

**Per Simonsson**, docent, verksamhetschef, klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö; ordförande i Svensk förening för klinisk kemi och i Nordisk förening för klinisk kemi (*per.simonsson@klkemi.mas.lu.se*)

**Arne Mårtensson**, kemist, projektledare för »Hematologiska referensintervallsprojektet«, EQUALIS AB, Uppsala

**Pål Rustad**, utvecklingschef, projektledare för »Nordiska referensintervallsprojektet«, Først Medisinsk Laboratorium, Oslo, Norge

## Nya gemensamma nordiska referensintervall inom klinisk kemi

# Bättre bas för klinisk bedömning och samarbete

■ En övergång i Norden till nya, gemensamma referensintervall för de vanligaste kemiska och hematologiska analyserna rekommenderas av de nordiska föreningarna för klinisk kemi. Målet är att minska risker för missförstånd och underlätta kliniskt samarbete. En övergång till internationella metoder för analys av de vanligaste enzymerna föreslås också, något som för några av leverenzymerna leder till stora förändringar av resultatnivåerna. För flertalet andra analyser kommer förändringen att vara liten jämfört med nuvarande intervall.

Inom sjukvården ses ett allt större samarbete regionalt, nationellt och internationellt. Behovet av harmonisering av metoder och referensintervall är därför stort. Risk finns annars att missförstånd uppstår som kan äventyra patientsäkerheten. De referensintervall som används idag är i de flesta fall dåligt dokumenterade och grundade på gamla metoder som inte längre är i bruk. Det är inte heller säkert att referensintervallen är stabila över lång tid. Förändringar i levnadssätt och befolkningens sammansättning kan ge förskjutningar av referensintervall. Lokala projekt för att uppdatera referensintervall har genomförts [1], men fränsett proteinernas referensintervall har ingen nationell eller internationell samordning gjorts. Efter initiativ från norska kolleger startade ett projekt med stöd av Nordisk förening för klinisk kemi för att ta fram gemensamma referensintervall.

Mer än 100 laboratorier i Norden har samlat in och analyserat prov från 3 000 personer som uppfyllde de kriterier som projektgruppen ställt upp (Fakta). Personerna är subjektivt friska, tar inga receptbelagda läkemedel (annat än p-piller och östrogensubstitution) och är äldre än 17 år. De är rekryterade bland laboratoriepersonal och deras närstående, en grupp som bedömts utgöra en representativ skandinavisk referenspopulation. Den geografiska spridningen har i vissa fall visat sig ge vidgade referensintervall jämfört med om material från endast ett land utnyttjas. Andelen deltagare med utomnordiskt ursprung är 3,6 procent, vilket är lägre än i den svenska befolkningen. Endast ett fåtal personer över 80 års ålder ingår i materialet. Osäkerheten blir därför större vad gäller referensintervall för denna patientgrupp. I en nyligen publicerad studie med annan upplägning erhöles i många fall vida-

### Sammanfattat



Gemensamma nordiska referensintervall har beräknats för de vanligaste kemiska och hematologiska analyserna. För vissa analyser ses en tydlig skillnad jämfört med nuvarande referensintervall.

Samtidigt införs nya metoder för analys av en del enzymer, vilket i vissa fall ger påtagligt lägre värden.

Medicinska beslutsgränser bör tas fram för att komplettera referensintervallen.

Svensk förening för klinisk kemi rekommenderar att Sverige, tillsammans med övriga Norden, inför de nya referensintervallen under 2004.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

re referensintervall i denna population [2]. Kriteriet för att inkluderas var dock annorlunda, och i denna grupp var också sjukligheten hög och medicineringen omfattande.

Sammanlagt 25 av våra mest använda kemiska analyser har utförts (Tabell I, sidan 904) med de metoder som är rutin i Norden. Därtill har ett delprojekt i Sverige och Finland undersökt de vanligaste hematologiska analyserna (Tabell II). Intervallen är korrigerade för den utspädning som orsakas av att vissa röryper innehåller EDTA (etylendiamintetraacetat) i lösning och inte i torrs substans. För analysen »erythrocyter, volymfraktion (B-EVF)« föreslår Svensk förening för klinisk kemi en svensk anpassning till övriga Norden, dvs överger procentenheter och i stället uttrycker resultaten som fraktioner.

Studien, som engagerat laboratorier i hela Norden, är god-

## II Fakta

### Inklusionskriterier för deltagare i »Nordiska referensintervallsprojektet«

- Subjektivt friska män och kvinnor
- Ålder  $\geq 18$  år
- Fastande >12 timmar
- Inte gravid eller ammande
- Inte sjukhusvårdad eller allvarligt sjuk senaste månaden
- Konsumerat högst 24 g etanol det senaste dygnet
- Inte givit blod de senaste fem månaderna
- Inte under behandling med receptbelagda läkemedel (undantag p-piller och östrogen) två veckor före provtagning
- Inte ha rökt inom en timme före provtagning

känd av forskningsetiska kommittéer i samtliga länder. Reglerna för hur de insamlade proven får användas skiljer sig dock något mellan länderna.

### Statistisk beräkning av referensintervall

En nordisk projektgrupp med statistisk expertis har bearbetat resultaten utifrån grundprincipen att ett referensintervall skall inkludera 95 procent av en referenspopulationens resultat [3]. Strikta regler har använts för att dela upp i ålders- och könsberoende intervall [4]. För att minska nivåskillnader som beror på metodik eller lokala variationer har laboratorerna också analyserat kontroller med kända halter, framtagna med referensmetoder. Innan resultaten använts för statistisk analys har de faktorerats utifrån resultaten från de lokala laboratoriernas mätning av de internationella kontrollerna.

De föreslagna referensintervallen har analyserats ur ett kliniskt perspektiv av arbetsgrupper inom den norska föreningen för klinisk kemi ([www.furst.no/norip](http://www.furst.no/norip)) och av styrelsen för Svensk förening för klinisk kemi.

Mätningarna gjordes främst på serum men även på plasma. En signifikant skillnad fanns endast för ett fåtal analyser (kalium, natrium, glukos, fosfat, protein, TIBC [total iron binding capacity]), men skillnaden har bedömts vara av klinisk relevans endast för kalium. Det innebär att Svensk förening för klinisk kemi endast för kalium rekommenderar ett separat intervall för analyser utförda på plasma. Det skall också betonas att de referensintervall som beräknats har en osäkerhet. Konfidenstervallen varierar betydligt och kan studeras mer i detalj på projektets webbplats eller i en artikel av Rustad [5]. För natrium är konfidenstervall för den övre gränsen mycket smalt, medan det för enzymerna, som uppvisar en skev fördelning mot högre nivåer, kan vara betydande.

Resultaten finns tillgängliga på projektets webbplats ([www.furst.no/norip/](http://www.furst.no/norip/)). Två mer omfattande sammanfattningar har publicerats [5, 6], och dessa finns också elektroniskt tillgängliga ([www.kkno.org/](http://www.kkno.org/) och [www.furst.no/norip/](http://www.furst.no/norip/)).

Svensk förening för klinisk kemi rekommenderar att svenska laboratorier under 2004 övergår till nya referensintervall. Slutligt beslut om och när detta skall ske och hur det skall genomföras fattas av respektive laboratoriums verksamhetschef.

### Nya enzymmetoder ger stor förändring

Under många år har den internationella föreningen för klinisk kemi utvecklat nya referensmetoder för bestämning av de vanligaste enzymerna [7-15]. Praktiskt användbara varianter av dessa har successivt införts vid nordiska laboratorier, men

**Tabell II.** Hematologiska analysers referensintervall. Referensintervallen har framtagits ur resultat erhållna från cirka 1 800 i Sverige och Finland boende referenspersoner och inkluderar 95 procent av referenspopulationens värden.

Komponent	Kön	Föreslaget referensintervall
B-hemoglobin, g/l	Kvinnor	117–153
	Män	134–170
B-EVF	Kvinnor	0,348–0,459
	Män	0,395–0,500
B-erythrocyter, $10^{12}/l$	Kvinnor	3,94–5,16
	Män	4,25–5,71
Erc-MCV, fl	Alla	82–98
Erc-MCH, pg	Alla	27,1–33,3
Erc-MCHC, g/l	Alla	317–357
B-leukocyter, $10^9/l$	Alla	3,5–8,8
B-trombocyter, $10^9/l$	Kvinnor	165–387
	Män	145–348

då har resultaten oftast faktoriserats till den traditionella nivån. Svensk förening för klinisk kemi rekommenderar att denna faktorisering upphör, något som kommer att betyda kraftig sänkning av resultatnivån för några av enzymanalyserna, främst alkaliska fosfataser (ALP) och laktatdehydrogenas (LD) (Tabell I). För gamma-glutamyltransferas (GT) och alaninaminotransferas (ALAT) ses högre referensintervall än tidigare. Orsaken är okänd men kan bero på flera faktorer, t ex generellt ökad alkoholkonsumtion under de senaste decennierna och att selektionen av referenspersoner inte specifikt exkluderat personer med hög, kronisk alkoholkonsumtion. För GT och ALAT finns också en skillnad mellan de nordiska länderna. Generellt uppvisar enzymanalysernas resultat en positiv skevhet i fördelningen.

För enzymerna finns hela intervallet angivet i Tabell I. I praktiken är den nedre gränsen ofta ointressant, och det lokala laboratoriet kan besluta att ange endast en övre gräns.

### Kreatinin med olika metoder

Kreatinin analyseras med flera olika metoder. De flesta svenska laboratorier använder olika varianter av den så kallade Jaffé-metoden. Denna metod är inte specifik för kreatinin och ger därför högre värden än referensmetoder som gaskromatografi/masspektrometri (GC/MS) eller högtrycksvätskekromatografi (HPLC). En mindre andel laboratorier utnyttjar en enzymatisk metod som ger nivåer som är lägre och som inom referensintervall är snarlika dem som erhålls med referensmetodik. De resultat som ligger till grund för de nordiska referensintervallen har omräknats utifrån en gemensam kontroll med känd koncentration kreatinin så att nivån skall motsvara den som erhålls med referensmetodik. Det gör att de föreslagna intervallen blir något lägre än de intervall som tillämpas idag.

Eftersom de flesta av Nordens laboratorier använder Jaffé-metoder, som ger högre resultatnivå, bör dessa metoder ställas mot en referensmetodik. Alternativt kan en enzymatisk metod användas, eftersom den ger resultat i paritet med GC/MS eller HPLC, i vart fall inom referensintervall. Svensk förening för klinisk kemi rekommenderar därför att laboratorerna anpassar sina metoder eller inför en enzymatisk metod. På detta sätt kan jämförbarheten mellan resultat från olika laboratorier förbättras. EQUALIS (external quality assurance in laboratory medicine in Sweden), som driver extern kvalitetssäkring av laboratoriemedicin i Sverige, har påbörjat arbetet med en harmonisering.

### Skillnad referensintervall och medicinsk beslutsgräns

Det skall understrykas att projektet tagit fram referensintervall och inte de nivåer vid vilka medicinska insatser skall gö-

**ANNONS**

**ANNONS**

**Tabell I.** Vanliga kemiska analysers referensintervall. Referensintervallen har framtagits från resultat erhållna från cirka 3 000 i Norden boende vuxna referenspersoner och inkluderar 95 procent av referenspopulationens värden. När inget annat anges avses både serum och plasma.

Komponent	Kön/ålder	Föreslaget referensintervall
ALAT	Män Kvinnor	0,15–1,1 µkat/l 0,15–0,75 µkat/l
ALP		0,60–1,8 µkat/l
Amylas		0,40–2,0 µkat/l
Albumin	18–40 år 41–70 år >70 år	36–48 g/l 36–45 g/l 34–45 g/l
ASAT	Män Kvinnor	0,25–0,75 µkat/l 0,25–0,60 µkat/l
Bilirubin		5–25 µmol/l
Kalcium		2,15–2,50 mmol/l
CK	Män 18–50 år Män >50 år Kvinnor	0,80–6,7 µkat/l 0,70–4,7 µkat/l 0,60–3,5 µkat/l
Fosfat	Män 18–50 år Män >50 år Kvinnor	0,70–1,6 mmol/l 0,75–1,4 mmol/l 0,80–1,5 mmol/l
fP-glukos		4,2–6,3 mmol/l
GT	Män 18–40 år Män >40 år Kvinnor 18–40 år Kvinnor >40 år	0,15–1,3 µkat/l 0,20–1,9 µkat/l 0,15–0,75 µkat/l 0,15–1,2 µkat/l
Järn		9–34 µmol/l
Järnmättnad	Män Kvinnor 18–50 år Kvinnor >50 år	0,15–0,60 0,10–0,50 0,15–0,50
S-kalium		3,6–4,6 mmol/l
P-kalium		3,5–4,4 mmol/l
Kolesterol	18–30 år 31–50 år >50 år	2,9–6,1 mmol/l 3,3–6,9 mmol/l 3,9–7,8 mmol/l
HDL-kolesterol	Män Kvinnor	0,80–2,1 mmol/l 1,0–2,7 mmol/l
LDL-kolesterol	18–30 år 31–50 år >50 år	1,2–4,3 mmol/l 1,4–4,7 mmol/l 2,0–5,3 mmol/l
Kreatinin <sup>1</sup>	Män Kvinnor	60–100 µmol/l 50–90 µmol/l
LD	18–70 år >70 år	1,8–3,4 µkat/l 1,9–4,2 µkat/l
Magnesium		0,70–0,95 mmol/l
Natrium		137–145 mmol/l
Pankreasamylas		0,15–1,10 µkat/l
Protein		64–79 g/l
TIBC		47–80 µmol/l
Triglycerider		0,45–2,6 mmol/l
Urat	Män Kvinnor 18–50 år Kvinnor >50 år	230–480 µmol/l 155–350 µmol/l 155–400 µmol/l
Urea	Män 18–50 år Män >50 år Kvinnor 18–50 år Kvinnor >50 år	3,2–8,1 mmol/l 3,5–8,2 mmol/l 2,6–6,4 mmol/l 3,1–7,9 mmol/l

<sup>1</sup> Gäller för enzymatisk metod, och även för Jaffémetod och Vitrosmetod om de samkalibrerats med referensmetod.

ras. Denna skillnad är välkänd sedan tidigare, t ex för lipider [16]. En medicinsk beslutsgräns skall ligga på en sådan nivå att man bör ta ställning till analysresultatet. Ett värde utanför gränsen behöver dock inte automatiskt innebära en medicinsk åtgärd. Ett viktigt och kontinuerligt arbete för att optimera de medicinskt motiverade beslutsgränser som behövs inom sjukvården bör göras i nära samarbete mellan klinisk kemi och kliniska specialiteter. På detta sätt går det att undvika onödiga medicinska ställningstaganden när något analysresultat är marginellt utanför det statistiska referensintervallet. Vissa beslutsgränser kan också komma att ligga inom respektive referensintervall. Denna situation råder redan idag för li-

pidanalyser och kan bli aktuell för GT som markör för alkoholmissbruk. Svensk förening för klinisk kemi vill därför att förslag till medicinska gränser för vissa analyter tas fram, tillsammans med berörda specialitetsföreningar.

### Justeringar kan bli nödvändiga

Provtagning och provhantering skedde i studien enligt noggranna riktlinjer. Det gör att preanalytiska felkällor minimerats. Därtill har analysresultaten justerats med hjälp av kontroller för att reducera de nivåskillnader som finns mellan olika metoder.

Verklighetens sjukvård kan tyvärr inte alltid erbjuda opti-

mala betingelser, t ex vad gäller preanalytiska faktorer som provtagning och transport. Det gör att vissa intervall är snävare än de som används idag. Exempelvis är de föreslagna referensintervallen för kalium och kalcium något snävare än vad som gäller vid många laboratorier idag. Det kan därför finnas anledning att vid behov anpassa intervall med hänsyn till kända preanalytiska källor till osäkerhet. Denna anpassning kan göras vid enskilda laboratorier utifrån egen erfarenhet.

## Nordisk biobank och databas skapas

Som en fortsättning på projektet har en nordisk biobank och databas skapats. Biobanken innehåller prov från 1 500 referenspersoner. Syftet med biobanken är att den skall användas i framtiden för att ta fram nya referensintervall för ytterligare analyser än de som nu presenteras. Samtliga rådata och resultat från referensintervallsstudien samlas i den nordiska databasen. Ansökan om att få tillgång till material och data kan göras via styrelsen för Svensk förening för klinisk kemi eller direkt till projektledaren Pål Rustad, Oslo (prustad@furst.no).

Det nordiska samarbetsprojekt som genomförts under de senaste åren har gett oss uppdaterade referensintervall för våra vanligaste allmänkemiska och hematologiska analyser. Standardisering av enzymmetoder tjänar också samma syfte. Förändringar i befolkningen och i metodiken inom klinisk kemi har beaktats.

Svensk förening för klinisk kemi rekommenderar svenska laboratorier att genomföra förändringarna så att vi i Norden får gemensamma referensintervall, något som kan underlätta samarbete och minska risk för missförstånd i en sjukvård med alltmer samarbete regionalt, nationellt och internationellt.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

- Bäck SE, Nilsson JE, Fex G, Jeppsson JO, Rosén U, Tryding N, et al. Towards common reference intervals in clinical chemistry. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:573-92.
- Nilsson SE, Evrin PE, Tryding N, Berg S, McClearn G, Johansson B. Biological values in persons older than 82 years of age: report from a population-based study of twins. *Scand J Clin Lab Invest* 2003;63:1-14.
- Solberg HE. RefVal: a program implementing the recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry on the statistical treatment of reference values. *Comput Methods Programs Biomed* 1995;48:247-56.
- Lahti A, Hyltoft Pettersen P, Boyd JC, Fraser CG, Jørgensen N. Objective criteria for partitioning Gaussian-distributed reference values into subgroups. *Clin Chem* 2002;48:338-52.
- Rustad P. Reference intervals for 25 of the most frequently used properties in clinical chemistry – Proposal by Nordic Reference Interval Project (NORIP). *Klinisk Biokemi i Norden* 2003;15:10-7. ([www.kkno.org](http://www.kkno.org), [www.furst.no/norip/](http://www.furst.no/norip/))
- Mårtensson A. Reference intervals for haematology analytes. Preliminary results from the Nordic Reference Interval Project (NORIP). *Klinisk Biokemi i Norden* 2003;15:20-1. ([www.kkno.org](http://www.kkno.org), [www.furst.no/norip/](http://www.furst.no/norip/))
- Tietz NW, Rinker AD, Shaw LM. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 5. IFCC method for alkaline phosphatase (orthophosphoric-monoester phosphohydrolyase, alkaline optimum, EC 3.1.3.1). *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21:731-48.
- Lorentz K. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 9. IFCC method for alpha-amylase (1,4-alpha-D-glucan 4-glucanohydrolyase, EC 3.2.1.1). International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Committee on Enzymes. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:185-203.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Ferrero CA, Ferard G, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. Part 2. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of creatine kinase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:635-42.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Clerc-Renaud P, Ferrero CA, Ferard G, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. Part 3. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of lactate dehydrogenase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:643-8.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Ferard G, Ferrero CA, Franck PF, et al. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 4. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alanine aminotransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:718-24.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Ferard G, Ferrero CA, Franck PF, et al. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 5. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate aminotransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:725-33.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Ferard G, Ferrero CA, Franck PF, et al. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 6. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of gamma-glutamyltransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:734-8.
- Bais R, Philcox M. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 8. IFCC method for lactate dehydrogenase (L-Lactate: NAD+Oxidoreductase, EC 1.1.1.27). International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32:639-55.
- Junge W, Wortmann W, Wilke B, Waldenstrom J, Kurrle-Weittenhiller A, Finke J, et al. Development and evaluation of assays for the determination of total and pancreatic amylase to the principle recommended by the IFCC. *Clin Biochem* 2001;34:607-15.
- Behandling med lipidsänkande läkemedel vid prevention av hjärtkärlsjukdomar. Information från läkemedelsverket 2003;14(4):9-68. [http://www.mpa.se/workshops/reko/bakg\\_dok/b\\_hyperlipidemi.shtml](http://www.mpa.se/workshops/reko/bakg_dok/b_hyperlipidemi.shtml)



= artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

A project engaging the five Nordic countries has presented common reference intervals for the most frequently used biochemical and haematological analytes. The results are based on samples from up to 3000 healthy adult reference persons and are statistically calculated to include 95 % of the reference population's values. Reference samples were analyzed together with commutable control materials traceable to reference methods (IMEP-17). Enzymes were analyzed using methods traceable to IFCC reference methods. The Swedish Society of Clinical Chemistry now recommends its member laboratories to introduce the new reference intervals and new enzyme methods during 2004.

**Per Simonsson, Arne Mårtensson, Pål Rustad**  
*Läkartidningen* 2004;101:901-5

Correspondence: Per Simonsson, Dept of Clinical Chemistry, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden  
([per.simonsson@klkemi.mas.lu.se](mailto:per.simonsson@klkemi.mas.lu.se))