

*Final version 040212*

Till verksamhetscheferna
Klinisk kemi
Sverige

För distribution till berörda**Information från SFKK och EQUALIS AB:****Införande av gemensamma referensintervall (NORIP) i Sverige*****(En lathund)*****Bakgrund**

Införandet av de nya referensintervallen startar nu i olika delar av Sverige. Samtidigt införs nya enzymmetoder och samkalibrering av Kreatinin. Frågorna är många. SFKKs styrelse har därför beslutat att tillsammans med EQUALIS gemensamt ta fram riktlinjer och information. Detta är en lathund i ditt laboratoriums arbete med förändringarna.

Detta dokument uppdateras allt eftersom nya frågor dyker upp. Gå in på EQUALIS hemsida under NORIP, www.equalis.se/NORIP.htm, och se om ny version, med nytt datum, finns tillgängligt.

Rekommenderade referensintervall

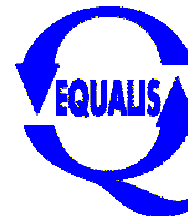
Se tabeller bilagda sist i detta dokument.

Vad är syftet med X?

NFKK Reference Serum X består av fruset humant serum från blodgivare som tagits fram för att vara så likt vanliga patientprover som möjligt. Inga tillsatser är gjorda. Koncentrationen av de flesta komponenterna i X är bestämda och spårbara till IMEP-17 Material 1 eller CAL som i sin tur är analyserade med referensmetodik. Undantag finns dock. Enzymkoncentrationerna (utom ALAT och CK) är åsatta med Roches IFCC-spårbara metoder. Resultaten för ALAT, CK, Bilirubin, HDL-Kolesterol, Fosfat och Protein är spårbara till certifierade referensmaterial framtagna av den tyska föreningen för klinisk kemi DGKC 1997. Komplet information finns i det certifikat som tagits fram inom NORIP-projektet och som finns på NORIPs hemsida (www.furst.no/norip/) under fliken **NFKK Reference Serum X**.

X är en kontroll med åsatta värden, inte en kalibrator. Dess funktion är att säkerställa att det enskilda laboratoriets metodik ger resultat inom referensintervallet på samma nivå som de som erhöles i NORIP-projektet och som ligger till grund för de nya nordiska referensintervallen. Först då kan de nya referensintervallen användas.

Per Simonsson Ordförande SFKK	Klinisk kemi Universitetssjukhuset MAS 205 02 Malmö	Telefon 040-331459 Minicall 0746-222 125	Telefax 040-33 62 86	E-post per.simonsson@klkemi.mas.lu.se
-------------------------------------	--	---	-------------------------	--



Hur analyseras X?

Instruktioner finns dels i certifikatet och i den nedan nämnda Excel-mallen. Här följer ytterligare några råd:

- Laboratoriet ska mäta 10 replikat av både X och laboratoriets ordinarie brukskalibrator i samma analysserie.
- Undvik möjlig störning av drift inom analysserien genom att analysera i denna ordning: 3 st X, 3 st brukskalibrator, 2 st X, 4 st brukskalibrator, 2 st X, 3 st brukskalibrator och 3 st X.
- Om man använder flera olika brukskalibratörer så bör man för respektive komponent välja den som ligger närmast X i nivå när man lägger in värdena i Excel-mallen.
- Om laboratoriet använder S-Kreatinin-metod enligt Jaffé är det lämpligt att analysera EQUALIS kreatininfria serum i nära anslutning till mätningarna på X.

Hur bedöms resultat från X?

På EQUALIS hemsida under NORIP finns en Excel-mall (*Material X, Ladda ner [Excelblad](#)*) som hjälpmedel för beräkningar vid mätningar på X som kan användas för att få hjälp med att bedöma om laboratoriets avvikelse är acceptabla. Lägg in laboratoriets egna resultat och bedöm om de acceptabla gränserna för bias uppnås för respektive komponent. Om så är fallet kan de nya referensintervallen införas.

Vad ska de laboratorier göra som inte uppnår acceptansgränserna för X för en viss komponent?

Om laboratoriet har instrument, reagens och kalibrator från en och samma diagnostikaleverantör och analyserar helt enligt leverantörens anvisningar så skall i första hand leverantören kontaktas för diskussion och åtgärd.

Om man inte har all utrustning från samma leverantör eller avviker från leverantörens instruktioner så får laboratoriet lösa problemet på egen hand. Vi vill då bara ge några allmänna råd. Gå igenom punkterna nedan för att få uppslag om vad som kan göras:

- Är det något tillfälligt fel på instrumentet, reagenset eller kalibratören?
- Följer laboratoriet de instruktioner som finns för instrument, reagens och kalibrator?
- Är den konstaterade avvikelsen typisk för det använda instrumentet, reagenset eller kalibratören? För att utreda detta kan man mäta på kontrollmaterialen L, H och P som användes vid mätningen av NORIP:s referenspersonprover. L har oftast nivåer som ligger under referensintervallet och H ligger över. På NORIP:s hemsida presenteras det förhållande som erhöles mellan L och H med olika metoder.
- Försök att komma fram till gemensamma åtgärder för alla som använder samma utrustning.
- Kan det använda (instrumentet), reagenset eller kalibratören bytas ut mot något bättre?
- För att få mer kunskap om var problemet ligger kan laboratoriet jämföra sina patientresultat med annat laboratorium. Helst med ett annat laboratorium som visat att man kan använda



NORIP:s referensintervall. Speciellt viktigt är att jämföra värden nära referensintervallgränserna.

- Om acceptansgränserna inte kan uppnås kan laboratoriets ledning besluta om faktorisering.
- Alternativt får annat referensintervall än NORIP:s användas.

Speciellt om S–Calcium

Anders Larsson et al. har i artikeln ”P–Calcium bör tas utan stas. Gamla iakttagelser gäller fortfarande.” skrivit att de preanalytiska faktorerna har stor betydelse för S–Calcium. Artikeln är publicerad i Klinisk Kemi i Norden 3, 2002, 20 –21. Konsekvensen kan vara att NORIP:s referensintervall bara kan tillämpas om man följer provtagningsinstruktionerna som gällde vid NORIP. Vila 15 minuter och ingen stas. Ladda ner Anders Larssons artikel från www.equalis.se/NORIP.htm.

Speciellt om B–EVF

Information finns på EQUALIS hemsida www.equalis.se/NORIP.htm,

Ladda ner ”Så rapporteras B–EVF” (pdf)

Bland annat kommenteras där problemet med att avrunda referensintervallgränserna.

Speciellt om P–Glukos

Information finns på EQUALIS hemsida www.equalis.se/NORIP.htm,

Ladda ner ”Från B–Glukos till P–Glukos” (pdf)

Det dokument innehåller många olika aspekter men det som är viktigast i detta sammanhang är att NORIP:s referensintervall har mindre betydelse för tolkningen av P–Glukos eftersom internationellt accepterade medicinska beslutsgränser finns.

Speciellt om S–Kreatinin

SFKK och EQUALIS Expertgrupp för Allmän kemi rekommenderar de som använder Jaffé-metoder eller Vitros-metoder att samkalibrera sig med mer specifika metoder genom att korrigera lågpunktskalibreringen med hjälp av EQUALIS kreatininfria serum. Information finns på EQUALIS hemsida www.equalis.se/NORIP.htm, klicka på ”EQUALIS kreatininfria serum, Ladda ner [analyscertifikat](#) (pdf)”. .



Hur skall jag göra med referensintervallen för barn?

NORIP gäller för vuxna (18 år och äldre). För barn har inga nya referensintervall tagits fram. Ett alternativ är att existerande barnreferensintervall behålls fränsett de förändringar som blir nödvändiga vid införande av IFCC-enzymmetoder. I dessa fall måste givetvis en omräkning ske. Många av dagens barnreferensintervall sträcker sig upp till och med 16 års ålder. Hur 17 åringar skall hanteras får avgöras av det enskilda laboratoriet.

Barnreferensintervallen kommer sannolikt att utredas i ett framtida nordiskt projekt.

Skall jag och får jag anpassa de rekommenderade intervallen?

Du kan använda de rekommenderade intervallen om dina metoder uppvisar en acceptabel bias när du analyserat X enligt information ovan. Annat intervall, t ex leverantörens, får annars användas.

Referensintervallen är uttryckta som tvåsidiga intervall. Kliniskt kan det uppfattas ointressant för vissa analyser, t ex enzymer, att ange det nedre intervallet. I så fall kan man själv besluta att ange "mindre än". Intervallet kommer dock då att inkludera 97,5 % av referenspopulationen.

Referensintervall kan förändras till beslutsgränser genom att kliniska faktorer beaktas. Det kan vara medicinska men också preanalytiska faktorer. Ett exempel är referensintervallet för Kalium där man kan välja att lägga till en osäkerhet för att kompensera för preanalytiska felkällor. Att åtgärda dessa felkällor är dock att föredra.

Ur ett kliniskt perspektiv kan det uppfattas naturligt att avrunda siffervärdena. Det gäller t ex vissa analyser inom hematologin som på inrådan av den nordiska arbetsgruppen för NORIP hematologi är angivna med tre siffror. Se även dokumentet "Så rapporteras B-EVF" (pdf)



Information till beställare av laboratorieanalyser

En artikel kommer att publiceras i Läkartidningen i mars. Den ger en kortfattad information riktad primärt till kliniska läkare. Den innehåller av SFKK rekommenderade referensintervall inom allmänskemi och hematologi. Artikeln publiceras i SFKK:s tidskrift i vår.

Här är ett förslag till information till beställarna, baserat på artikeln i Läkartidningen.

Klipp och klistra gärna ur denna text!

En övergång i Norden till nya, gemensamma referensintervall för de vanligast kemiska och hematologiska analyserna rekommenderas av de nordiska föreningarna för klinisk kemi. Målet är att minska risker för missförstånd och på så sätt 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.

Mer än hundra laboratorier i Norden har samlat in och analyserat prover från 3 000 personer. Personerna är subjektivt friska, tar inga andra receptbelagda läkemedel än p-piller och östrogensubstitution och är 18 år eller äldre.

Svensk Förening för Klinisk Kemi rekommenderar att svenska laboratorier under 2004 går över till nya referensintervall.

Nya enzymmetoder ger stor förändring

Under många år har den internationella föreningen för klinisk kemi utvecklat nya referensmetoder för bestämning av de vanligaste enzymerna. Praktiskt användbara varianter av dessa har successivt införts vid nordiska laboratorier men då har resultaten i vissa fall faktoriserats till den traditionella nivån. SFKK rekommenderar att denna faktorisering upphör, något som kommer att betyda kraftiga sänkningar av resultatnivån för några av enzymanalyserna, främst Alkaliska fosfataser (ALP) och Laktatdehydrogenas (LD) (Tabell 2).



För Gamma-glutamyltransferas (GT) och Alaninaminotransferas (ALAT) ses högre referensintervall än tidigare. Orsaken är okänd men kan bero på flera faktorer som generellt ökad alkoholkonsumtion under de senaste decennierna.

Med undantag för enzymerna ALP, LD, Amylas, Pankreas-amylas och för vissa laboratorier Kreatinin sker det ingen samtidig ändring av mätmetoderna. Medicinska beslutsgränser påverkas därför i princip inte av ändringarna av referensintervallen.

Skillnad referensintervall och medicinsk beslutsgräns

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

Referenser

1. 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 – 17. (www.kkno.org, www.furst.no/norip/)
2. Mårtensson A. Reference intervals for haematology analytes. Preliminary results from the Nordic Reference Interval Project (NORIP). *Klinisk Biokemi i Norden* 2003; 15: 20 - 21. (www.kkno.org, www.furst.no/norip/)
3. Simonsson P, Mårtensson A, Rustad P. Nya gemensamma nordiska referensintervall inom klinisk kemi: Bättre bas för klinisk bedömning och samarbete. *Läkartidningen* (in press) 2004.

Bifoga gärna tabellerna nedan, eventuellt efter lokal anpassningar!

Per Simonsson
SFKK

Arne Mårtensson
EQUALIS AB



Referensintervall enligt NORIP för klinisk kemi

Antagna av styrelsen för Svensk Förening för Klinisk Kemi 2003-08-20.

Referensintervallen har framtagits ur resultat erhållna från 3000 i Norden boende vuxna referenspersoner och inkluderar 95 % av referenspopulationens värden.

System	Komponent	Undergrupp	Referensintervall	Enhet
P-/S-	ALAT	Män	0,15 – 1,1	µkat/L
		Kvinnor	0,15 – 0,75	µkat/L
P-/S-	ALP		0,60 – 1,8	µkat/L
P-/S-	Amylas		0,40 – 2,0	µkat/L
P-/S-	Albumin	18 – 40 år	36 – 48	g/L
		41 – 70 år	36 – 45	g/L
		>70 år	34 – 45	g/L
P-/S-	ASAT	Män	0,25 – 0,75	µkat/L
		Kvinnor	0,25 – 0,60	µkat/L
P-/S-	Bilirubin		5 – 25	µmol/L
P-/S-	Calcium		2,15 – 2,50	mmol/L
P-/S-	CK	Män 18 – 50 år	0,80 – 6,7	µkat/L
		Män >50 år	0,70 – 4,7	µkat/L
		Kvinnor	0,60 – 3,5	µkat/L
P-/S-	Fosfat	Kvinnor	0,80 – 1,5	mmol/L
		Män 18 – 50 år	0,70 – 1,6	mmol/L
		Män >50 år	0,75 – 1,4	mmol/L
fP-	Glukos		4,2 – 6,3	mmol/L
P-/S-	GT	Män 18 – 40 år	0,15 – 1,3	µkat/L
		Män >40 år	0,20 – 1,9	µkat/L
		Kvinnor 18 – 40 år	0,15 – 0,75	µkat/L
		Kvinnor >40 år	0,15 – 1,2	µkat/L
P-/S-	Järn		9 – 34	µmol/L
P-/S-	Järnmättnad	Män	0,15 – 0,60	
		Kvinnor 18 – 50 år	0,10 – 0,50	
		Kvinnor >50 år	0,15 – 0,50	

Referensintervall enligt NORIP för klinisk kemi (forts.)

System	Komponent	Undergrupp	Referensintervall	Enhet
P–	Kalium		3,5 – 4,4	mmol/L
S–	Kalium		3,6 – 4,6	mmol/L
P–/S–	Kolesterol	18 – 30 år	2,9 – 6,1	mmol/L
		31 – 50 år	3,3 – 6,9	mmol/L
		>50 år	3,9 – 7,8	mmol/L
P–/S–	HDL-Kolesterol	Kvinnor	1,0 – 2,7	mmol/L
		Män	0,80 – 2,1	mmol/L
P–/S–	LDL-Kolesterol	18 – 30 år	1,2 – 4,3	mmol/L
		31 – 50 år	1,4 – 4,7	mmol/L
		>50 år	2,0 – 5,3	mmol/L
P–/S–	Kreatinin*	Män	60 – 100	µmol/L
		Kvinnor	50 – 90	µmol/L
P–/S–	LD	18 – 70 år	1,8 – 3,4	µkat/L
		>70 år	1,9 – 4,2	µkat/L
P–/S–	Magnesium		0,70 – 0,95	mmol/L
P–/S–	Natrium		137 – 145	mmol/L
P–/S–	Pankreasamylas		0,15 – 1,10	µkat/L
P–/S–	Protein		64 – 79	g/L
P–/S–	TIBC		47 – 80	µmol/L
P–/S–	Triglycerider		0,45 – 2,6	mmol/L
P–/S–	Urat	Män	230 – 480	µmol/L
		Kvinnor 18 – 50 år	155 – 350	µmol/L
		Kvinnor >50 år	155 – 400	µmol/L
P–/S–	Urea	Män 18 – 50 år	3,2 – 8,1	mmol/L
		Män >50 år	3,5 – 8,2	mmol/L
		Kvinnor 18 – 50 år	2,6 – 6,4	mmol/L
		Kvinnor >50 år	3,1 – 7,9	mmol/L

* Referensintervallet för S–Kreatinin gäller för enzymatisk metod, och även för Jaffémetod och Vitrosmetod om de samkalibrerats med EQUALIS kreatininfria serum eller med referensmetod.



Referensintervall enligt NORIP för hematologi

Antagna av styrelsen för Svensk Förening för Klinisk Kemi 2003-08-20.

Referensintervallen har framtagits ur resultat erhållna från 1800 referenspersoner främst boende i Sverige och Finland och inkluderar 95 % av referenspopulationens värden.

System	Komponent	Undergrupp	Referensintervall	Enhet
B-	Hemoglobin	Kvinnor	117 – 153	g/L
		Män	134 – 170	g/L
B-	EVF	Kvinnor	0,350 – 0,458	g/L
		Män	0,393 – 0,501	g/L
B-	Erythrocyter	Kvinnor	3,94 – 5,16	10 ¹² /L
		Män	4,25 – 5,71	10 ¹² /L
Erc-	MCV		82 – 98	fL
Erc-	MCH		27,1 – 33,3	pg
Erc-	MCHC		317 – 357	g/L
B-	Leukocyter		3,5 – 8,8	10 ⁹ /L
B-	Trombocyter	Kvinnor	165 – 387	10 ⁹ /L
		Män	145 – 348	10 ⁹ /L