrometriske mikrometoder, undersøgte holdbar-

(Fortsætter side 12)

Sysmex Because you matter

- ▶ Profession: Lab Manager
Situation: after laboratory consolidation 500 tests additional daily workload
Consequence: Endless overtime hours
Problem: tired, worn out, exhausted
Effect: gave up darts evenings with his pals
- ▶ Result: installation of an EXPERTCELL from SYSMEX
Friends: irreplaceable!

SYSMEX – because *YOU* matter!

(Fortsat fra side 10)

heden af blodprøver under transport, konstruerede automatiske pipette-maskiner og diffusionskamre til hurtiganalyse af kuloxid i plasma for praktiserende læger, komponerede opløsninger til afprøvning af pipetters renhed - og meget mere (19). Herudover interesserede han sig levende for sin afdelings og sit speciales organisation og funktion (20, 21).

Lehmanns publikationsliste opregner 129 videnskabelige artikler, hvoraf 75 er egentlige originalartikler (19). Langt hovedparten er trykt i skandinaviske tidsskrifter på tysk, engelsk, svensk eller dansk. Det er slående, at Lehmann kun har medforfattere på fjorten publikationer. Medforfattertallet indskrænkede sig oftest til en eller to, og Lehmann var altid førsteforfatter. Alt i alt fortæller det om en usædvanligt stor personlig indsats. Men måske også om en tid, hvor en talentfuld biokemiker selv kunne beherske alle de nødvendige teknikker. Hertil kommer, at Lehmann åbenhjertigt har medgivet, at han foretrak at jage som en enlig ulv (6).

Grunden til stadigvæk at beskæftige sig med Jørgen Lehmann og hans forskning er hans enestående indsats på to områder, thrombose og tuberkulose, med behandling med hhv. dikumarol og PAS. De skal derfor beskrives mere udførligt. Lehmann blev kort efter sin ansættelse i Göteborg interesseret i det nyopdagede vitamin K og blodets koagulation. Det vides ikke om interessen skyldes, at vitamin K blev opdaget af landsmanden Henrik Dam (Henrik Dam var i øvrigt Lehmanns medansøger til det nye professorat i biokemi i Århus, og også genansøger til Lehmanns efterladte professorat) eller om Fritz Schönheyders studier af det vitamin-K-afhængige prothrombin inspirerede (Schönheyder var også ansøger til professoratet og fik det efter Lehmann, mens Dam og en tredje ansøger, Fritz Lippmann fik Nobelprisen i hhv. 1943 og 1953). Gennem koagulationslitteraturen erfarede Lehmann, at kvæg der havde indtaget fordærvet kløver fik svære blødninger. Gæret kløver måtte derfor indeholde en faktor, der interfererede i koagulationsprocessen. Lehmann indså hurtigt, at kløver-faktoren måtte kunne anvendes i thrombosebehandlingen, og gik i gang med at ekstrahere kløver i centrallaboratoriets kælder. Ekstraktionen lykkedes et stykke af

vejen. Koagulationstiden blev forlænget hos kaniner behandlet med Lehmanns kløver-ekstrakt. Men det lykkedes hverken at renfremstille eller identificere faktoren. Lehmanns svoger, der var plantegenetiker i Uppsala, fortalte imidlertid Lehmann, at kløver indeholder en kraftig aromatisk substans, kumarin, som normalt afholder kvæg fra at spise den pågældende kløver. Lehmann slog kumarin-strukturen op, og - voila - den var næsten identisk med vitamin K's. Lehmann forestillede sig derfor at kumarin var den toksiske faktor i gæret kløver. Men han kunne ikke få kumarin til at påvirke koagulationen. Samtidigt offentliggjorde en amerikansk gruppe (Link et al.), strukturen af den toksiske kløver-faktor som det beslægtede dikumarol. Lehmann fik prompte chefkemikeren på Ferrosan i Malmø, Karl-Gustav Rosdahl, til at syntetisere dikumarol. Lehmann testede toksiteten af det syntetiske dikumarol på sig selv, og gik derefter i gang med at behandle patienter med svære thromboser, bakket op af en entusiastisk kirurg på Sahlgrenska. Dikumarol virkede. Successen var i hus. Thrombose-behandling med dikumarol kunne begynde og Lehmann havde fået sit første større internationale gennembrud (22, 23). Et afgørende skridt i processen var Lehmanns hurtige erkendelse af, at dikumarol kunne være en kompetitiv hæmmer af vitamin K. Kompetitiv hæmning af enzymer kendte Lehmann særdeles godt fra sin tidlige forskning i oxidationsenzymer hos Thunberg i Lund. Lehmann fulgte området op med flere kliniske undersøgelser og forbedringer af målemetoderne for prothrombin (se ref. 19).

Jørgen Lehmanns afgørende "claim to fame" fulgte umiddelbart efter og har paralleller med dikumarol-historien. Under sit Rockefeller-ophold lærte Lehmann biokemikeren, Frederick Bernheim, fra Duke University at kende. Det blev et livsvarigt venskab. Bernheim undersøgte i 1939-40 tuberkelbacillens stofskifte, og opdagede at salicylsyre fordoblede bakteriens iltoptagelse (24). Han undersøgte også en række beslægtede stoffer, som ikke ændrede salicylsyre-effekten påfaldende (25). For venskabs skyld sendte Bernheim sin første Science-artikel (24) til Lehmann. Og Lehmann indså med sin særlige intuition, at der i Bernheims observation af salicylsyre-effekten lå en nøgle til behandling af tuberkulose, og at nøglen måtte være paraaminosalicylsyre, PAS (Fig. 2).

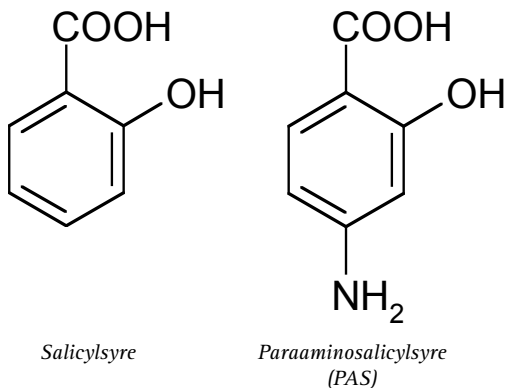


Fig. 2: Strukturen af Salicylsyre og PAS.

Det var langtfra blot et godt gæt. Det var en næsten genial og sjældent klarsynet deduktion baseret på Lehmanns viden om 6-ledede ringstrukturers kemi, om kompetitiv hæmning af oxidationsenzymmer, og om amino- og amidgruppens betydning for den baktericide virkning af de på den tid så tiljublede sulfonamider. Lehmann vidste således fra sulfonamidlitteraturen, at modifikationer i meta- og ortopositionerne ofte var uden større baktericid effekt, men at netop parapositionen skulle modificeres, og at det skulle være med en aminogruppe. Bortset fra enkelte kontroller så Lehmann ingen grund til at syntetisere og afprøve salicylsyre-analoger i større omfang. Han var så sikker på sin deduktion, at han igen skrev til Ferrosan. Denne gang om hjælp til at syntetisere PAS. Brevet fra 3. marts 1943 eksisterer endnu i Ferrosans arkiver, som dokumentation af Lehmanns kontante klarsyn (se reference 6, plate 5).

At Lehmann først skrev til Ferrosan om PAS i 1943 skyldes, at han i 1941-42 som enlig ulv havde hænderne fulde af arbejde med dikumarol og thrombose. Han indså derfor efter den initiale erkendelse af PAS muligheder i kølvandet på Bernheims artikel (24), at han ikke magtede to store projekter samtidigt. Men Ferrosans direktion var imidlertid bekymrede. Det var krigstider, økonomien var stram, og Ferrosan havde lidt store tab på sanocrysin, et guldpræparat, som viste sig uvirksomt til behandling af kvægtuberkulose. Sanocrysin var foreslået af den danske veterinær, Holger Møllgaard. Endnu et fantasifuldt forslag om tuberkulosemidler fra en dansk professor tændte derfor advarselsslamperne. Men Karl-Gustav

Rosdahl på Ferrosan, der tidligere havde hjulpet med syntese af B-vitaminer og dikumarol, troede på Lehmann. Rosdahl fik overtalt direktør John Ryné, og Lehmann fik PAS til afprøvning på tuberkelbaciller. Det virkede! PAS blokerede væksten af tuberkelbakterier i minimale koncentrationer. Lehmann afprøvede derefter PAS toksititeten på sig selv. Der var ingen bivirkninger men blot lidt dyspepsi af store, orale doser. Og så begyndte patientbehandlingen i Göteborg i samarbejde med den garvede tuberkuloselæge, Gylfe Vallentin. PAS viste sig at virke på al slags tuberkulose. Men det var næsten for godt til at være sandt. Der havde i tidens løb været så mange uvirksomme tuberkulosebehandlinger, at de fleste tuberkuloselæger habituelt udviste stor skepsis overfor nye tiltag. De initiale resultater og kravet fra patienterne og deres familier banede imidlertid vejen for PAS.

På grund af krigen, på grund af Ferrosans vanskeligheder med at få patent på PAS og for at samle et stort patientmateriale, ventede Lehmann med at publicere resultaterne af PAS' virkning på tuberkelbakterien *in vitro* og på den humane tuberkulose til begyndelsen af 1946 (26-28). Det kan synes rimeligt, legitimt og endda hensynsfuldt. Men i baggrundskabens lys var det uheldigt for Lehmann. Selv om PAS *de facto* var det første virksomme tuberkulosemiddel, der blev afprøvet (6-8).

Næsten sideløbende med PAS introduktion i tuberkulosebehandling kom amerikanerne med streptomycin isoleret af den unge ph.d.-studerende, Albert Schatz, i Selman Waksmanns laboratorium på Rutgers College i New Jersey. Og fra Gerhard Domagks krigshærgede Bayer-laboratorium i Eberfelde i Tyskland kom Conteben (thiomicarbazon), designet og syntetiseret af kemikeren Robert Behnisch med assistance af Hans Offe (6). Flere år senere blev isoniazid og analoger heraf fundet næsten samtidigt i flere medicinalfirmaer i USA og Europa. På grund af tuberkelbacillens udtalte evne til at udvikle resistens mod det enkelte antibiotikum, blev antibiotika-kampen mod tuberkulose i den vestlige verden først vundet op gennem 1950'erne og 1960'erne ved kombinationsterapi. I begyndelsen med PAS og streptomycin, siden med isoniazid og

(Fortsætter side 14)

(Fortsat fra side 13)

andre nye stoffer. I 1960'erne blev anvendelsen af PAS efterhånden begrænset. Men PAS-historien er måske endnu ikke slut. PAS er et effektivt og billigt præparat. Og med den udbredte tuberkulose i den tredje verden er der stadig brug for kemoterapi. Ikke mindst i lyset af de sidste årtiers dræbende alliance mellem tuberkulose og AIDS i Afrika syd for Sahara, i Sydøstasien og i Latinamerika. I den forbindelse må det heller ikke glemmes, at tidligere var tuberkulose også i den vestlige verden mere frygtet end kræft. Det skønnes, at tuberkulose gennem tiderne har kostet flere milliarder menneskeliv (6).

Nobelprisen for tuberkulose-behandling

Bekæmpelsen af infektionssygdomme med antibiotika og vaccinationer er måske lægevidenskabens største succes. Den ændrede betingelserne for menneskets liv her på kloden, og har formentlig reddet hundreder af millioner liv. Og med større solidaritet med befolkningerne i den tredje verden kunne der reddes endnu flere af de liv, der nu slukkes af infektioner. Læger verden over fra 1930'erne, 40'erne og 50'erne, talte med god grund om tiden før og efter antibiotika. Det var derfor oplagt, at den medicinske nobelpris før eller siden måtte gives til antibiotika-pionerer. Og da tuberkulose var - og stadig er - blandt de værste infektionssygdomme, måtte også tuberkulosemidlernes frontløbere komme i betragtning.

I 1939 blev den tyske læge, Gerhard Domagk, tildelt den første antibiotika-nobelpris for opdagelse af "den antibakterielle virkning af Prontosil", det første sulfopræparat. Det udløste - i parentes bemærket - et voldsomt raseri hos Hitler for utilstedelig indblanding i Tysklands krigsforberedelser. Domagk blev derfor arresteret af Gestapo og nægtet udrejsetilladelse, så han først i 1947 kunne hente sin pris i Stockholm. Domagk arbejdede under krigen i øvrigt målrettet videre med antibiotika, og kom også til at spille en central rolle for udviklingen af de tyske tuberkulosemidler, Conteben og Neoteben (6). I 1945 delte Alexander Fleming, Howard Florey og Ernst Chain den næste antibiotika-nobelpris for opdagelsen og renfremstillingen af penicillin. Og med gennembruddet i tuberkulosebehandlingen i efterkrigsårene rumlede det snart med rygter om

en tredje antibiotika-pris til PAS og streptomycins opdagere.

Rygterne begyndte i 1952 at tage form. Det blev en almindelig opfattelse, at Jørgen Lehmann og ukrainsk-amerikanske Selman Waksman måtte være selvsikrede kandidater for opdagelsen af henholdsvis PAS og streptomycin. Nobelprisen kan højst tildeles tre personer. Som tredje kandidatmulighed cirkulerede derfor også navne som Frederick Bernheim, Albert Schatz og den amerikanske læge Corwin Hinshaw, der først afprøvede streptomycin i klinikken. Til manges overraskelse gik 1952-prisen imidlertid ubeskåret til Selman Waksman. Den iøjnefaldende forbigåelse af Lehmann har siden foranlediget mange spekulationer. Ikke kun hos Max Perutz, som nævnt i indledningen (1). Men også hos Jørgen Lehmanns efterfølger i Göteborg, Sven Lindstedt. Under forberedelserne til denne biografi skrev Sven Lindstedt således, "Jörgen borde ha fått sitt Nobelpris för PAS. Waksman telegraferade och gratulerade. Han (Jörgen) höll ju också på med antiokoagulation och isolerade dicumarol från sötklöver. Därmed konkurrent till Erik Jorpes, inflytelsesrik på Karolinska Institutet. Dessutom (var Jörgen) dansk och verksam i Göteborg, som då inte hade universitet". Adskillige svenskere deler angiveligt Sven Lindstedts opfattelse (29).

I den angelsaksiske verden rumler det i øvrigt stadigvæk med spekulationer om den medicinske Nobelpris anno 1952. Specielt om Waxsmans monopol på æren for streptomycin (30, 31). Ingen anfægter, at Waksman og det laboratorium han havde opbygget på Rutgers College var en afgørende forudsætning for streptomycinets opdagelse og identifikation. Men det var faktisk den unge, arbejdssomme Albert Schatz, der fandt streptomycinet og renfremstillede det til dyre-eksperimentel afprøvning (30, 32). Schatz måtte endda i 1950 trække Waksman i retten for at få anerkendt sin andel i opfindelsen og patentet. Det gav dog samtidigt Schatz et renommé som besværlig, og ødelagde hans videre videnskabelige karriere (30, 33).

Personen

Banebrydende kreativitet i kunst, litteratur og forskning er baseret på enkeltpersoner med særlige evner og talenter. I moderne natur- og lægevidenskab,

hvor produktet af forskningen, den videnskabelige publikation, ofte har mange forfattere kan det undertiden være svært at udpege det enkelte talent bag en større opdagelse, jf. blot Schatz-Waksman-kontroversen om streptomycin (30-33). Men det gælder ikke for Jørgen Lehmann, der publicerede alene. Det hævdes ofte og vel med rette, at det kreative værk og personen bag det ikke kan adskilles. Forståelsen af Jørgen Lehmanns videnskabelige indsats kan måske derfor øges med indblik i hans person, som angiveligt var usædvanlig og farverig. Eller med Sven Lindstedts ord, "Det finns hur mycket roligt som helst att berättas om Jörgen" (personlig meddelelse).

Jørgen Lehmann refererede ikke sjældent til sin far (6). Beskrivelsen af religionshistorikeren Edvard Lehmanns person i et ældre svensk leksikon kan måske derfor også kaste lidt lys også over sønnen (34). "Lehmann... var en glänsande föreläsare med geniala infall och med äkta dansk kvickhet. Hans intresse omspände praktiskt taget allt mänskligt, och han kunde utan egentlig förberedelse populärföreläsa över nästan vilket teologiskt eller humanistiskt ämne som helst. Hans betydelse som förmedlare av dansk kulturtradition torde ha varit mycket stor. Som... Valdemar Vedel och Vilhelm Andersen var han en lysande essäist. I katedern och i det personliga umgänget utvecklade han en charm och en suverän älskvärd nonchalans, som gjort honom till medelpunkten för en oerhört rik anekdotflora".

Træk af den karakter genfindes også i Frank Ryans portræt af sønnen. Ryans billede var baseret på omfattende interviews med familien, venner og en lang række kolleger. De fleste fandt sted mens Jørgen Lehmann endnu levede. Ryan skriver "No medical scientist of the twentieth century was ever more unorthodox, more impulsive creative than this charming Scandinavian doctor, Jorgen Lehmann. Gifted with a deductive ability and speed that in his own lifetime became legendary, yet nevertheless handsome and witty in so many aspects of his life and personality, Lehmann seemed the very embodiment in real life of Conan Doyle's fictitious genius Sherlock Holmes". Ryan fortsætter "... his genius inhabited a wild spirit, untamable with the mundane academic conventions. Rebellious, eccentric, brilliant, he didn't care a jot for the hierarchical posturing of his more conventional colleagues. (He



Fig. 3: Jørgen Lehmann på ældre dage.

had) a stubborn independence... (and) a fantastic imagination, which was apparent even as a child. Later on he would joke about his over-developed imagination, realizing how vital a part it would play in his life" (6).

Til billedet af Lehmann og hans danskhed hørte også, at han det meste af sit liv ikke alene cyklede til arbejde. Han brugte også en gammel cykel i arbejdstiden, når han styrtede rundt i de lange kældergange under Sahlgrenska Sjukhuset for at se til patienter i behandling med dikumarol eller PAS. Hans Göteborg-kolleger fandt hans cykel-adfærd ejendommelig, for ikke at sige upassende for en midaldrende overlæge. Men de forklarede det med, at han jo var en eccentric dansker (6). Lehmann forstod sig imidlertid ikke alene på stålheste, men også på rigtige heste. Efter at PAS havde gået sin sejrsgang verden over blev Lehmann bl.a. inviteret til Argentina, hvor man for at hædre ham havde arrangeret et hestevæddeløb i hans navn. Lehmann fik forevist hestene, og blev

(Fortsætter side 16)

(Fortsat fra side 15)

opfordret til at spille med i løbet. Lehmann satsede på en "dark horse". Til værternes overraskelse vandt den. De vidste ikke, at Lehmann var vokset op nær galopbanen i Klampenborg.

Selv når den løse snik-snak, anekdoter og heroiserende overtoner trækkes ud, efterlader beskrivelserne indtrykket af en usædvanlig kreativ, arbejdsom, charmerende og ganske storsindet enspænder. Det sidste illustreres af Lehmanns adfærd hin aften i oktober 1952, hvor Sveriges Radio offentliggjorde tildelingen af Nobelprisen i medicin. Hans gode ven, mikrobiologen Olof Sievers var netop kommet hjem til ham med champagne for at fejre den oplagte pris til Lehmann. Skuffelsen over forbigåelsen må have været svær at bære. Meget svær. Og spot blev føjet til skade da en dagbladsjournalist umiddelbart efter ringede og bad Lehmann skrive om Waksman. I stedet for blot at smække røret på, satte Lehmann sig eftertænksomt ned, tømte champagneflasken sammen med Sievers, og skrev så et smukt indlæg om Waxsmans indsats med streptomycin.

Afslutning

Man skal værne om sin historie og sine rødder. Det gælder også dansk biokemi og den del af den, der hedder klinisk biokemi. Der er derfor vigtigt, at historien om Jørgen Lehmann og hans indsatser ikke glemmes. Han var måske nok en enspænder og en undtagelse. Men han er også god at tage ved lære af. Hans kompromisløse forskning gennem hele livet; hans brug af basal biokemi i væsentlig diagnostik eller terapi; hans udnyttelse af eksisterende viden til at planlægge afgørende forsøg frem for fantasifulde og uigennemtænkt haglbøsse-forskning med utallige forsøg; hans sikre intuition; og hans foragt for tomme konventioner og formalia – alt det er værd at erindre hver eneste dag. At han angiveligt praktiserede de nævnte egenskaber med uopstillet, respektløs munterhed gør ham ikke mindre efterlevelsesværdig (Fig. 3.).

I hundredeåret for Jørgen Lehmanns fødsel (1998) mindedes Göteborgs Kommune PAS' opfinder ved at kalde en gangsti op mod Sahlgrenska Sjukhuset "Doktor Lehmanns Backe". Måske danske biokemikere skulle tage en tur op ad "bakken" og lade sig inspirere af Lehmann.

Efterskrift

En sommerdag i 1980 dukkede en slank ældre mand op på Institut for Medicinsk Biokemi i Århus med sin kone og bad på fejlfrit dansk om at tale med professoren. Fritz Schönheyder var trådt fra og Rolf Brodersen var på ferie, så de måtte nøjes med mig. Den ældre gentleman ville vise sin kone instituttet og det billede der her skulle hænge af ham. Først da gik det op for mig, at den nydelige herre var Jørgen Lehmann og jeg eskorterede ham til biblioteket. Han var lidt skuffet over billedets beskedne størrelse og indramning, og sikkert også over min åbenlyse uvidenhed om ham og hans forskning. Ærgerligt, at jeg ikke vidste mere dengang. Der havde været meget at tale om. Men jeg nåede trods alt at få hilst på ham, og håber med artiklen her at have kompenseret lidt, så hans indsats i biokemien ikke helt glemmes i hans fødeland.

Stor tak til sekretær Christina B. Fleischer for renskrivning af manuskriptet; til ledende bibliotekar Birgit Høgsbro (Rigshospitalet) for fremskaffelse af leksikalt materiale og for kopier af en del af Jørgen Lehmanns videnskabelige artikler; til professor emeritus Sven Lindstedt (Göteborg), for artikler, personlige oplysninger om Jørgen Lehmann og nobelprisen og for henvisning til Frank Ryans bog (6); til professor Søren Kragh Moestrup (Århus) for kopi af fotografiet af Jørgen Lehmann fra Institut for Medicinsk Biokemi; samt til Desiré og Niels Ydes Fond for fred til gennemlæsning af materialet og sammenskrivning af manuskriptet i Golfe-Juan. Artiklen her publiceres også i BioZoom, medlemsblad for Biokemisk Forening i Danmark.

REFERENCER

1. Perutz M. I wish I'd made you angry earlier. Essays on science, scientists and humanity. Cold Spring Harbor Laboratory Press, USA, 1998;pp. 1-354.
2. Ibid, pp. 157-158.
3. Nielsen AK, Thorling E, Johannes Fibiger (1926): Backing the wrong horse. I Nielsen H & Nielsen K (eds). Neighbouring Nobels: The history of thirteen Danish Nobel Prizes. Aarhus University Press 2001;pp. 461-493.
4. Lindstedt S. Jørgen Lehmann er død. Utvecklade det första läkemedlet mot tuberkulos. Dagens Nyheter. 4. jan.1990.

5. Öberg L. Jörgen Lehmann – en av våra stora medicinska forskare. Nordisk Medicinhistorisk Årsbok. 1991;pp. 135-140.
6. Ryan F. Tuberculosis: The greatest story never told. Swift Publishers, Bromsgrove, Worcestershire, England. 1992;pp.130-147, 242-277, 366-370.
7. Lehmann J. Twenty years afterward: Historical notes on the discovery of the antituberculosis effect of paraaminosalicylic acid (PAS) and the first clinical trials. Amer Rev Resp Dis. 1964;90:953-956.
8. Dubovsky H. The history of para-aminosalicylic acid, the first tuberculosis antimicrobial agent, and streptomycin: a comparative study. Adler Museum Bull. 1988;14:7-11.
9. Lindstedt S. PAS. Det första läkemedlet mot tuberkulos. Sv. Läkartidn. 1998.
10. Lehmann J. Über die Hemmungswirkung der Barium-Strontium- und Calciumchloride bei der Blutgerinnung. Skand Arch Physiol 1922;42:35.
11. Lehmann J. Über das Verhalten der Muskulatur verschiedener Tiere gegenüber D-Weinsäure bzw L-Weinsäure. Skand Arch Physiol 1922;42:266.
12. Lehmann J. Über die Einwirkung verschiedener Faktoren auf Oxidationsenzyme im samen von *Phaseolus vulgaris*. Botaniska Notiser, Lund 1922.
13. Lehmann J. Zur Kenntnis biologischer Oxydations-Reduktionspotentiale. Messungen in System Succinat-Fumarat-Succino-dehydrogenase. Skand Arch Physiol 1930;58:173.
14. Ref. 6, p. 133.
15. Lehmann J. The effect of changes in pH on the action of mammalian A nerve fibers. Amer J Physiol 1937;118:600-612.
16. Lehmann J. The effect of changes of the potassium-calciumbalance on the action of mammalian A nerve fibers. Amer J Physiol 1937;118:613-616.
17. Lehmann J. The effect of asphyxia on mammalian A nerve fibers. Amer J Physiol 1937;119:11-15.
18. Ref. 6, pp. 135-137.
19. Lehmann J. Förteckning över vetenskapelige publikationer 1922-1982 (nos. 29, 33, 35, 50, 58, 75, 76, 78).
20. Lehmann J. Centrallaboratoriets organisation, uppgifter och möjligheter. Nord Med 1946;32:2444.
21. Lehmann J. Om bruk och missbruk av laboratorieanalyser. En återblick på 10 års verksamhet på Sahlgrenska Sjukhusets centrallaboratorium. Nord Med 1951;46:1415.
22. Lehmann J. Hypo-prothrombinemia produced by methylene - bis (hydroxycoumarin) and its use in thrombosis. Lancet 1942;I:318.
23. Lehmann J. Hypo-prothrombinemia produced by 3,3'-methylene - bis (4-hydroxycoumarin) and its use in the treatment of thrombosis. Science 1942;96:345.
24. Bernheim F. The effect of salicylate on the oxygen uptake of the tubercle bacillus. Science 190;90:204.
25. Saz AK, Bernheim F. The effect of 2,3,5 triiodobenzoat on the growth of tubercle bacilli. Science 1941;93:622-623.
26. Lehmann J. Determination of pathogenicity of tubercle bacilli by their intermediate metabolism. Lancet 1946;I:14.
27. Lehmann J. Para-aminosalicylic acids in the treatment of tuberculosis. Lancet 1946;I:15.
28. Lehmann J. Kemoterapi av tuberkulos: p-Aminosalicylsyra (PAS) och närstående derivats bakteriostatiska effekt på tuberkelbacillen jämta djurexperimentella och kliniska försök med PAS. Svenska Läkartidn 1946;43:2029-2041.
29. Ref. 6, p.433.
30. Wainwright M. Streptomycin: Discovery and resultant controversy. History Philos Life Sciences 1991;13:97-124.
31. Waller J. Leaps in the dark: The making of scientific reputations. Oxford University Press, Oxford and New York. 2004;pp.243-266.
32. Schatz A, Bugie E, Waksman S. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Proc Soc Exp Biol Med 1944;55:66-69.
33. Ref. 6, pp.214-223, 230-236, 335-339, 366-376.
34. Biografisk uppslagsbok: Svenska män och kvinnor. Albert Bonniers Förlag, Stockholm, 1948;4:pp.509-510.

Test av riktighet med NFKK Reference Serum X utført i danske, islandske og norske laboratorier

Pål Rustad, Først Medisinsk Laboratorium, Oslo. E-post: prustad@furst.no



Innledning

I forbindelse med innføring av NORIP referanseintervaller i de nordiske land, er det sertifiserte referansematerialet "NFKK Reference Serum X" (senere kalt X) tilbudt nordiske medisinsk biokjemiske laboratorier for testing av riktighet for de aktuelle analysene.

Uavhengig av om targetverdiene for X er riktige eller ikke, er sporbarheten for NORIP referanseintervaller knyttet til disse targetverdiene. X er beskrevet tidligere i dette tidsskriftet [1] og i andre fora [2] hvor det er lagt vekt på å dokumentere tre fundamentale egenskaper ved materialet som er avgjørende for tilliten til det:

- Kommutabilitet (karakteriserer matriks) – X er en fersk-frosset serumpool fra menn og er kun blandet, sterilfiltrert og fordelt til 5 mL polypropylenrør før frysing ved $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Sporbarhet (riktighet av targetverdier) – X har targetverdier sporbare til referansemetoder for 18 av komponentene, og konsensusverdier fra NORIP for 7 komponenter av hvilke 5 er enzymer [3].
- Holdbarhet – materialet er oppbevart frosset ved $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ og sendt til laboratoriene på tørris.

For å lette arbeidet i laboratoriet og gjøre vurderingen av avvik i riktighet sikrere og mer sammenlignbar, ble det i samarbeid med Norsk Klinisk-kjemisk Kvalitetssikring (NKK) foreslått en protokoll for måling og utarbeidet et regneark for beregning [4].

Det ble også laget en rettleiding publisert på hjemmesiden til NKK hvor ulike problemstillinger ved kontroll av riktighet ved bruk av X er diskutert [5] (tilsvarende rettleiding finnes også på EQUALIS' hjemmeside). Her er spesielle komponenter og målesystemer/metoder diskutert, samt for eksempel hvor realistisk det foreslåtte kvalitetsmål er for enkelte komponenter.

For bedre å kunne vurdere årsaken til eventuelle avvik var det nødvendig å kunne skille mellom feil som er generelle for målesystemet og feil som ikke er det. Det var derfor naturlig å vurdere data fra flere laboratorier med samme målesystem.

Metode

Regnearket

I regnearket er targetverdier inkl. standard usikkerhet for X registrert, samt kvalitetsmål for bias basert på 37.5% av total biologisk variasjon.

X ble tilsendt laboratoriene på tørris og protokollen for analyse av X gikk ut på:

- Mål i en serie ti replikater annen hver en av X og av bruksstandard (lokal "kalibrator" kalt C senere).
- Registrer måleverdiene for X og C i regnearket.
- Registrer targetverdier (inkl. standard usikkerhet hvis tilgjengelig) for C i regnearket.

Flg. beregninger blir utført i regnearket:

- Middelerverdi og standard avvik for X og C (kalt M_X og M_C)
- "Korrigert" middelerverdi for X beregnet som $M_X^* = M_X T_C / M_C$ der T_C er targetverdi for bruksstandard
- Ukorrigerte og korrigerte relative avvik (hhv $M_X / T_X - 1$ og $M_X^* / T_X - 1$) fra targetverdi blir så vurdert

Produsent	Type	Ant.	Sum
Abbott	Aeroset	3	7
	Architect	4	
Bayer Advia	1650	10	10
Beckman	Synchron	1	1
DB Dimension	RxL	1	1
Konelab	30i	1	1
Olympus	AU 640	1	1
	Ukjent	1	
	I400	3	
	I700	5	
	I800	9	
Roche Cobas	Mira	1	19
	911	2	
	912	6	
	917	5	
Roche Hitachi	Modular	11	24
	250	9	
Vitros	950	9	18

Tabell 1: Målesystemer benyttet. I plottene over avvik (Figur 1 og 2) er laboratoriene samlet i hovedgrupper som angitt til venstre i tabellen.

for statistisk signifikans ($p=0.05$) på bakgrunn av usikkerhetsangivelsene, og om de var viktige i forhold til kvalitetsmål for bias.

Resultater

I samarbeid med de respektive nordiske EQA-organisasjoner ble 34 regneark fra Danmark, 3 fra Island og 39 fra Norge (utført vår-høst 2004) samlet inn.

Målesystemene representert i undersøkelsen er vist i Tabell 1. Dataanalysen er presentert på NORIP's hjemmeside [6] i form av plott av enkeltlaboratoriers avvik sortert etter målesystem (se Figur 1 og 2). I plottene er resultatene samlet i hovedgruppene vist lengst til ven-

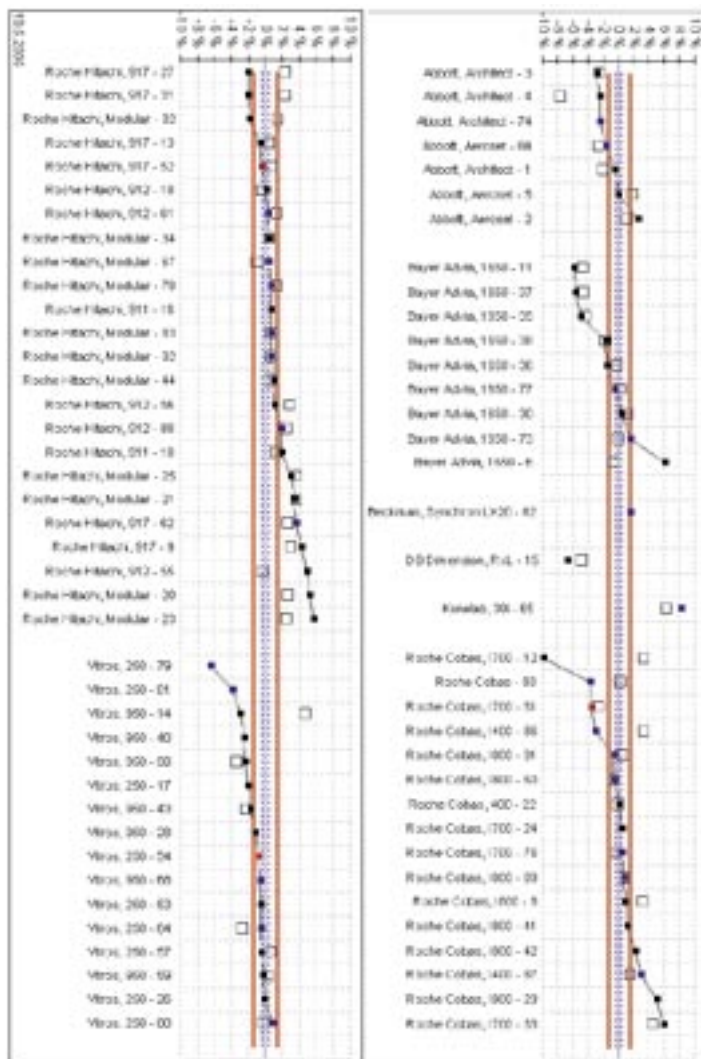
stre i tabell 1. Hvert laboratorium har fått et konfidensielt nummer slik at man kan vurdere eget avvik mot andre som har samme målesystem. Relative avvik er presentert som "ukorrigerte" (fylte kvadrater) og "korrigerte" (åpne kvadrater) avvik. I plottene er også vist ekspandert usikkerhet ($k=2$) for targetverdi (stiplede blå linjer) og kvalitetsmål (hele røde linjer). Ikke alle laboratoriene har målt det anbefalte antall replikater på 10, og noen har heller ikke målt bruksstandard parallelt, det siste vil fremgå av Figur 1 og 2 ved at det ikke finnes et åpent kvadrat for disse laboratoriene.

Selv om antallet laboratorier i hver gruppe er lite og analysen kan ha skjedd med opptil 6 måneders mellomrom, kan man likevel for enkelte målesystemer og komponenter trekke noen klare konklusjoner.

For alle målesystemene har man rettlinjede standardkurver unntatt for Vitros (og for TIBC dersom denne er målt som transferrin). Man kan derfor ikke vente at en proporsjonal korrigering skal fungere like godt for Vitros som for de andre målesystemene. Det er da heller ikke mange av Vitros-brukerne som har målt bruksstandard sammen med X.

Man ville forvente at spredningen av korrigerte avvik ville være mindre enn for ukorrigerte avvik fordi

(Fortsætter side 20)



Figur 1: Kalsium: Ukorrigerte (fylte kvadrater, svarte: Island og Norge, blå: Danmark, røde: Roche og Vitros referanselaboratorium) og korrigerte (åpne kvadrater) avvik fra targetverdi for NFKK Reference Serum X (3-10 replikater). Blå linjer representerer targetverdi for X med ekspandert usikkerhet (95% - stiplede linjer). Røde linjer representerer kvalitetsmål som $0.375 \cdot CV_b$ hvor CV_b er total biologisk variasjon angitt som variasjonskoeffisient. Plottet viser betydelige avvik i riktighet for flere målesystemer, men også stor variasjon mellom laboratorier innen samme målesystem. Generelt er nok presisjonen for analysen et problem til tross for at utmerkede metoder finnes tilgjengelige på markedet.

(Fortsat fra side 19)

mellom-serie variasjonen i prinsippet er tilnærmet eliminert.

Resultatet av en slik vurdering er vist i Figur 3 hvor spredningen av middelverdier er angitt før og etter korrigering for de ulike hovedgrupper av instrumenter. Figuren viser tydelig at korrigeringen har den forventede virkning til tross for at man introduserer en ekstra usikkerhetskomponent ved korrigering.

Konklusjon

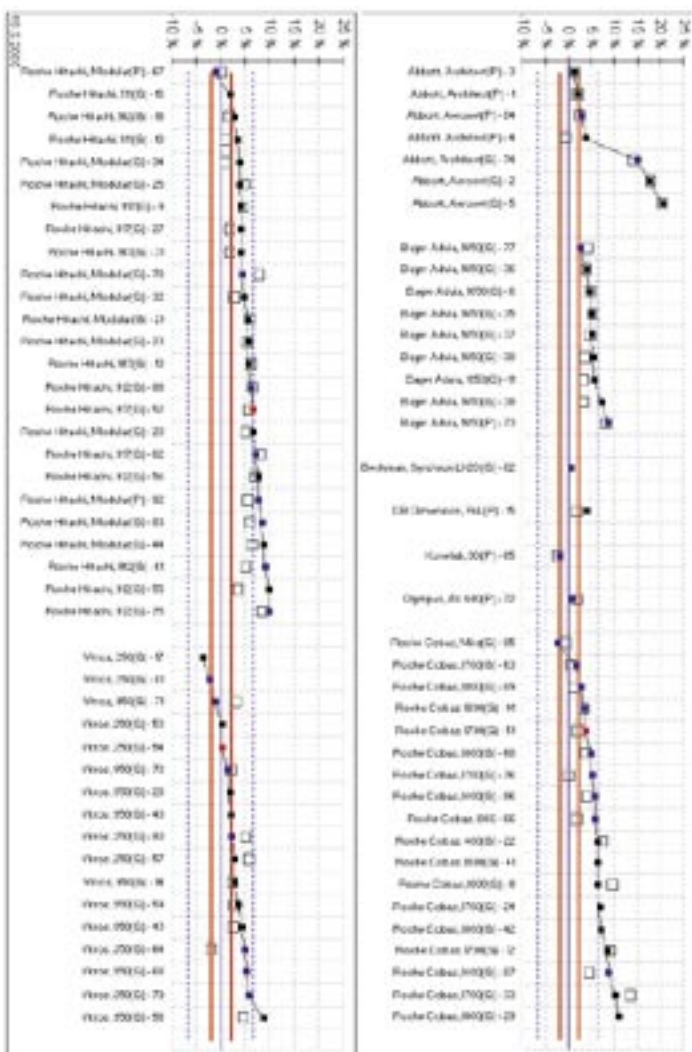
Fordi materialets kommutabilitet, sporbarhet, for-

sendelse, oppsett for måling og beregninger for vurdering er så optimale som vel mulig i denne undersøkelsen, er det grunn til å legge stor vekt på de resultater som fremkommer. Den eneste ulempen er at konsentrasjonene for enkelte komponenter i X er for lav til at man kan trekke konklusjoner om avvik på andre og viktigere nivåer, som for eksempel ved referansegrenser og beslutningsgrenser (gjelder spesielt flere enzymer og bilirubin).

Det er funnet flere avvik som bør bekymre i første rekke laboratoriene og brukerne av laboratoriesvarene, men også produsentene av målesystemene:

- Mest bemerkelsesverdig er avviket som ble funnet for Abbott Architect / Aeroset for magnesium, ca +20%! Resultatet er rapportert sentralt til Abbott, og midlertidig korreksjonsfaktor anbefalt av Abbott Norge AS benyttes nå i Norge.
- Det er også verdt å legge merke til Roche Hitachi/Modular's avvik for kalsium på gjennomsnittlig +2-3%, som er betydningsfullt for denne komponenten. Roche benytter atomabsorpsjon som referansemetode mens X er sporbar til IDMS. Roche angir nå, som

(Fortsætter side 24)



Figur 2: Albumin: Ukorrigerte (fylte kvadrater, svarte: Island og Norge, blå: Danmark, røde Roche og Vitros referanselaboratorium) og korrigerte (åpne kvadrater) avvik fra targetverdi for NFKK Reference Serum X (3-10 replikater). Blå linjer representerer targetverdi for X med ekspandert usikkerhet (95% - stiplede linjer). Røde linjer representerer kvalitetsmål som 0.375-CVb hvor CVb er total biologisk variasjon angitt som variasjonskoeffisient. Generelt ligger alle målesystemene i gjennomsnitt for høyt. Selv om måleusikkerheten er stor for targetverdien for X, er denne sporbar til referansemetode (RID med referansematerialet CRM 470) gjennom to uavhengige undersøkelser (DGKC 1997 og DGKC 2002) med verdien 41.5 g/L i begge tilfeller.

UNIFIED WORKCELL

Manage Laboratory Integration From A New Point Of View.

Beckman Coulter brings the future into focus with UniCel®, a crystal-clear concept of a more productive laboratory. Visualize *unification* across all major diagnostic testing disciplines. Multi-platform standardization. Connection to automation with future systems. Workstation consolidation. Consistent, intuitive user



and Dxl carry large onboard capacity and require minimal maintenance. Plus, UniCel chemistry systems offer innovative capabilities like closed-tube

sampling. And, the UniCel Dxl delivers the highest available throughput of any immunoassay system. Together, these next-generation solutions can transform your laboratory today.



UniCel DxC 600

interfaces to enhance training. And scalability

to accommodate wide-ranging throughput volumes.

The first key members of the UniCel family –

DxC 600 and 800 chemistry analyzers and the Dxl 800 immunoassay analyzer – are here now to make this vision a reality. Both the UniCel DxC



UniCel Dxl 800

Bottom line, if you're looking to improve lab productivity, efficiency and quality, turn to Beckman Coulter for the right perspective. With UniCel, you'll have every angle covered. For more information, visit us at beckmancoulter.com/unicel or contact your local representative.



SIMPLIFY • AUTOMATE • INNOVATE



**When it has to be right
the first time, every time.
That's cobas!**



Diagnostics

The cobas logo features the word 'cobas' in a bold, black, sans-serif font. The letter 'o' is replaced by a green circle with a white outline, and a white circle is positioned to its left, creating a stylized 'co'.

Life needs answers



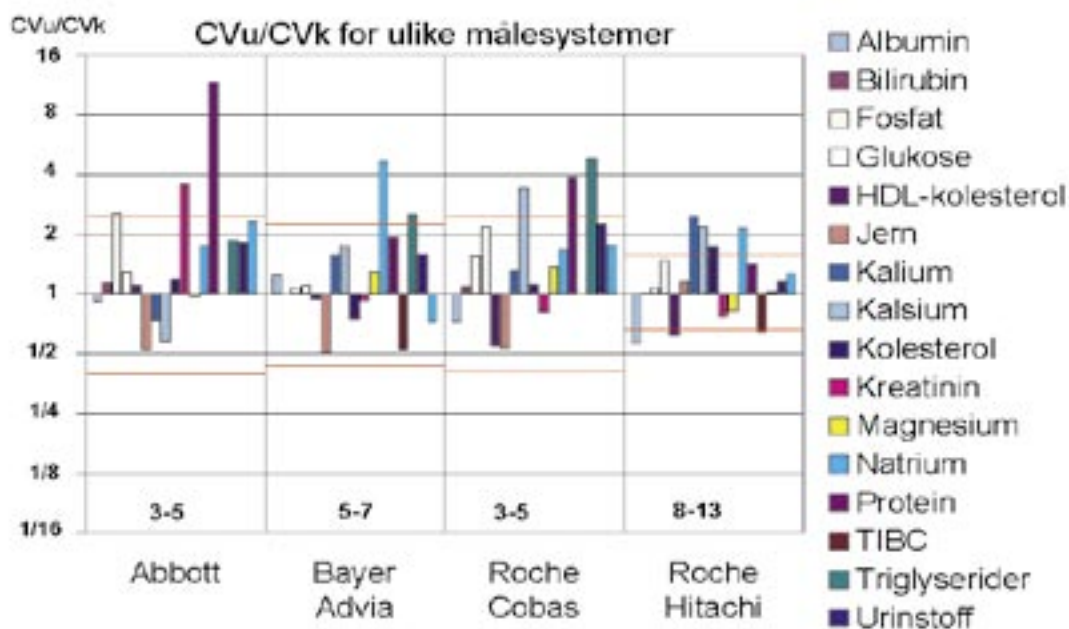
Roche Diagnostics
Scandinavia AB
SE-161 26 Bromma
tel: +46 8 404 88 00

Roche Diagnostics A/S
Industriholmen 59
DK-2650 Hvidovre
tel: +45 3639 9952

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

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

(Fortsat fra side 20)



Figur 3: Forholdet mellom variasjonen av ukorrigerede (CVu) og korrigerede (CVk) middelværdier av X for hvert målesystem (bare norske resultater). De røde horisontale linjer angir et 95% konfidensintervall for forholdet. Ordinatskalaen er logaritmisk for at verdier over og under 1 visuelt skal være sammenlignbare. Det er generelt en tydelig lavere variasjon for korrigerede verdier enn for ukorrigerede.

et supplement, også "kalibrator"-verdier målt med IDMS.

- Albuminresultatene ligger generelt høyt. X er sporbar til referansemetoden RID med målestANDARD CRM 470. Usikkerheten i targetverdien er relativt stor, men likevel er det grunn til å anta at målesystemene gir for høye verdier (unntatt Vitros). Det er verdt å merke seg at overført verdi for X i to uavhengige undersøkelser (overført verdi i NORIP fra CAL med referansemetodeverdi fra DGKC fra 1997 og overført verdi i den nordiske riktighetsstudien fra IMEP 17 Material 1 med referansemetodeverdi fra DGKC i 2002) gir identiske targetverdier for X, nemlig 41.5 g/L.
- For jern ligger både Abbott- og Bayer-systemene ca 15% for lavt, hvilket er unødvendig selv om kvalitetsmålet for denne komponenten ikke er strengt pga høy biologisk variasjon.
- For natrium er det påfallende hvor stor effekt

korrigeringen har på variasjonen innen en gruppe – standard avvik for laboratorienes middelværdier blir halvert etter korrigering for både Roche Hitachi og Bayer-instrumentene.

- For kreatinin er det naturlig at Jaffé-metodene på grunn av interferenser gir for høye målresultater, spesielt gjelder dette der kalibratoren har en høy kreatininverdi, for eksempel Bayer og Roche-instrumentene. Abbotts kalibrator er en normalverdi hvilket gir lite avvik for X, men desto større avvik ved høyere verdier. Forsøk viser at den kompenserte Jaffé-metoden til Roche gir riktige resultater. For andre Jaffé-metoder kan viktig informasjon hentes fra EQUALIS' hjemmeside, om EQUALIS's kreatininfrie serum. Dette kan benyttes for å finne hvilken korreksjon som er nødvendig for å oppnå referansemetodenivå [7]. De enzymatiske metodene og korrigeret Vitros-metode (iflg. Ortho: ny = gammel*1.02 - 8.1 [umol/L])

viser god riktighet for kreatinin. Det er tydelig at de fleste Vitros-brukere enda ikke har tatt i bruk korreksjonen for å gi overensstemmelse med referansemåtenivå.

- For urea viser Bayer 1650 ca 7 % for høye svar mens Roche Hitachi ligger ca 5% for høyt.
- For enzymene er som nevnt targetverdiene for X lave, og kvalitetsmålene er vide, slik at det er lite å kommentere for disse.
- For de to komponentene (av ikke-enzymene) HDL kolesterol og TIBC hvor targetverdiene for X ikke er sporbare til referansemåtenivå, er det ubetydelige avvik for alle målesystemer.

Det er heldigvis vist stor interesse for resultatene av denne undersøkelsen fra flere av de store produsentene, for eksempel Roche, Ortho og Abbott, og viktige tiltak er allerede satt i verk for å verifisere funnene og eventuelt rette opp påviste feil.

Selv om tydelige (statistisk signifikante) og betydelige (viktige) gjennomsnittlige avvik er funnet, kan man spørre hva som er årsaken til at spredningen innen samme målesystem for mange komponenters vedkommende er så stor som den er. Det er ikke sikkert at alle laboratoriene har fulgt de prosedyrer som er anbefalt – for eksempel ble det oppfordret til at man skulle sende inn originaldata fra instrumentene mens det er tydelig at dette for eksempel ikke er gjort for noen enzymer for Vitros. Man vet heller ikke om materialene er behandlet som foreskrevet, for eksempel om X og bruksstandard er målt i samme serie (og ikke to ulike serier). Noen har kanskje målt alle 25 komponenter i samme serie hvilket kan ha betydning for resultatet (f.eks natrium). Variasjonen kan også være et uttrykk for målesystemets robusthet, dvs hvor godt produsent av instrument og reagens klarer å holde

en jevn kvalitet.

Litteratur

1. Mortensen PM, Rustad P, Simonsson P. NFKK Reference Serum X. Klinisk Biokemi i Norden, no 4, 2003.
2. Henriksen GM, Pedersen MM, Nørgaard I, Blom M, Blou L, Blaabjerg O, Uldall A. Minimally processed fresh frozen human reference sera: preparation, testing, and application to international external quality assurance. Scand J Clin Lab Invest 2004; 64; p293-308
3. NORIP traceability: <http://www.furst.no/norip/cal.htm>
4. Regneark: http://www.furst.no/norip/X/x_spreadsheet.xls
5. Vurdering av analysekvalitet i forbindelse med innføring av NORIP referanseintervall: <http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=39967&subid=0>.
6. <http://www.furst.no/norip/X/nor.htm>
7. Sertifikat for kreatininritt serum: <http://www.equalis.se/NORIP/Certifikat%20Kreatininritt%20serum%201.pdf>

Modulab AV - A User-Customizable, High-Throughput Autoverification System for Clinical Laboratory Test Results

Janne Suvisaari, Solveig Linko, Aija Helin, Kari Pulkki, and Martti Syrjälä
HUSLAB, Helsinki University Central Hospital Laboratory, Helsinki, Finland
E-post: janne.suvisaari@hus.fi



Abstract

Manual verification of laboratory test results is labour-intensive and error-prone and some form of computerized result autoverification is generally considered necessary to speed up the total process and raise the quality of test results.

In this case study we describe our autoverification software, Modulab AV developed in cooperation with Mylab Corp., Finland, with an emphasis on the user-customizable verification rules. We also compare the times required to verify results manually and by autoverification. Autoverification has been used in the clinical chemistry, haematology and coagulation analyzers attached to the automation line of our core laboratory since 2000. Eighty-six per cent of the results of these analyzers are currently released without human intervention. The autoverified results are reported faster than the manually verified ones. The median verification times for autoverified and manually verified results were 0 and 8 minutes, respectively. As a consequence of the highly skewed distribution of manual verification times, the difference is much more pronounced for higher percentiles. The 95th percentile for autoverified results was only 1 minute while it was 30 minutes for manually verified results. Use of autoverification has contributed to the high throughput we have attained, but this is due less to faster verification times and more to the fact that autoverification frees laboratory technicians to other laboratory activities. A high degree of user-customizability is a very desirable quality for an autoverification system, because it makes it easy to design and develop verification rules by a stepwise empirical process without intervention of the system provider.

Introduction

Considerable development in laboratory automation and total quality management thinking has chal-

lenged clinical laboratories during the last decades. Regardless of the extent of laboratory automation, error sources in laboratory work are many and may occur in any phase of the laboratory process (1). Human errors are arguably the most common, but all errors may be critical (2, 3). Today, much target-oriented attention is continuously put on patient safety and error prevention in different hospital settings (4, 5, 6). As total patient safety is concerned, these issues are unavoidably also related to laboratory organizations as the sources of laboratory test results. For this reason, quality management tools should be extensively used, and not only those related to technical aspects. This approach was introduced in the expanded model of the laboratory process (7) broadened from the brain-to-brain-loop of Lundberg (8) in the context of autoverification (AV) software. The primary objective of AV is to prevent results with laboratory errors, or at least those with gross blunders, from passing to the clinician.

The number of available AV tools varies for different laboratory disciplines and different analytical phases. Reference values together with the LIS (laboratory information system) have traditionally been used to check the plausibility of a patient's result. However, relatively few commercially available AV software systems have been available during the last decades. In the eighties, the French ER-EMS Company launched VALAB (9), a rule-based AV software system with more than 20000 rules that runs on a personal computer. The Dutch LabRespond AV system is designed to function on total quality management verification levels, such as administrative, technical, sample, patient, and clinical verification (10). The Australian LabWizard expert developed by Pacific Knowledge Systems generates result interpretation together with a report to facilitate decision making of clinical pathologists (11).

(Fortsætter side 28)

OLYMPUS

There is now an alternative



Olympus Diagnostica is now well established in all Nordic countries with sales, service and support and with a successful number of new placements already during the first year. Olympus is therefore proud to present its high quality, reliable, open and cost effective solutions for clinical chemistry and lab automation to the Nordic Market.

Olympus offers the Clinical Chemistry Systems family, the **AU series (AU400. 640. 2700 and 5400)** with different sized analyzers all based on same technology, complete reagent platforms and software fitting to every laboratory small, medium or very large.

In lab automation the successful pre- and post analytical system, the **OLA2500** is meeting all the laboratory's need for automating and improving the sample flow process.

Olympus will also soon come with the routine immunoassay system **AU3000i** and the **AU Connector** to combine serum work for immunology and clinical chemistry by intelligent and optimized sample sorting.

www.olympus-diagnostica.com

Olympus Denmark: Tel: +45 44 73 48 00
Olympus Finland: Tel: + 358 9 8254 680

Olympus Norway: Tel: + 47 23 00 50 50
Olympus Sweden: Tel: +46 8 73 53 400

(Fortsat fra side 26)

The core laboratory of Helsinki University Central Hospital, HUSLAB, has undergone a process of extensive automation of the whole analytical process in order to adapt to an ever-increasing test volume. It became evident early in the automation process that the verification of laboratory test results in the traditional way, by requiring each result to be checked by a laboratory technician before reporting it, would slow down the whole process and would entail an increased risk of reporting erroneous results.

Hence, we realised that an AV system would be essential for us. Despite of the availability of commercial AV systems we found that to satisfy our requirements and to guarantee compatibility with our LIS, the best alternative would be to develop our own AV system in cooperation with the provider of our LIS, Mylab Corporation, Finland.

The result of our joint project was the Modulab AV system that is part of Multilab, that is our LIS and also the most widely used LIS in Finland. The Modulab AV system combines high-throughput and reliability with the capability to use complex rules freely defined by the user for each test and for each analyzer. Since 2000 Modulab AV has allowed us to routinely retain a high quality of test results while achieving a shorter turnaround time (TAT).

Materials and Methods

In this context we define *manual verification* of laboratory test results as verification done by a person, usually a laboratory technician. In our laboratory, manual verification involves reviewing the results on a computer screen and comparing them to experience-based limits and the previous results of the same test for the same patient.

We define *autoverification* (also called autovalidation) as a process in which patient test results are checked and reported by a computer program without human intervention using a set of rules, the current and other test results, internal quality control results and analyzer flags.

The autoverification system Modulab AV is part of our laboratory information system (Multilab) and it has been developed as a cooperative project between our laboratory and Mylab Corp. (Tampere, Finland), the company that produces Multilab. The

system is highly customizable by the user, because the rule sets that determine which results are autoverified can be written by the user using a set of simple modular rules most of which are parameterised and which can be combined in an almost unlimited way to produce both simple and complex rule sets. The autoverification system consists of the autoverification program and of files where the rule sets are defined, files where the intermediary and final results are stored, and log files where the entire autoverification process is documented.

When laboratory test results are handled by the Modulab AV system, most results pass from the analyzers to the clinicians who requested the tests without any human intervention. The results that are rejected by the autoverification system are presented on screen to the laboratory technicians who operate the analyzers and these results can be handled by manual verification or rejection followed by appropriate action, for example by checking what is wrong with the process or the sample and repeating the analysis when the problem has been corrected.

In addition to the accepted and rejected result groups some results can also be collected into separate result groups that are handled in a special way, for example results that need a written statement of a human expert, or results of assays that were done for non-clinical purposes such as development projects.

In more detail, the autoverification process proceeds as follows: The interface program that connects the analyzer to the laboratory information system stores the analyzer's results in an autoverification buffer file. The autoverification program retrieves the results from the buffer and checks them according to the rule set that has been defined for the analyzer and for the assay.

The rule set consists of one or more chains of individual rules. Table 1 shows examples of the individual rules, or "rule modules", currently available in the Modulab AV system and Table 2 shows the rule sets we have defined for five common clinical chemistry tests. The syntax of the rule language is such that rule chains are enclosed in square brackets and when a chain consists of more than one rule, individual rules are separated by semicolons. The arguments (parameters) of rules are enclosed in parentheses and separated by commas.

Rule module	Description
Analyzer-specific flags	This rule rejects the result if the analyzer has flagged the result with any of the flags listed as parameters of this rule. If the rule is used without parameters any flag rejects the result.
Bull's algorithm	This rule calculates a moving average of the results according to the formula known as Bull's algorithm and parameters given in a separate file. The rule is activated if the result is outside the limits specified in the file.
Delta check	This rule calculates the difference (or relative difference) which can be calculated in a variety of ways of the current and previous result. It can also be used as a rate check to calculate the rate of change between the current and previous result. The parameters of this rule are the greatest allowed decrease and/or increase between the previous and the current result, the calculation method and a time limit. The calculation method can be the absolute difference, the difference as a percentage of the previous result, the difference as a percentage of the current result, the difference as a percentage of the average of the current and previous result or any of the mentioned differences divided by the number of days elapsed between the current and previous results. The time limit is used to forbid the application of this rule when too many days have elapsed between the current and previous result.
Previous result exists?	This rule rejects the result if a previous result of the same assay for the same patient exists within the time span specified as the parameter of this rule.
Patient's sex	This rule rejects the result if the patient's sex is the same as the parameter of this rule (male, female or unknown).
Result group for rejected results	This rule is used in combination with other rules to direct the rejected results into a separate result group.
Result group for accepted results	This rule is used in combination with other rules to direct the accepted results into a separate result group.

Table 1. Examples of currently available rule modules (names and descriptions translated from Finnish)

Laboratory test	AV rule set
Plasma creatinine concentration	[Ward(MEILLAB); Result group for rejected results(5)] [Delta check(20,15,PREVIOUSRATE%,14);Previous result exists?(14)] [Limits(10,80);Clinic(L)] [Limits(40,500);Clinic is not(L);Delta check(5,5,ABSOLUTE,90)] [Check quality control samples] [Analyzer-specific flags] [Reject other results]
Plasma C-Reactive protein concentration	[Ward(MEILLAB); Result group for rejected results(5)] [Limits(4.9,274)] [Delta check(60,-,ABSOLUTE,7); Previous result exists?(7);Limits(10,-)] [Patient's name(TESTI,-,5)] [Check quality control samples] [Analyzer-specific flags] [Reject other results]
Plasma potassium concentration	[Ward(MEILLAB); Result group for rejected results(5)] [Limits(3.2,5.5);Delta check(15,15,PREVIOUSRATE%,14)] [Check quality control samples] [Analyzer-specific flags] [Reject other results]
Plasma sodium concentration	[Ward(MEILLAB); Result group for rejected results(5)] [Delta check(30,35,PREVIOUSRATE%,14);Previous result exists?(14)] [Limits(125,155)] [Check quality control samples] [Analyzer-specific flags] [Reject other results]
Plasma alanine aminotransferase activity	[Ward(MEILLAB); Result group for rejected results(5)] [Delta check (20,60,PREVIOUSRATE%,21);Previous result exists?(21)] [Limits(5,500)] [Check quality control samples] [Analyzer-specific flags] [Reject other results]

Table 2. Examples of rule sets for the most common laboratory tests of the Hitachi Modular analyzer selected for this study (rule names translated from Finnish).

(Fortsætter side 30)

(Fortsat fra side 29)

The basic logic of the checking process is that a result is accepted by default but it will be rejected if any one of the rule chains rejects the result by returning the logical value true (which in this context means "do reject"). Hence, the rule chains are connected by a disjunctive relationship. Each rule chain consists of one or more individual rules, which in contrast to the relationship between rule chains, are connected in a conjunctive relationship, meaning that for the rule chain to reject a result all the rules of that chain have to reject it. Hence, a result will be rejected in those cases where all rules in at least one rule chain reject the result. The logical framework of the autoverification system makes it possible to handle independent reasons for rejecting a result as well as reasons that depend on a particular condition such as the patient being from a particular ward or clinic. For example, a delta check with different parameters can be defined for patients of one ward and another for patients of all other wards. In the same way, different rules can be defined to for patients of different sex and/or age groups, for patients having abnormal results of other assays, and even for individual patients. For practical reasons, there is an exception inconsistent with the logic of the autoverification system: results of assays for which there are no rules at all are rejected by default and always manually verified.

Some autoverification rules can affect also the results of other assays made from the same sample. In addition of accepting or rejecting results the autoverification rules can have a variety of side effects useful for other purposes. It was already mentioned that they can be used to collect certain results into special result groups. They can also be used to append comments to the results. These comments or messages can be directed only to the laboratory staff or also to the requester of the assay. The autoverification rules are also used to connect the autoverification system with the program that handles traditional quality control based on control samples and Bull's algorithm (a running average of patient's results). Thus, results can also be rejected by the autoverification system when there is a problem detected by the quality control program.

Any time, autoverification can be turned on or off at will by the operators of the analyzers. The

autoverification rule sets can be changed by our staff (independently of Mylab Oy, the manufacturer of the autoverification system) and there are no restrictions on when or how often they can be changed - they can even be changed "on the fly" while the results are being autoverified.

A detailed history of the autoverification of all individual results is written to a log file accessible to the users. The information in the log file is invaluable for checking the workings of autoverification rules and detecting the causes of problems as well as providing information for further development of the rule sets and for scientific purposes.

For this study we collected the results of one of our Roche/Hitachi ModularTM analyzers during a period of four weeks (from October to November 2004).

The most common laboratory tests of the selected analyzer were plasma creatinine concentration, plasma C-reactive protein concentration (CRP), plasma potassium concentration, plasma sodium concentration, plasma alanine aminotransferase activity (ALAT, ALT, GPT glutamic-pyruvic transaminase) and alkaline phosphatase activity (AFOS, ALP). The autoverification rule sets of these tests are shown on Table 2.

For each result, we collected the time when the LIS received the result of the assay from the analyzer as well as the time when the result was made available to the person who requested the test. We use the term verification TAT to describe the difference between these times. This is the time when the result is ready but waiting for the autoverification program or a laboratory technician to check it. As such it is the exact measure of the effect of autoverification on laboratory TAT.

Results

During the four weeks of this study, the Hitachi Modular analyzer produced a total of 87793 results, out of which 86% were autoverified. For the ten most common assays, there were only small differences in the autoverification percentages that ranged from 81 to 89%. The number of results and autoverification percentage of these assays are shown on Table 3.

When autoverification percentages were compared between different days of the week, a somewhat higher degree of variation was detected: the percen-

tages ranged from 70 to 88%. The lowest percentages were attained during the weekends (Saturday and Sunday 70%) and the highest percentages from Mondays to Thursdays (86 - 88%), Fridays having an intermediate percentage of 83%. This is in perfect agreement with the variation in numbers of samples per day. During the study period, there were about 17000 results per day from Mondays to Thursdays, 13733 on Fridays but only 1129 on Saturdays and only 2734 on Sundays. There was more variation in autoverification percentages between different hours of the working day, ranging from 72 to 92%. The highest values were attained in the middle of the day and the lowest early in the morning and late in the afternoon.

Laboratory test	Number of results	Percentage of autoverified results
Plasma creatinine concentration	13645	86
Plasma C-reactive protein concentration	11424	89
Plasma potassium concentration	10506	87
Plasma sodium concentration	10190	88
Plasma alanine aminotransferase activity	8761	86
Plasma Aspartate aminotransferase activity	3939	84
Plasma alkaline phosphatase activity	4987	81
Plasma triglyceride concentration	5172	86
Plasma cholesterol concentration	4990	87
Plasma high-density lipoprotein cholesterol concentration	4924	88

Table 3. Numbers of results and autoverification percentages for the ten most common laboratory tests of the selected Hitachi Modular analyzer during the four week study period

For autoverified results of the Hitachi Modular analyzer, the 5th, 50th and 95th percentiles of the verification TAT were 0, 0 and 1 minute, respectively. (The zero values and lack of decimals are due to the fact that we can only measure the verification TAT in minutes, not seconds.) For manually verified results the 5th, 50th and 95th percentiles of the verification TAT were 1, 8 and 30 minutes, respectively.

When verification TATs were analyzed separately for each day of the week, there was very little variation for autoverified results, the 5th and 50th percentiles being the same as for the whole study period and the 95th percentiles ranging from 1 to 2 minutes. For manually verified results, there was somewhat more variation between days of the week, the 50th percentiles ranging from 3 to 7 and the 95th percentiles ranging from 20 to 22 minutes.

When verification TATs were analyzed separately for times of the workday, there was again very little variation for autoverified results, the 5th and 50th percentiles being the same as for the whole study period and the 95th percentiles ranging from 1 to 3 minutes. For manually verified results, there was clear variation in the 50th percentiles that ranged from 4 to 12 minutes and the 95th percentiles that ranged from 16 to 37 minutes.

Discussion

According to our strategy the principal goal of our laboratory is to produce reliable results in a timely manner for fit-for-purpose laboratory tests keeping processes simple.

This study shows that autoverification contributes to these goals. Autoverification speeds up turnaround times, especially by eliminating the particularly long verification times that can occur from time to time with manual verification. It clearly also makes the process of reporting laboratory results simpler.

Although it was not something that could be shown in this study, in our opinion autoverification also contributes by making results more reliable. In addition to simulating the way in which results are manually verified, the autoverification program can verify results by processes that would be tedious

(Fortsætter side 32)

(Fortsat fra side 31)

and utterly time-consuming if done manually, and the autoverification program works consistently handling all results in the same way. In contrast, the quality and speed of manual verification varies from person to person and from time to time.

We started with autoverification percentages ranging between 50 and 60% and have achieved an autoverification percentage of 86%. In our opinion, it can still be increased without sacrificing the reliability of the test results. We are constantly monitoring the autoverification process and modifying the rule sets when we notice that some unacceptable results have been released as well as when we notice that perfectly acceptable results are being rejected. Continuously adjusting and modifying the autoverification rule sets is easy because the rule sets are completely user-customizable and can even be edited on the fly without interfering with production.

References

- 1 Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem.* 2002; 48: 691-698
- 2 Proceedings of the 1996 Clinical Chemistry Forum "Quality for Tomorrow." *Clin Chem.* 1997; 43:864-912.
- 3 Linda T. Kohn, Janet M. Corrigan, and Molla S. Donaldson, Editors; Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *To Err Is Human: Building a Safer Health System* (2000). ISBN 0-309-06837-1
- 4 2005 Joint Commission National Patient Safety Goals: Practical strategies and helpful solutions for meeting these goals. *Patient Safety. Joint Commission Resources*, 2004; Vol.4; 9: 1-15.
- 5 Krouwer JS. An improved failure mode effects analysis for hospitals. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; Vol 128: 663-667.
- 6 Boone DJ. Assessing Laboratory Employee Competence. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 190-191.
- 7 Goldschmidt HMJ. A review of autoverification software in laboratory medicine. *Accred Qual Assur.* 2002; 7: 431-440.

- 8 Lundberg GC. Acting on significant laboratory results. *J Amer Med Assoc.* 1981; 245(17):1762-3.
- 9 Valdiguie PM, Rogari E, Corberand JX, Boneu B. The performance of the knowledge-based system VALAB revisited: an evaluation after five years. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34(4): 371-376
- 10 Oosterhuis WP, Ulenkate HJLM, Goldschmidt HMJ. Evaluation of LabRespond, a new automated verification system for clinical laboratory test results. *Clin Chem* 2000;46:1811-1817.
- 11 Southwick K. Expert systems a feast for learner laboratories. *CAP Today.* 2002; (1): 1-6.

»My biggest POCT challenge?
I want a blood gas analyzer
that I don't waste my time
worrying about.«



ABL800 FLEX

Every hospital's testing needs are unique. That is why Radiometer offers the most flexible blood gas testing solutions in the industry. We understand that you demand more than just an analyzer. You demand a comprehensive testing solution that gives you the freedom to focus on patient care.

The **ABL800 FLEX** is a testing solution that includes Radiometer's most advanced blood gas analyzer along with our FLEXCARE customer care program and FLEXPAC accessories package.

The **ABL800 FLEX** helps you improve efficiency in the sample measurement process – you only have few manual steps to go through in order to obtain and process your tests results. This ensures optimal quality, secure and easily available data, correct billing and more time for patient care.

For further information please contact us



Denmark
Radiometer Danmark A/S
Åkandevvej 21
DK-2800 Brønshøj
Tel: +45 38 27 28 29
Fax: +45 38 27 27 12
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

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

Finland
Triolab Oy
Lemminkäisenkatu 20
FIN-20520 TURKU
Tel: +358 201 226 600
Fax: +358 201 226 601
www.triolab.fi

Hemochron® Jr. Signature Whole Blood Microcoagulation Systems



Summary of an evaluation organised by SKUP Report SKUP/2004/33

Esther Jensen, SKUP Esther.Jensen@ouh.fyns-amt.dk

Analytical quality					
	Type of sample	N	CV % (within) (95 % CI)	Bias (%) At 3 or 2 levels	Total Error, fulfilment of goal
Quality goals (SKUP)			≤ 5		> 95% < ±20% deviation
Quality goals (Denmark1)			≤ 5	≤ ± 6%	
Hospital laboratory	Venous	100	8.5 (7.4 - 9.8)	1.5, -2.2, -10.2	84.0 %
	Capillary	46	7.9 (6.5 - 9.9)	1.5, -14.5	73.9 %
Primary care	Venous	40	7.4 (6.1 - 9.4)		
		39	7.7 (6.3 - 9.8)		
	Capillary	40	9.1 (7.5 - 11.7)		

The Norwegian supplier Medimport AS ordered a SKUP evaluation of the Hemochron® Jr. Signature Whole Blood Microcoagulation Systems (Hemochron) manufactured by ITC US. Hemochron is intended for measurement of Prothrombin Time (PT) in the primary health care. The PT analysis is used for monitoring of patients in vitamin K antagonist treatment to prevent thrombosis.

The measurement principle of the Hemochron instrument is whole blood clot time measured after optical detection of the change in movement of the mixture in the cuvette. The clotting time is

defined as the time from the mixing of blood and reagents until the blood movements of the mixture decreases below a predetermined rate. The system is based on the Quick method for Prothrombin Time (PT), (factor II, V, VII, X and fibrinogen). From the whole blood measurement the equivalent plasma PT is calculated based on regression analyses performed across multiple centres. The result is given in the scale INR (International Normalised Ratio). The International Sensitivity Index (ISI) is approximately 1.0. A high number in the INR-result reflects

(Fortsætter side 34)

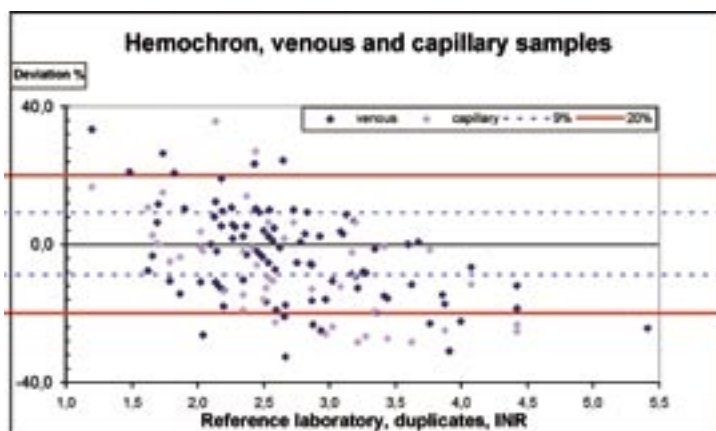


Figure 1. Total Error. Hemochron
The diagram shows the deviations of the Hemochron results with venous and capillary samples. X-axis = mean of reference method duplicate results and Y-axis = ((first Hemochron result- mean of reference method, duplicate results)/ mean of reference method, duplicate results) x 100. Acceptance limits for Hemochron is ± 20 %. 95 % of the results should be within the acceptance limits. It is considered as acceptable that 1 % of the results deviate > ± 25 % from the reference laboratory. Acceptance limits for the hospital laboratory is ± 9 %. 95 % of the results should be within the acceptance limits.

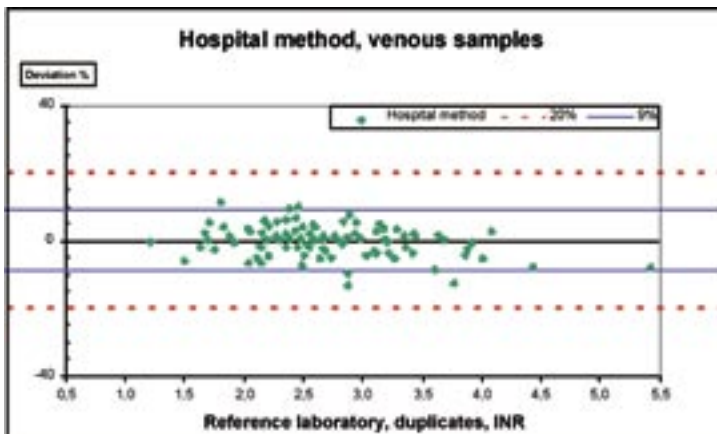


Figure 2. Total Error. Routine method in the hospital laboratory. This figure can be explained as figure 1, but this is the results of the samples with the hospital laboratory method. The hospital laboratory fulfills the goals.

(Fortsat fra side 29)

a high anticoagulation effect. Both capillary and venous blood samples can be measured, but with two different kinds of cuvettes.

Results. The analytical quality and the user friendliness are regarded equally important.

The results with Hemochron using venous samples and capillary samples under optimal conditions in a hospital laboratory and in two general practices are seen in the table. Total Error are visualised for the Hemochron method and a hospital method in figure 1 and 2 respectively.

User friendliness evaluated with venous samples: The ratings of the 'Information in Manual', 'Time factors' and 'Operation' were all 'satisfactory' both in the hospital laboratory and in the primary care while 'Quality control' was not 'satisfactory'. The results of the 'low therapeutic value, INR 1,6' control had a CV of 11.8 %. This means, that it cannot be recommend as a tool for control or troubleshooting. The 'high therapeutic value, INR 4,6' control had a CV of 6.0 %, which is also too high.

Conclusion Hemochron does not fulfil the quality goals set up by SKUP (or the Danish 'Laboratorieudvalget') for analytical imprecision (CV_{within}) and total error in this evaluation, neither with venous nor with capillary samples. The within-series imprecision was $> 5 \%$ for both venous and

capillary samples. The Total Error was $< 20 \%$ for only 84 % of the results with venous samples. The user friendliness of 'Manual', 'Time factors' and 'Operation' for venous samples were regarded as satisfactory, while 'Quality control' was not.

The complete Hemochron evaluation report inclusive comments from the manufacturer ITC is available at www.SKUP.nu or www.SKUP.dk

References

- 1 Laboratorieudvalget under "Faglig Udvalg vedr. Almen Praksis". Kvalitetskrav og kvalitetsvurderingssystem for hyppigt udførte klinisk biokemiske og klinisk mikrobiologiske analyser i almen praksis. November 2003.



Igelkott. Foto: Henrik Alfthan.

Doktorgrader

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

Urinary orosomuroid excretion in patients with diabetes. Results from cohort studies, pathophysiological investigations and assay validation.

Merete Skovdal Christiansen, *Klinisk biokemisk afdeling, Amager Hospital.*

E-post: skovdal@dadlnet.dk



Ph.d.-afhandlingen udgår fra Klinisk biokemisk afdeling på Amager Hospital. Afhandlingen er baseret på 5 arbejder omhandlende urin-orosomuroid udskillelse som mulig risikomarkør for kardiovaskulære komplikationer hos patienter med Type 2 diabetes samt en metodevalidering.

Baggrunden for projektet er den stigende forekomst af Type 2 diabetes globalt. Patienter med Type 2 diabetes har øget mortalitet sammenlignet med baggrundsbefolkningen, primært forårsaget af øget kardiovaskulær mortalitet. Gennem de sidste mere end 20 år har undersøgelser vist, at urin-albumin-udskillelse er en risiko markør for morbiditet og mortalitet hos patienter med Type 2 diabetes. Sammenhængen mellem øget urin-albumin-udskillelse og kardiovaskulær mortalitet skyldes muligvis endotel dysfunktion.

Siden 1995 har vi systematisk målt albumin og orosomuroid-udskillelse i urinen hos alle patienter i diabetes ambulatoriet på Amager Hospital.

Orosomuroid er en akut-fase reaktant, idet serum-koncentrationen af orosomuroid stiger ved inflammatoriske tilstande og efter vævsskade. Orosomuroid er en fremtrædende del af den reversible proteinuri, der forekommer ved inflammation, akut koronar-syndrom og ved fysiologisk proteinuri efter kraftig fysisk anstrengelse.

Ved 5-års opfølgning af en kohorte på 430 patienter med Type 2 diabetes fandt vi, at urin-orosomuroid-udskillelshastighed (UOER) prædikterer

kardiovaskulær mortalitet uafhængigt af klassiske risikomarkører inklusive urin albumin udskillelse. Ligeledes fandt vi, at UOER er en uafhængig prædikator for kardiovaskulær mortalitet i en stor subgruppe af patienter med normoalbuminuri (n=251). Sammenlignet med patienter med normal UOER havde patienter med forhøjet UOER højere serum orosomuroid, men værdierne var inden for referenceintervallet. Hos Type 2 diabetes patienter med forhøjet UOER var orosomuroid udskillelsen i urinen i gennemsnit 12 gange over øvre referenceinterval, hvilket i modsætning til serum værdierne muliggør en klassifikation af patienterne som havende normale eller abnorme værdier. På baggrund af en høj intra-individuel variation foreslår vi klassifikation af patienterne ud fra minimum 2 forhøjede værdier ved 3 urin opsamlinger.

Vi validerede et partikelbaseret immunoassay for orosomuroid i urin og fandt en 20 gange lavere detektionsgrænse end det konventionelle assay, en høj præcision og en acceptabel akkuratess. Det optimerede assay muliggjorde bestemmelse af referenceværdier for orosomuroid i urin hos raske personer.

Ved en tværsnitsundersøgelse af hjerteriske patienter med Type 2 diabetes og forhøjet UOER fandt vi tegn til kronisk subklinisk inflammation og endotel dysfunktion, men normal nyrefunktion og systolisk venstre ventrikel-funktion sammenlignet med raske kontrolpersoner.

Vi konkluderer, at UOER er en uafhængig prædikator for kardiovaskulær mortalitet hos patienter

(Fortsætter side 38)

39th Nordic Coagulation Meeting

Welcome to 39th Nordic Coagulation Meeting in Malmö • May 4-6, 2006

THE SCIENTIFIC PROGRAM

will be divided into three major areas:

- The protein C system
- Haemophilia disorders
- Update on thrombophilia

Topics to be covered are:

- Natural anticoagulant systems
- Molecular modelling of coagulation proteins
- Thrombophilia and risk assessments
- The genes in clinical haemophilia care
- Causes and treatment of inhibitors
- von Willebrand factor and von Willebrand disease



Dinner at Luftkastellet.

SATELLITE SYMPOSIA

In connection with the scientific program it will be possible to arrange more specialised seminars and workshops.

EXHIBITION

A commercial exhibition will be arranged in conjunction with the meeting. We can offer an exhibition area that is well suited for this purpose. You will find more information about the exhibition on our website.



SOCIAL PROGRAM

A welcome reception will be held at the conference venue on Thursday evening, May 4, 2006. The Conference Dinner is held on Friday evening, May 5, 2006 at Luftkastellet.

 **NordCoag**
May 4-6, 2006 • Malmö, Sweden
Hilton Malmö City • www.nordcoag2006.com

(Fortsat fra side 36)

med Type 2 diabetes; vores undersøgelser tyder på at UOER er en tidligere og bedre markør end albuminuri. Vore resultater underbygger hypotesen om en kausal sammenhæng mellem forhøjet UOER, kronisk inflammation, begyndende endotel dysfunktion og kardiovaskulær mortalitet hos patienter med Type 2 diabetes.

Vore undersøgelser viser, at UOER opfylder de fleste karakteristika, der kræves af en risikomarkør for at være brugbar i en klinisk sammenhæng. Men før UOER kan implementeres som en risikomarkør i den daglige klinik, bør der udføres supplerende longitudinelle prospektive undersøgelser og interventionsstudier.



Isorgel. Foto: Henrik Alfthan.

Boganmeldelser

Ansvarlig: Ingunn Torsteindottir (ingunn@rsp.is)

Kallner & Theodorsson:

»Mätosäkerhet inom laboratoriemedicin«

Ulrik Gerdes Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Sygehus, Århus

E-post: ulrik.gerdes@dadlnet.dk



Anders Kallner og Elvar Theodorsson har begge meget erfaring med kvalitetssikringsarbejde og beskriver i et lille hæfte principperne for en række udvalgte beregninger der vedrører forskellige aspekter vedrørende måleusikkerhed: Beregning af standardafvigelse og bias, beregning af indenfor- og mellem-serie variationer, beregning af kombineret usikkerhed, estimering af varianskomponenter, sammenligning af to metoder, og sammenligning af resultater fra en gruppe laboratorier. Teksten er suppleret med gennemarbejdede eksempler, som er udført i en serie Microsoft Excel regneark, som forfatterne har konstrueret og sælger.

Formålet med publikationen og regnearkene er grundlæggende prisværdigt, som jeg opfatter det – nemlig at bidrage til en harmonisering af diverse begreber og beregninger vedrørende måleusikkerhed, og at levere et værktøj til løsning af opgaverne. Det vil selvsagt kunne eliminere megen uklarhed (eller usikkerhed...!), og regnearkene vil kunne spare mange mennesker meget arbejde rundt omkring i laboratorierne, hvis projektet kan udvikles og gennemføres.

Jeg vil imidlertid tillade mig nogle kritiske, men konstruktive bemærkninger:

- *Der mangler en omtale af Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM)*. Uanset hvad man måtte mene om GUM¹ og den tilknyttede QUAM² (trofaste læsere af Klinisk Biokemi i Norden vil vide, at man kan have ret forskellige meninger), så synes jeg, at der burde være

referencer til disse værker. De giver en meget grundig indføring i emnet, og især i principperne for opstilling af usikkerhedsbudgetter (til beregning af kombineret usikkerhed). Og hvis sådanne beregninger skal bruges i praktisk klinisk biokemi, så kunne man med fordel også have refereret til den såkaldte MODUS-model, som er forholdsvis let implementere³. Spørgsmålet om hvorvidt en bias skal opfattes som en slags usikkerhed eller ej, vil jeg forbigå i tavshed.

- *Om indenfor- og mellem-serie variation*. Kører man "serier" på moderne analyseinstrumenter? Er det oftest ikke sådan, at instrumenterne kører hele tiden (eller eventuelt hviler om natten), og at de væsentligste kendte kilder til variation over tid er de rutinemæssige kalibreringer og skift til nye lots af reagenser? Hvis man beregner SD over et tidsrum med et passende antal kalibreringer og reagensskift, får man et udtryk for analysens intermedieære præcision, som må være det mest interessante for brugerne. Den maksimale og den minimale præcision, som bestemmes under betingelser hvor intet ændres (dvs. ved repetition), eller hvor alt ændres, er efter min mening ret uinteressante størrelser.
- *Om brug af ANOVA til estimering af varianskomponenter*. Det er min erfaring, at man skal passe lidt på med at bruge simple modeller (som fx kan programmeres i Excel), da især forskellige antal observationer i forskellige grupper (ubalancerede data) kan give besynderlige resultater. Der findes et bedre værktøj i fx SPSS. Signifikanstests (p-værdier) er vel i øvrigt ret uinteressante i forbindelse med variansdekomponering, da formålet jo er at estimere de forskellige kilders bidrag til den

samlede varians, med henblik på at identificere mulige indsatsområder for kvalitetsudvikling.

- *Om estimering af bias og sammenligning af metoder.* Der findes nogle vigtige betragtninger om vanskelighederne med at estimere bias i den virkelige verden, og om nødvendigheden af ofte at gribe til tillempet metrologi. Det kan man fx gøre ved at sammenligne resultaterne af målinger på patientprøver med to (eller flere) metoder, men jeg er uenig med forfatterne i deres prioritering af teknikker til formålet. Altman & Blands model nævnes som [et] "komplement", men jeg mener at det er den bedste teknik til metodesammenligning, som det fremgår af en artikel i næste nummer af Klinisk Biokemi i Norden.
- *Småtingsafdelingen.* Der står et sted at standardfejlen på en middelværdi (SEM) er det samme udtryk som konfidensintervallet for et måleresultat. Det er forkert. Regnearkene er konstrueret uden brug af makroer og har fx begrænsninger

med hensyn hvor mange data der kan håndteres. De er også meget farvestrålende, hvilket har nogle fordele, men formodentlig også kan være et problem for farveblinde brugere.

Hæftet og Excel regnearkene kan fås ved at sende en mail til:

ccl-se.kls@listserv.lab.karolinska.se eller til anders@kallner.net.

Referencer

- (1) CEN. Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM). 1. ed. Geneva: ISO; 1995.
- (2) EURACHEM/CITAC. Quantifying uncertainty in analytical measurement (QUAM). 2. ed. 2000.
- (3) Kristiansen J. Description of a generally applicable model for the evaluation of uncertainty of measurement in clinical chemistry. Clin Chem Lab Med 2001; 39(10):920-931.

NORDFOND

Nu kan der atter søges penge
til nordiske samarbejdsprojekter!

Ansøgningsfristen er 1. juli 2005,
men da NFKK's formand gør de nordiske have
(og havne) usikre på det tidspunkt, går det nok an at
komme lidt senere med en ansøgning.

Se betingelserne for ansøgningerne på
NFKK's hjemmeside <http://nc.ibk.liu.se/nfkk/>

Palle Wang



IT-løsning for medisinske laboratorier.

“Våre system passer i enhver sammenheng”

Safir LIS TM 
CLINICAL SYSTEMS

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

Dansk Selskab for Klinisk Biokemis nye bestyrelse

Formand

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

Sekretær

Overlæge, Ph. D.
Nete Hornung
Klinisk biokemisk afd./Blodbank
Randers Centralsygehus
Skovlyvej 1
8900 Randers
Tlf: 8910 2383, Fax: 89 10 32 13,
E-mail: neh@rc.aaa.dk

Kasserer

1. reservelæge, Ph. D.
Henrik Løvendahl Jørgensen
Klinisk Biokemisk Afd.
H:S Bispebjerg Hospital
Bispebjerg Bakke 23
2400 København NV
Tlf: 3531 2645, Fax: 3531 3955,
E-mail: hlj@dadlnet.dk

Overlæge, dr. med.

Ulrik Gerdes
Klinisk Biokemisk Afd.
Århus Sygehus
Tage-Hansensgade 2
8000 Århus C
Tlf: 8949 7307, Fax: 8949 7303,
E-mail: ovl08ug@as.aaa.dk

Kemiker, cand. pharm., Ph. D.

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

Afdelingslæge, Ph. D.

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

Kemiker, cand. pharm.

Birgitte Reinholdt
Klinisk Biokemisk Afd.
Fredericia-Kolding Sygehus
Dronningensgade 97
7000 Fredericia
E-mail: birrei@fks.vejleamt.dk

Redaktionskomiteen for Klinisk Biokemi i Norden:

Hovedredaktør: Palle Wang · Tryk: Clausen Offset

Danmark	Overlæge Palle Wang Klinisk Biokemisk Afdeling Vejde Sygehus DK-7100 Vejle Telefon: +45 7940 6501 Telefax: +45 7940 6871 E-post: pwang@vs.vejleamt.dk	Norge	Overlege Tor-Arne Hagve Klinisk-kjemisk afdeling Rikshospitalet N-0027 Oslo Telefon: +47 2307 1071 Telefax: +47 2307 1080 E-post: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no	Island	Avdelingsläkare Ingunn Torsteinsdóttir Department of Clinical Biochemistry Landspítali - University Hospital Hringbraut IS-101 Reykjavik Telefon: 354 543 5033 Telefax: 354 543 5539 E-post: ingunnth@landspitali.is
Danmark	Overlæge Ulrik Gerdes Klinisk Biokemisk Afdeling Århus Sygehus Tage-Hansensgade 2 8000 Århus C Telefon: +45 8949 7307 Telefax: +45 8949 7303 E-post: gerdes@aes.auh.dk	Sverige	Överläkare Anders Larsson Avdelningen för klinisk kemi Akademiska sjukhuset S-751 85 Uppsala Telefon: +46 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 Kvinnokliniken Haartmangsgatan 2 FIN-00290 Helsingfors Telefon: +358-9-471 61457 Telefax: +268-9-4717 4806 E-post: henrik.alfthan@hus.fi				

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

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i like arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskabelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Biokemi i Norden, og står bak arrangement 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

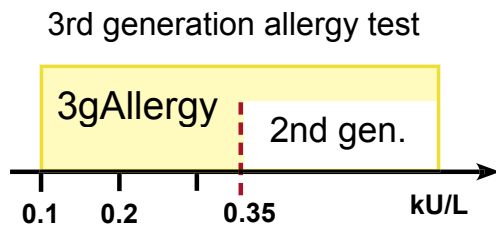
Det faglige innhold i de innsendte manuskripter vil ikke bli vurdert med referee-system. Redaksjonskomiteen vurderer imidlertid alle manuskripter innholdsmessig og redaksjonelt og foreslår eventuelle endringer.



*Early detection
- Early prevention*

**IMMULITE 3gAllergy *in vitro* technology for
3rd generation allergy testing**

- Detection of sensitized patients in “class 0”
- Results for specific IgE down to 0.1 kU/L
- Better precision for measurements at low specific IgE values



Fully automated instrument. Consolidation with 90 other immunoassays – random access

