

Kvalitet av hurtigtester til påvisning av infeksjøs mononukleose

Norsk senter for kvalitetssikring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (NOKLUS) har siden 1992 sendt ut kontrollmaterialer til legekontorer. Formålet er å bedre analysekvaliteten og bruken av laboratorieprøver i primærhelsetjenesten. I desember 2000 hadde ordningen en oppslutning på 2 127 laboratorier. Dette omfatter 98 % av landets legekontorer i primærhelsetjenesten.

Fra 1996 til 2000 har NOKLUS hatt fem landsdekkende utsendelser av materiale til kontroll av hurtigtester til diagnostisering av infeksjøs mononukleose. Det har vært en årlig økning på 7 % av deltakere ved disse utsendelsene. I mai 2000 var det 648 deltakere på infeksjøs mononukleose-utsendelsen. Resultatene fra de fem utsendelsene tyder på at det har vært en positiv utvikling – deltakere i dag bruker tester som gir bedre resultater enn tidligere.

Deltakere som bruker tester utgått på dato eller testsett som nærmer seg utløpsdato, får dårligere resultater enn andre. Kvaliteten på analyser utført ved legekontorer påvirkes mest av hvilken hurtigtest som brukes og utøverens utdanning.

I Norge er tre av 13 tester markedsledende: Clearview IM (Unipath Limited), Cards+_OS Mono (Pacific Biotech Inc.) og Contrast Mono (Genzyme Diagnostics). Av disse er det Clearview IM og Contrast Mono som har vist seg best i våre utsendelser.

Infeksjøs mononukleose diagnostiseres på grunnlag av kliniske funn samt hematologiske (1) og serologiske undersøkelser. Ved klinisk infeksjøs mononukleose ansees påvisning av infeksjøs mononukleose heterofile antistoffer som tilstrekkelig for å stille diagnosen. Hos små barn (< 4 år) kan det være færre enn 50 % som utvikler disse antistoffene (2). Ved atypiske sykdomsbilder eller fravær av infeksjøs mononukleose heterofile antistoffer kan man supplere med virusspesifikke antistoffundersøkelser mot Epstein-Barr-virus.

På legekontorer og klinisk-kjemiske laboratorier i Norge benyttes serologiske hurtigtester til å påvise heterofile antistoffer ved infeksjøs mononukleose. De heterofile antistoffene er av IgM-klasse og agglutinerer overflateantigener som finnes på erytrocyter fra ulike pattedyr (3). De første hurtigtes-

Kristi Johanne Skurtveit
Wenche Iren Bjelkarøy
wenche.bjelkaroy@isf.uib.no

Nina Gade Christensen
Geir Thue
Sverre Sandberg
NOKLUS
Seksjon for allmennmedisin
Institutt for samfunnsmedisinske fag
Universitetet i Bergen
Ulriksdal 8c
5009 Bergen

Gunnar Hoddevik
Statens institutt for folkehelse
Avdeling for virologi
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Skurtveit KJ, Bjelkarøy WI, Christensen NG, Thue G, Sandberg S, Hoddevik G.

External quality assessment of rapid tests for demonstration of infectious mononucleosis.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1793–7.

Background. The Norwegian centre for quality assurance in primary health care, NOKLUS, was established in 1992 to ensure the quality of laboratory analyses performed in primary health care. This article evaluates results from the surveys of infectious mononucleosis.

Material and methods. From 1996 to 2000, five serum panels were sent to participating practices in order to control test-kits designed for serological rapid diagnosis of infectious mononucleosis. 648 practices participated in this external quality assessment in 2000. Target values were determined using the Paul Bunnell Davidsohn test. The results obtained for each type of test and variables that might have affected the results were evaluated.

Results. Outdated kits or kits close to the date of expiration showed poorer results than the other test-kits. The quality of the results depended mainly on the type of test-kit used and the training level of the persons performing the analyses.

Interpretation. The best performing tests in these surveys were Clearview IM (Unipath Limited) and Contrast Mono (Genzyme diagnostics). These two tests are among the three most frequently used tests, out of a total of thirteen, in our surveys.

tene var agglutinasjonstester bygd på Paul Bunnell Davidsohns (PBD) testprinsipp (4). De fleste testene i dag bruker rensset bovint heterofilt erytrocyttantigen koblet til en matriks. Rensset heterofilt erytrocyttantigen bindes enten til lateks (agglutinasjonstester) eller til en membran (immunkromatografiske metoder). For noen av hurtigtestene oppgis det et omslagspunkt som kan relateres til en titerverdi målt med Paul Bunnell David-

sohns testprinsipp. For flertallet av testene er derimot sensitivitet og spesifisitet knyttet opp mot Epstein-Barr-virus-spesifikke antistofftester, hvor det ikke finnes noen direkte referanse til PBD-titer.

NOKLUS/FOKLUS

Norsk senter for kvalitetssikring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (NOKLUS) har siden 1992 sendt ut kontrollmaterialer til legekontorer. Formålet er å bedre analysekvaliteten på laboratorieprøver i primærhelsetjenesten.

I desember 2000 hadde ordningen en oppslutning på 2 127 laboratorier. 98 % av landets legekontorer, allmennpraktikere eller praktiserende spesialister deltar i ordningen.

Fra høsten 1996 til våren 2000 har det vært fem landsomfattende utsendelser av kontrollmateriale til hurtigtester for påvisning av heterofile antistoffer assosiert med infeksjøs mononukleose. NOKLUS presenterer i denne artikkelen noen av resultatene fra disse utsendelsene.

Materiale og metode

Kontrollmateriale sendt til infeksjøs mononukleose-hurtigtester

Kontrollmaterialene til utsendelsene ble produsert i samarbeid med Statens institutt for folkehelse i Oslo. Hver deltaker fikk tilsendt et panel på tre prøver à 0,5 ml, en negativ og to positive prøver. Alle prøvene har vært tilsatt merthiolat for å hindre bakterieoppvekst. De positive prøvene har hver gang vært fortyninger av en serumblending (etterkoagulert plasmafereseplasma) fra noen få pasienter med infeksjøs mononukleose. Til fortykning og som negativ prøve brukte man i 1996 en blanding av etterkoagulert plasmafereseplasma fra friske blodgivere, mens det i 1997–2000 ble benyttet en blanding av serum etter koagulering av fullblod fra friske blodgivere. Samtlige av testene omtalt i denne artikkelen kan bruke serum som kontrollmateriale i henhold til pakningsvedlegg fra produsentene.

Antistoffer mot Forssman-antigener ble i enkelte tilfeller tilsatt det negative materialet for å undersøke om hurtigtestene kunne skille mononukleoselaterte antistoffer fra andre ikke-spesifikke antistoffer.

Fasit

Alle hurtigtestene som er registrert i bruk hos deltakende laboratorier, påviser heterofile infeksjøs mononukleose-antistoffer. Paul Bunnell Davidsohns test er derfor brukt som referansemethode for undersøkelse av panelene ved utsendelsene. Ved undersøkelse med Paul Bunnell Davidsohns test blir antistoffkonsentrasjonen i prøven uttrykt som

Tabell 1 Effekt av testskifte. Antall og prosent av deltakere som får endret vurdering dersom de henholdsvis beholder eller endrer testsett

	Dårlige ¹ 1996	Resultat dårlige 1997			Dårlige ¹ 1998	Resultat dårlige 1999		
	Antall	Antall	(%)	95 % KI	Antall	Antall	(%)	95 % KI
Totalt antall dårlige	118				104			
Bytter test neste år	59	15	(25,4)	17,5–33,3	46	6	(13,0)	6,5–19,5
Bytter ikke neste år	59	18	(30,5)	22,2–38,8	58	24	(41,4)	31,9–50,9

¹ Vurderingen «dårlig» blir gitt dersom man har galt svar på en eller flere av prøvene i testpanelet. Bare deltakere som har rapportert svar på alle tre kontrollnivåer ved begge utsendelsene, er tatt med i tabellen

en titerverdi. Titeret er den inverse verdien av høyeste fortykning som gir positivt svar. I 1996 og 1997 ble kontrollmaterialene undersøkt med Paul Bunnell Davidsohns test ved avdeling for mikrobiologi og immunologi, Haukeland Sykehus. I 1998–2000 ble materialet i tillegg undersøkt ved Avdeling for mikrobiologi, Sentralsjukehuset i Sogn og Fjordane, og Avdeling for mikrobiologi, Regionsykehuset i Trondheim, for å få en større sikkerhet ved etablering av fasit. Alle prøvene ble analysert i duplikat. Det var overensstemmelse mellom de tre ulike laboratoriene om henholdsvis negativ, lett forhøyet og sikker forhøyet titer på materiale. Titer oppgitt i denne artikkelen relateres til det som ble funnet ved Avdeling for mikrobiologi og immunologi, Haukeland Sykehus.

Statistikk

Ved hjelp av logistisk regresjonsanalyse (SPSS, versjon 6.1) er det undersøkt om praksiskarakteristika påvirker analysekvaliteten. Vi sammenliknet praksiskarakteristika på de laboratorier som fikk vurderingen «god» på alle tre nivåene med de som fikk vurderingen «dårlig» på minst ett nivå.

Følgende praksiskarakteristika ble tatt med som forklaringsvariabler: Type hurtigtest og hvor mange tester som blir utført ukentlig, hvilken yrkesgruppe som utførte testen på legekontolet, hvor ofte intern kvalitetskontroll ble benyttet og antall stillinger for leger og medarbeidere i praksisene (indikerer størrelsen på legekontolet). Bare hur-

tigtester hvor det var flere enn 20 deltakere, ble tatt med i de logistiske regresjonsanalysene. Signifikansnivået ble satt til 5 %.

Resultater

Deltakere

I 1996 var det 516 deltakere i primærhelse-tjenesten som fikk tilsendt kontrollmaterialer til hurtigtester for påvisning av infeksjonsmononukleose. 423 (82%) av disse svarte på ett eller flere av de tre nivåene. Våren 2000 deltok 648 legekontorer, og svarprosenten var 84. Dersom skjema uten tallsvar telles med, blir svarprosenten noe høyere, ca. 90.

Hyppig bytte av hurtigtester

Fra 1997 til 1998 byttet 211 deltakere hurtigtest. Fra 1998 til 1999 byttet 156, og fra 1999 til 2000 byttet 213 deltakere hurtigtest.

Tabell 1 viser at legekontorer som fikk vurderingen «dårlig» på minst ett nivå i 1996 og byttet hurtigtest, fikk like høy prosentdel dårlige resultater i 1997 som legekontorer som fikk vurderingen «dårlig» og ikke byttet test. Det ble gjort en tilsvarende undersøkelse på endringer av hurtigtester mellom utsendelsene fra 1998 til 1999. Det viste seg at de deltakerne som byttet test i 1998, fikk en betydelig bedre kvalitet ved neste utsendelse (tab 1).

Hurtigtester utgått på dato gir dårligere resultater

Flertallet av hurtigtestene til påvisning av infeksjonsmononukleose heterofile antistof-

fer leveres med 20–25 tester per pakke. Bare ca. 6 % av deltakerne rapporterer at de utfører flere enn fem mononukleoseanalyser per uke. 35–40 % rapporterer at de utfører 0–1 analyse per uke, blant disse opplyser mange legepraksiser at de bare analyserer 1–2 prøver per måned. Dette resulterer i at mange har tester som er utgått på dato. I 1997 ble det sett på resultater fra 322 legekontorer som hadde gitt opplysning om utløpsdato. 88 av disse brukte reagenser utgått på dato, og 47 % av dem fikk vurderingen «dårlig». 234 deltakere brukte reagenser før utløpsdatoen var overskredet, 25 % fikk vurderingen «dårlig». I 1999 var det 49 av 593 deltakere som brukte reagenser utgått på dato. Tabell 2 viser at det var prosentvis flere som fikk vurderingen «dårlig» dersom de brukte tester som var utgått på dato eller der det var mindre enn tre måneder til utløpsdato sammenliknet med dem som brukte tester der det var mer enn tre måneder til utløpsdato.

Ved de to siste utsendelsene var det 5–10 % av deltakerne som analyserte med reagenser utgått på dato, mot 15–17 % ved de tre tidligere utsendelsene.

Hurtigtester i Norge som gir best resultater hos NOKLUS

På det norske markedet registrerte NOKLUS 10–13 ulike hurtigtester til diagnostisering av mononukleose fra 1996 til 2000. Hurtigtester, analyseprinsipp og produsenter for de testene som deltakerne har benyttet i utsendelsene, er presentert i tabell 3. Antall deltakere for hver hurtigtest til påvisning av infeksjonsmononukleose varierer fra én til 229.

Figur 1 viser hvor mange prosent av de respektive hurtigtestene som blir positive på hvert PBD-titernivå (omfatter alle NOKLUS-utsendelsene fra 1996 og frem til og med 2000). I figuren har vi tatt med hurtigtester som har mellom 100 til 400 resultater per titerverdi. I titerområdet 16–32 blir svaret fra Paul Bunnell Davidsohn gitt ut som: «lett/tvilsom forhøyet titer». For de resterende hurtigtestene hadde NOKLUS færre enn 100 resultater for hver titerverdi. Resultatene for disse testene er derfor ikke presentert i figuren.

Logistisk regresjonsanalyse (5 % signifikansnivå) viser at type hurtigtest og hvem

Tabell 2 Resultatfordeling for hurtigtester brukt før og etter utløpsdato i 1999

Holdbarhet for hurtigtestene	Dårlig ¹			God ¹			Antall Totalt
	Antall	(%)	95 % KI	Antall	(%)	95 % KI	
> 3 md. til hurtigtestens utløpsdato	12	(3,9)	2–7	299	(96,1)	94–98	311
< 3 md. til hurtigtestens utløpsdato	52	(40,9)	32–50	75	(59,1)	50–68	127
Hurtigtester utgått på dato	16	(32,7)	20–48	33	(67,3)	53–80	49

¹ I gruppen «god» finnes de som fikk «god» på alle tre nivåene. I gruppen «dårlig» finnes de som fikk minst en «dårlig» vurdering

Tabell 3 Hurtigtester, analyseprinsipp, produsenter og antall deltakere registrert ved NOKLUS-utsendelser av kontrollmaterialer til påvisning av infeksjons mononukleose heterofile antistoffer fra 1996 til 2000

Test	Antall 1996	Antall 2000	Prinsipp	Produsent
Analyticon IM Latextest	–	1	Lateksagglutinasjon	Analyticon GmbH
Avitex-IM	16	5	Lateksagglutinasjon	Omega Diagnostics Lmt
BioSign Mono ¹	1	–	Immunkromatografisk	Princeton BioMeditech Corp
Cards+_OS Mono	159	190	Immunkromatografisk	Pacific Biotech Inc
Clearview IM	9	229	Immunkromatografisk	Unipath Limited
Concise Plus Mono ¹	71	18	Immunkromatografisk	Rapid Diagnostic Technologies
Contrast Mono	–	170	Immunkromatografisk	Genzyme Diagnostics
Monoslide-Test IM	6	5	Hem-agglutinasjon	bio-Mérieux
Monosticon Dri-Dot	84	12	Hem-agglutinasjon	Organon Teknika
Oxoid Infectious Mononucleosis Kit	21	3	Lateksagglutinasjon	Unipath
Quick-Pac II OneStep Mono Test	3	1	Immunkromatografisk	Syntron Bioresearch Inc
QuikStrip OneStep Mono Test ¹	–	–	Immunkromatografisk	Syntron Bioresearch Inc
Serascan Infectious Mononucleosis	54	12	Hem-agglutinasjon	Alexon Biomedical Inc

¹Utgåtte tester

som utfører analysen er utslagsgivende for analysekvaliteten (tab 4).

Markedsandelen

øker for de beste testene

Til tross for lav analytisk sensitivitet hadde Concise Plus Mono og Cards+_OS Mono til sammen størst markedsandel inntil 1999. Ved utsendelsen i 2000 var Clearview IM markedsledende. Markedsandelen for noen av hurtigtestene som har gjort det dårligst på disse fem utsendelsene, har gått ned i løpet av samme tidsrom (fig 2, tab 3).

Diskusjon

Ved omtrent en tredel av alle legekontorer i Norge blir det utført hurtigtester for mononukleose. Det var 25 % flere som deltok i NOKLUS' utsendelser for mononukleose i 2000 enn i 1996.

Hyppig bytte av hurtigttest

Mellom hver utsendelse er det mellom 150 og 200 deltakere som bytter hurtigttest. Både tilgjengelighet, pris, lokale innkjøpsordninger og nye hurtigttester på markedet kan bidra til at testsett byttes. Det er ikke høye investeringer, verken i form av instrumenter eller tidkrevende opplæring knyttet til denne typen analyser, slik at terskelen for å bytte leverandør/hurtigttest trolig er lavere enn for andre mer ressurskrevende analyser. Ut fra våre data er det ingen grunn til å tro at hyppig skifte av test utelukkende skyldes «tekniske» problemer. Det kan imidlertid se ut til at deltakerne etter hvert har fått et mer bevisst forhold til hvilken hurtigttest de velger når de først bestemmer seg for å bytte test etter dårlige resultater, dvs. at de bytter fra «dårlige» til «gode» tester (tab 1).

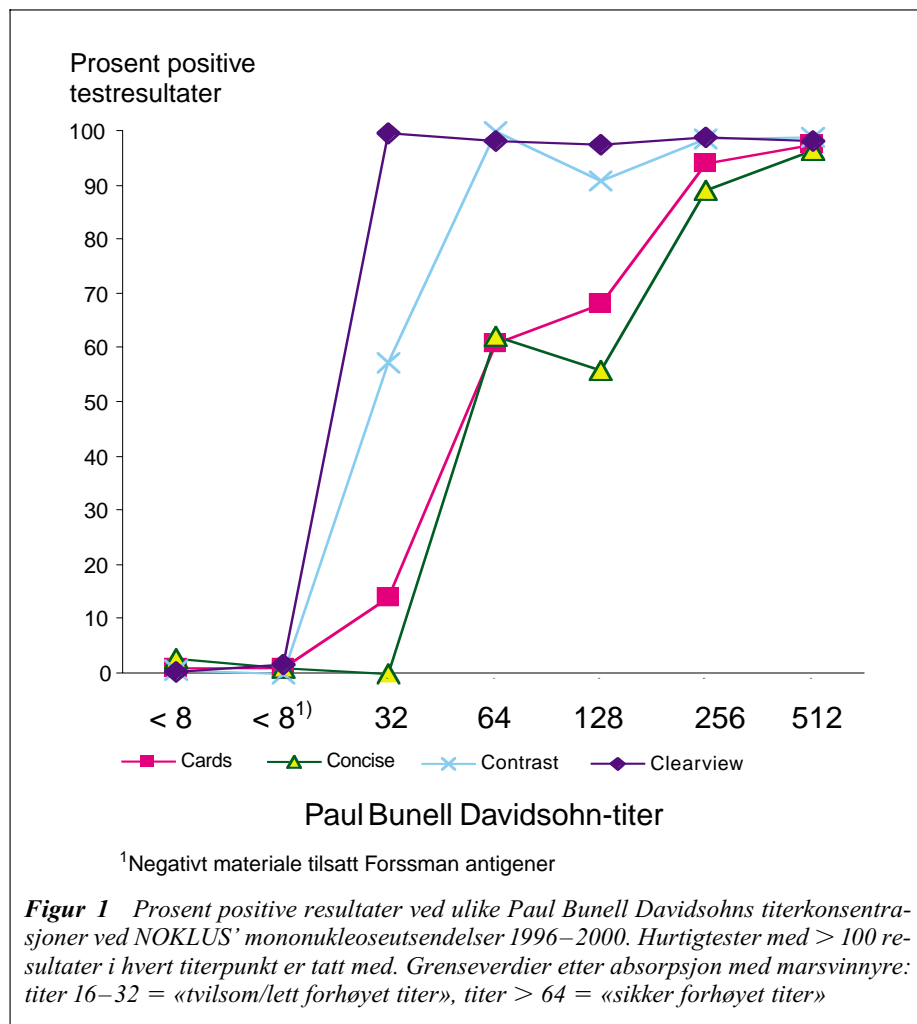
Hurtigttester utgått på dato gir dårligere resultater

Alle produsentene skriver i pakningsvedleggene at testkassetter eller reagenser som har

gått ut på dato ikke skal brukes. Tabell 2 viser at legekontorer som bruker reagenser som har gått ut på dato eller snart går ut på dato, får dårligere analyseresultater enn de som analyserer med reagenser med god holdbarhetsmargin.

Det er mulig at utløpsdato strekkes maksi-

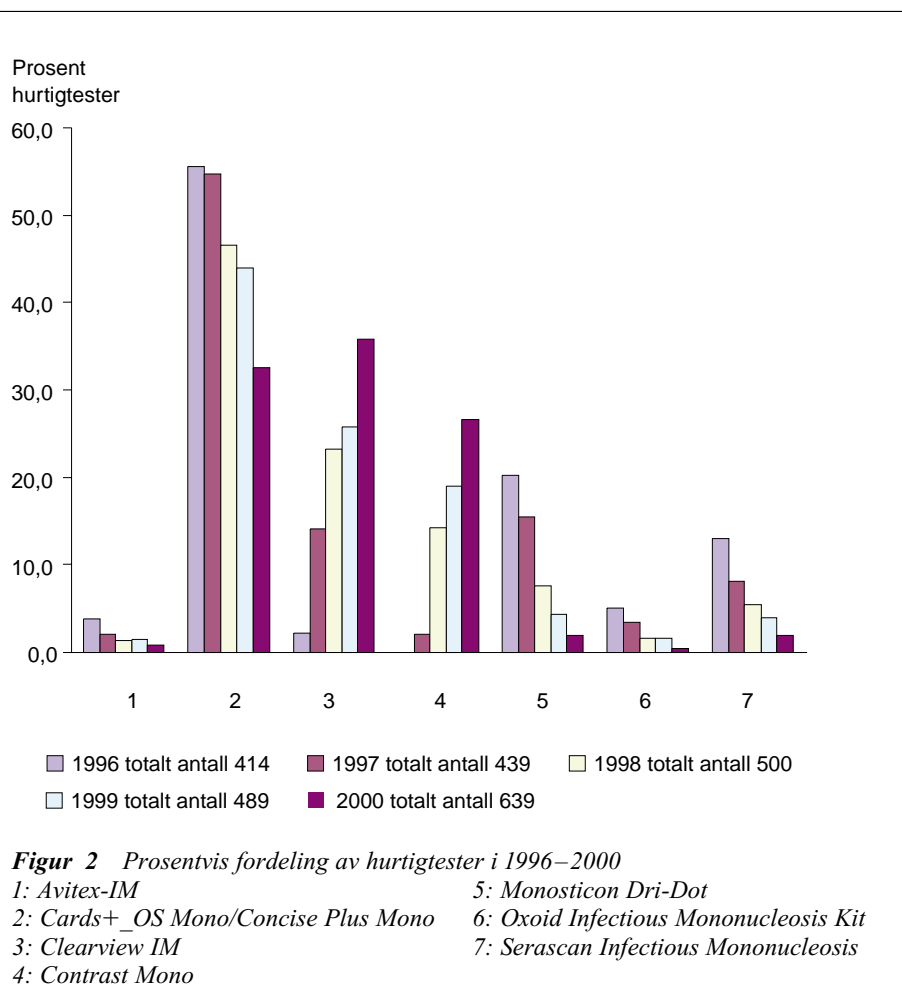
malt fordi brukerne ønsker lengst mulig holdbarhet grunnet lite bruk. Tilbakemeldingene fra NOKLUS på at man ikke skal bruke reagenser utgått på dato, er antakelig årsaken til at færre deltakere de siste årene analyserer med gamle reagenser.



Tabell 4 Logistisk regresjonsanalyse av nøyaktighetsvurderingen for de ulike hurtigttestene. Signifikante forskjeller. Tester med < 20 deltakere er utelatt fra regresjonsanalysen. Det har vært utført logistisk regresjon ved hver utsendelse, i alt fem ganger. Tabellen viser hvor mange ganger type hurtigttest og yrke har slått statistisk signifikant ut på 5 % signifikansnivå. Nøyaktighetsvurderingene er satt som avhengig variabel, dvs. de laboratorier som har fått vurderingen «god» på begge nivåer mot de laboratoriene som har fått vurderingen «dårlig» på minst ett nivå

Nøyaktighet, mononukleoseutsendelser 1996–2000			
Hurtigttest			Antall utsendelser med signifikante forskjeller i forhold til antall utsendelser der begge testene/yrkene har vært med
Clearview IM	bedre enn	Cards/Concise Mono	4/4
Clearview IM	bedre enn	Monosticon	4/4
Clearview IM	bedre enn	Contrast Mono	2/3
Contrast Mono	bedre enn	Cards/Concise Mono	3/3
Contrast Mono	bedre enn	Monosticon Dri-Dot	3/3
Serascan Inf. Mono	bedre enn	Cards/Concise Mono	4/5
Serascan Inf. Mono	bedre enn	Monosticon Dri-Dot	2/5
Cards/Concise Mono	bedre enn	Monosticon Dri-Dot	2/5
Monosticon Dri-Dot	bedre enn	Cards/Concise	1/5
Yrke			
Bioingeniør	bedre enn	andre ansatte ¹	4/5

¹ Andre ansatte: legesekretær, sykepleier, leger, andre og ikke oppgitt



Markedsandelen øker for de beste testene

På en ordinalskala der testen enten er positiv eller negativ bør 50 % av analyseringene bli positive og 50 % bli negative i omslagsområdet. Fra figur 1 ser vi at for de kontrollmaterialene som NOKLUS har benyttet i sine testpaneler, har Clearview IM høyest analytisk sensitivitet. Contrast Mono har litt lavere sensitivitet, mens Cards+_OS Mono og Concise Plus Mono (som er identiske tester) har lavest sensitivitet. For de to sistnevnte må man opp i titerkonsentrasjoner nærmere 64, «sikkert forhøyet titer», før 50 % av avlesningene blir positive. Paul Bunell Davidsohns titer på 128 regnes som sikkert positivt. Her ville man vente at alle hurtigttestene var positive og at negative resultater pga. tilfeldigheter knapt ville forekomme. Figur 1 viser at for denne titerverdien er avviket i resultat for brukere av samme test størst for Cards+_OS Mono og Concise Plus Mono. Tilsvarende resultater er funnet i ekstern kvalitetskontroll i Sverige (personlig meddelelse fra Equalis) og er forenlig med resultater fra undersøkelser der hurtigttester er sammenliknet i et større pasientmateriale (5).

For Monosticon Dri-Dot har vi funnet at testen slår ut positivt i negativt serum tilsatt Forssman-antistoff i 30 % av tilfellene (n = 127). Testen er ikke spesifikk nok. Publiserte forsøk viser at tester som benytter resnet bovint heterofilt erytrocyttantigen er mer spesifikke enn agglutinasjonstester med erytrocytter (6, 7). Cards+_OS Mono og Concise Plus Mono er identiske tester. Bayer overtok agenturet for begge testene og la ned agenturet for Concise Plus Mono i 1999.

Clearview IM, Contrast Mono og Serascan IM har ved de fleste utsendelsene vist at de er signifikant bedre enn de øvrige testene. Card/Concise og Monosticon Dri-Dot har dårligst spesifisitet og sensitivitet ved utsendelsene fra NOKLUS.

Ved fire av fem utsendelser får bioingeniører signifikant bedre resultater enn andre utøvere (helse-/legesekretær, sykepleier, lege/andre). I over halvparten av legepraksisene er det en legesekretær som utfører analyseringen. Opplæring og kunnskap i analysearbeid ser altså ut til å være en fordel, selv når det dreier seg om forholdsvis enkle analyser, som hurtigttester. En ekstern kvalitetskontrollundersøkelse utført i California, USA, viser at det ikke bare er forskjeller mellom større laboratorier og legepraksiser når det gjelder analysekvalitet, men også forskjeller innen legepraksiser som gruppe, og at denne kvalitetsforskjellen har en sammenheng med hvilken opplæring utøverne har (8).

Andre praksiskarakteristika, som bruk av intern kvalitetskontroll, størrelse på legekontoret eller antall analyser som utføres per uke, så ikke ut til å påvirke analysekvaliteten (data fra logistisk regresjonsanalyse ikke vist).

Konklusjon

Det er kvalitetsforskjeller på hurtigtestene som er i bruk til diagnostisering av mononukleose i Norge. Med de begrensninger som ligger i det materialet som er benyttet for fremstillingen av kontrollene, kan vi si at noen av hurtigtestene har lavere analytisk sensitivitet enn de andre.

I Norge er tre av 13 tester markedsledende: Clearview IM fra Orion, Cards+_OS Mono fra Bayer AS og Contrast Mono fra Medinor ASA. Av disse er det Clearview IM og Contrast Mono som har vist seg best i våre utsendelser.

Deltakere skifter ofte hurtigtester. Ved de siste utsendelsene av kontrollmateriale til infeksjons mononukleose-hurtigtester har det vært en positiv utvikling der deltakerne nå bytter til tester som gir bedre resultater enn tidligere.

Resultatene fra NOKLUS tyder på at reagenser som har gått ut på dato eller snart går ut på dato, gir dårligere analyseresultat enn reagenser med god holdbarhetsmargin. Færre deltakere analyserer med utgåtte reagenser i dag enn ved de første utsendelsene.

Opplæring og kunnskap i analysearbeid ser ut til å være en fordel, selv når det dreier seg om forholdsvis enkle analyser, som hurtigtester. Personale som er utdannet til laboratoriearbeid (bioingeniører) får bedre resultater enn andre ansatte på legekontorene.

De fem utsendelsene av kontrollmateriale til hurtigtester for påvisning av infeksjons mononukleose i regi av NOKLUS ser ut til å ha gitt en totalt bedret kvalitet av denne analysen i primærhelsetjenesten.

Litteratur

1. Tosato G, Taha K, Angiolillo AL, Sgadari C. Epstein-Barr virus as an agent of haematological disease. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8: 165-99.
2. Brady M. Epstein-Barr virus infection in children: implications for the treatment of infectious mononucleosis. *J Pediatr Health Care* 1994; 8: 233-5.
3. Paul J, Bunnell W. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis. *Am Journal of the Medical Sciences* 1932; 183: 90-104.
4. Davidsohn I. Serological diagnosis of infectious mononucleosis. *JAMA* 1937; 108: 289-95.
5. Bruu AL, Hjetland R, Holter E, Mortensen L, Natås O, Petterson W. Evaluation of 12 commercial tests for detection of Epstein-Barr virus-specific and heterophile antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 451-6.
6. Linderholm M, Boman J, Juto P, Linde A. Comparative evaluation of nine kits for rapid diagnosis of infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus-specific serology. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 259-61.
7. Elgh F, Linderholm M. Evaluation of six commercially available kits using purified heterophile antigen for the rapid diagnosis of infectious mononucleosis compared with Epstein-Barr virus-specific serology. *Clin Diagn Virol* 1996; 7: 17-21.
8. Hurst J, Nickel K, Hilborne L. Are physicians' office laboratory results of comparable quality to those produced in other laboratory settings? *JAMA* 1998; 278: 468-71.

○