Redaktör: Jan Lind 08-790 34 84 fax: 08-20 76 19 debatt@lakartidningen.se

Nya gemensamma referensintervall inom klinisk kemi – skräp in, skräp ut!

Ett nordiskt samarbetsprojekt har föreslagit gemensamma referensintervall för de vanligaste kemiska och hematologiska analyserna. Projektets företrädare rekommenderar att laboratorier skall anamma de framräknade referensintervallen men har inga krav på att laboratoriernas mätmetoder först skall vara harmoniserade. Rekommendationen faller därmed på sin egen omöjlighet, och fallet illustrerar dataålderns talesätt »skräp in, skräp ut«.

ANDERS KALLNER
docent, Karolinska laboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, Stockholm
anders.kallner.ks.se

Nyligen publicerades en artikel om »nya referensvärden« i Läkartidningen av Per Simonsson och medarbetare [1]. Den uppmärksammades i en medicinsk kommentar författad av Elvar Theodorsson [2]. Budskapet var i korthet att nu skulle frukten av ett nordiskt samarbete rörande referensintervall (NORIP-projektet) skördas. Det finns anledning att ställa sig skeptisk till den rekommendation som Svensk förening för klinisk kemi (SFKK) ger.

Den ångloksförsedda medicinska kommentarens mest intressanta del är ett citat av lord Kelvin: »... when you can measure what you are speaking about and express it in numbers, you know something about it; but when you cannot express it in numbers, your knowledge is of a meagre and unsatisfactory kind.«

Population, intervall och beslutsgränser

Vi talar om referensvärden hellre än normalvärden; i båda fallen menar vi en fast punkt som resultat kan jämföras med.

Referensvärden förutsätter att en referenspopulation av »normala« individer kan definieras, vilket inte är lätt. Uppgiften är att finna en referenspopulation som är representativ för de individer som skall bedömas. Principen är viktig: *referensvärdet är knutet till en referenspopulation, sammansatt av referensindivider*.

Referensintervallet definieras som de mittersta 95 procenten av resultaten från referenspopulationen. Definitionen täcker även icke normalfördelade resultat, t ex från triglycerider, många hormoner och enzymer.

I en referensvärdesundersökning erfordras ett stort antal referensindivider, vanligen anges 125 individer som ett minimum, för varje kategori, t ex kön och åldersgrupp. För komponenter i »rutinsortimentet« är antalet mätningar sällan ett problem, men däremot att definiera och finna referensindivider och att ta och samla in prov. För specialundersökningar kan de analytiska kostnaderna bli besvärande.

I en del fall sätter man gränsvärden för att uppnå diagnostiska eller sjukvårdspolitiska mål. Om t ex sjukdom karaktäriseras av höga värden för en viss storhet finner man färre sjuka med ett högre gränsvärde – den diagnostiska känsligheten minskar och specificiteten ökar. Omvänt finner man fler sjuka om man sänker gränsvärdet – den diagnostiska specificiteten minskar medan känsligheten ökar. Exempel är gränsvärden för diagnos av diabetes och hyperlipidemi. Sådana gränsvärden kallas ofta »beslutsgränser«.

En omfattande internationell litteratur beskriver principer och beräkningsmodeller liksom försök att etablera referensvärden.

Resultat, mätmetoder och harmonisering

En förutsättning för att resultat skall kunna jämföras är att mätmetoder ger samma resultat på samma prov. Teoretiskt kan detta uppnås genom standardiserade metoder och definierade kalibratorer. Nordiska kliniska kemister var pionjärer när de utvecklade »skandinaviska enzymmetoder«. Det var ett nordiskt initiativ att skapa en internationell kalibrator för proteinmätningar, och internationella kalibratorer finns nu också för apolipoprotein. Jan-Olof Jeppssons standardisering av HbA_{1c}-mätningar har fått internationellt genomslag. Internationella standardiseringsorganisationen (ISO) har lagt fast vilka krav som skall ställas på kalibratorer, och WHO har en omfattande produktion av kalibratorer framför allt inom endokrinologi.

Trots att man nominellt har samma kalibratorer, reagens och instrument skiljer sig resultaten, ibland avsevärt, åt mellan mätningar. Anledningen antas vara att små avvikelser i förutsättningarna får stora effekter som kan vara svåra att förutse. Laboratorier använder kontrollsystem som övervakar att resultaten från ett och samma laboratorium inte varierar mer än vad som specificerats. Liknande system, s k interlaborativa jämförelser (EQA), finns för att bedöma om olika laboratoriers resultat överensstämmer. Traditionell EQA baserad på kringsända prov har ett begränsat värde för det enskilda laboratoriet men kan ge sjukvården viktiga incitament till övergripande insatser.

För att få jämförbara värden har man utvecklat metoder för att rekalibrera mätmetoderna – harmonisera resultaten – med verkliga patientprov.

Nordiska referensintervallsprojektet

Minst två förutsättningar måste uppfyllas för att skapa överförbara referensvärden:

- referenspopulationen måste vara definierad och
- mätmetoderna måste ge överensstämmande resultat.

Referenspopulationen som används i projektet är definierad avseende vissa parametrar. I Simonsons och medarbetares artikel finns en brasklapp om avvikelser som kan hänföras till geografiska och etniska skillnader. Författarna ifrågasätter därmed om referenspopulationen är representativ för befolkningen i lokalsjukhusets upptagningsområde och uppger att intervallen blivit »för vida«.

I Nordiska referensintervallsprojek-

Med dagens mätmetoder är de preanalytiska momenten, som projektet inte anser sig ha full kontroll över, de största källorna till osäkerhet.

tet (NORIP) mättes patientprov med åtta–nio olika metoder. Ett gemensamt referensmaterial mättes på varje laboratorium, och resultaten av patientproven »korrigerades« med en proportionalitetsfaktor som beräknats för varje laboratorium. Emellertid är resultat från olika metoder sällan rent proportionella, i stället ingår i regel ett proportionellt och ett konstant moment.

Den använda tekniken leder därför till ett otillfredsställande dataunderlag. Laboratoriers resultat kan inte harmoniseras med kontrollmaterial på en enda nivå, och den anvisade metoden kan därför inte ge harmoniserade referensintervall. I undersökningen redovisas ingenstans vilka osäkerheter som resultaten kan vara behäftade med, och det är tveksamt om någon sådan utvärdering gjorts.

Hur skall t ex klinikern tolka S-Kalium på 5,0 mmol/l när övre referensvärdesgränsen ändrats från 5,2 mmol/l till 4,8 mmol/l, men mätproceduren är oförändrad?

Inget krav på harmonisering

Med dagens mätmetoder är de preanalytiska momenten, som projektet inte anser sig ha full kontroll över, de största källorna till osäkerhet. Även detta leder till att intervallen blir vida.

Författarna, som i kraft av att vara representanter för EQUALIS, Svensk förening för klinisk kemi samt Nordisk förening för klinisk kemi (NFKK) – vilka alla satsat stora pengar och resurser i projektet –, rekommenderar att laboratorier skall anamma de framräknade referensintervallen. Däremot har man inga krav på att laboratoriernas mätmetoder först skall vara harmoniserade. Rekommendationen faller därför på sin egen omöjlighet.

Slutet av citatet från lord Kelvin bör med fördel modifieras till: »... and when you measure it poorly your knowledge will remain meagre and unsatisfactory«, vilket i dataåldern sammanfattas med »SISU«: »skräp in, skräp ut«!

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Simonsson P, Mårtensson A, Rustad P. Nya gemensamma referensvärden för klinisk kemi. Bättre bas för klinisk bedömning och samarbete. Läkartidningen 2004;101:901-5.
2. Theodorsson E. Norden – åter internationellt lokomotiv inom laboratoriemedicinen. Nygammalt samarbete ger enhetliga referensintervall. Läkartidningen 2004;101: 870-1.

Replik:

Snabbt och samlat införande ett stort steg mot säkrare diagnostik

Det nordiska referensintervallsprojektet bidrar till just den harmonisering som Anders Kallner och andra efterlyser. Ett raskt och samlat införande i Norden är därför ett stort steg mot en säkrare diagnostik.

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«, Fürst Medisinsk Laboratorium, Oslo, Norge

När vi sållat bort mycket av polemiken finner vi att Anders Kallner främst riktar kritik mot två grundläggande punkter: referenspopulationen och harmoniseringen av resultatnivåerna.

Fel om referenspopulationen

Rörande referenspopulationen är det fel att hävda att den är dåligt definierad och orepresentativ. Inklusionskriterierna finns angivna i vår artikel i faktarutan på sidan 902. Därtill är populationen noggrant beskriven i den omfattande projektrapporten (www.furst.no/norip).

Att utgå från en heterogen, nordisk referenspopulation är också en av projektets styrkor, inte minst eftersom vi idag har en mångkulturell patientpopulation. Det är också fel att försöka påskina att provmaterialet från referenspopulationen är behäftat med okontrollerade preanalytiska felkällor. Dessa faktorer standardiserades noga, något som sannolikt bidrar till att referensintervallen för kalium och kalcium, som är känsliga för provtagningsfel, är snävare än tidigare intervall.

Angående harmonisering

Harmonisering av analysresultat är, precis som Anders Kallner riktigt påpekar, en viktig fråga, som klinisk kemi idogt arbetat med under många år. Behovet av harmonisering har också beaktats i projektets design, dels genom inkluderandet av ett humant kontrollmaterial med resultat inom referensintervallen, dels genom att såväl en hög som en låg kontroll medanalyserats. Det humana materialet har för flertalet allmänkemiska komponenter åsatta värden som bestämts med stor säkerhet vid europeiska referenslaboratorier. Genom att justera erhållna resultat i studien har mellanlaboratorievariationen minimerats.

Därtill har kontrollmaterialet gjort det möjligt för varje enskilt laboratorium att kontrollera riktigheten av sina metoder inom referensintervallet. Först om riktigheten uppfyller kriterierna kan laboratoriet använda de föreslagna referensintervallen. Om avvikelsen är större än vad som specificeras i de kalkylark som utvecklats inom projektet rekommenderas laboratoriet att förbättra sin metod, ofta genom kontakt med den diagnostiska industrin.

Det samtidiga införandet av gemensamma internationella enzymmetoder tjänar samma syfte. En harmonisering av enzymresultatens nivåer har också uppnåtts i Norge där övergången skedde för snart ett år sedan. På flera sätt bidrar därför det nordiska referensintervallsprojektet till just den harmonisering som Anders Kallner, i likhet med professionen i övrigt, sätter högt på prioriteringslistan.

Vår artikel i Läkartidningen har som mål att informera kliniska kollegor om den förestående förändringen. Den varken kan eller skall belysa de många metodologiska frågor som måste tas upp i en så pass omfattande studie. För att få en allsidig bild, och skingra missförstånd, rekommenderas Anders Kallner och andra specialintresserade att studera projektets rapporter (www.furst.no/norip). Vetenskaplig publicering är också på gång.

Ett stort steg framåt

Sammantaget innebär det nordiska projektet en gemensam uppdatering av referensintervallen och en harmonisering av de vanligaste kemiska och hematologiska analyserna. Ett raskt och samlat införande i Norden ser vi därför som ett stort steg mot säkrare diagnostik. •