

Uten sammenlikningsgrunnlag
er laboratorieresultater meningsløse

Felles referanseintervaller

Et kvantitativt laboratorieresultat alene er ikke bærer av informasjon som har klinisk nytteverdi. I tillegg til opplysninger om pasientens tilstand og prøvetakingssituasjonen, er det nødvendig å ha en «målestokk» for resultatet. Dette sammenlikningsgrunnlaget kan være for eksempel en klinisk beslutningsgrense («pasienten kan ha sykdom A dersom resultatet av analysen B i plasma er over ...»), et terapinivå («for optimal effekt bør plasmakonsentrasjonen av C ligge mellom ...») eller et referanseintervall («friske individer har vanligvis verdier mellom grensene ...»). Det er viktig å skille mellom dette siste intervallet og kliniske kriterier (beslutningsgrense, terapinivå, etc.), som gir grunnlag for slutninger om diagnose, prognose, terapi og forløp.

Referanseintervallet tillater vanligvis ikke slike kliniske beslutninger. Det forteller hva som er vanlig å finne hos en veldefinert gruppe individer, som regel friske. Oftest lar man intervallet omfatte 95 % av individene i denne gruppen, slik at 2,5 % av resultatfordelingen ligger under nedre grense og 2,5 % over den øvre. En verdi utenfor dette intervallet betyr ikke nødvendigvis sykdom, og en verdi innenfor heller ikke at individet er friskt. Men det kan likevel ha betydelig informasjonsverdi å vite om resultatet er typisk eller svært uvanlig for de verdiene man finner hos individene i referansegruppen. Et utypisk resultat bør ofte følges av andre undersøkelser for å kartlegge den kliniske tilstanden. Det er også viktig å huske på at det kan være farlig å overse behovet for slike undersøkelser bare fordi resultatet ligger innenfor referanseintervallet.

Alle klinisk-kjemiske laboratorier har – eller bør ha – referanseintervaller som er avstemt mot de analysemetodene laboratoriet benytter og den populasjon av mennesker det betjener. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) har utgitt en anbefaling, i seks deler, om hvordan man kan etablere slike referanseintervaller (1). Det første dokumentet definerer og forklarer begrepet referanseverdi og andre viktige begreper, og de andre delene beskriver hvordan man produserer og bruker referanseverdier. Både teorien og metodene er greit beskrevet. Imidlertid har man et meget alvorlig praktisk problem: Å etablere referanseintervaller er et stort prosjekt, ofte langt større enn mange laboratorier har ressurser til å gjøre selv, særlig hvis det er behov for separate referanseintervaller for begge kjønn og ulike aldersgrupper. For å få pålitelige estimater er det nødvendig å samle mange laboratorieresultater i hver av gruppene, helst 120 eller flere. Et alternativ er å hente referanseintervaller fra andre laboratorier eller fra litteraturen og bekrefte at de passer for eget laboratorium. Man kan for eksempel ved utveksling av kontroll- og/eller pasientprøver utrede eventuelle forskjeller som man må ta hensyn til når referanseintervallene skal importeres. Alternativt kan man utføre mindre studier på eget laboratorium for å se om resultatene blir sammenliknbare med de referanseintervallene man ønsker å overta.

I dette nummer av Tidsskriftet presenterer Petter Urdal og medarbeidere (2) et viktig nordisk samarbeidsprosjekt: Nordic reference interval project (NORIP). Dette prosjektet har mange fine egenskaper: Persongrunnlaget er representativt for de nordiske landene, viktige analyser er inkludert og antall resultater er stort nok til sikker statistikk. Prosjektet tilbyr også en spesiell kalibrator som kompensere for forskjeller mellom laboratoriene og de analyse-

metodene som blir benyttet. Dette er en forutsetning når man skal importere de nordiske referanseintervallene. Flere av de foreslåtte referanseintervallene er allerede tatt i bruk på norske og andre nordiske laboratorier.

Der hvor det er relevant, har man produsert separate referanseintervaller for kvinner og menn og for ulike aldersgrupper (3). Imidlertid har det nordiske samarbeidsprosjektet ikke tatt hensyn til at den nordiske befolkningen er blitt relativt sammensatt som følge av økt innvandring, for ulike etniske grupper i en befolkning kan ha forskjellige referanseområder (4).

Hvorfor kan man ikke bestemme referanseintervaller på grunnlag av alle pasientresultatene som laboratoriet har i sin database? Ideen til en indirekte metode er ikke ny; den ble lansert i begynnelsen av 1960-årene. Man analyserer data med statistiske teknikker som lar en identifisere den «normale» fordelingen. Denne metoden kan virke fristende og arbeidsbesparende, men den er svært upålitelig (5). Imidlertid er det mulig å dra nytte av laboratoriets database om man kobler den med klinisk informasjon slik at man kan velge ut individene med passende helsetilstand. Finske kolleger har vist at det kan være en farbar vei (6).

Som konklusjon er det rimelig å anta at man i fremtiden mer og mer vil bestemme referanseintervaller på grunnlag av større samarbeidsprosjekter, slik NORIP-prosjektet er et fint eksempel på. Bruk av koblede data fra klinisk virksomhet og laboratorium kan vise seg å være et nyttig supplement.

Helge Erik Solberg

helge.erik.solberg@rikshospitalet.no

Helge Erik Solberg (f. 1937) er dr.med., spesialist i klinisk biokjemi og overlege ved Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet. Han var leder i et ekspertpanel i International Federation of Clinical Chemistry som utarbeidet seks internasjonale anbefalinger om referanseverdier, og har vært medlem av den skandinaviske referanseverdikomiteen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of Reference Values. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 1. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 337–42; Part 2. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 639–44; Part 3. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988; 26: 593–8; Part 4. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29: 531–5; Part 5. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 645–56; Part 6. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 657–62.
2. Urdal P, Bolann B, Marstein S, Rustad P, Steensland H, Åsberg A. Oppdaterte referanseintervaller for klinisk-kjemiske komponenter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1515–7.
3. Lahti A, Hyltoft Petersen P, Boyd JC, Rustad P, Laake P, Solberg HE. Partitioning of nongaussian distributed biochemical reference data into subgroups. *Clin Chem* 2004; akseptert for publisering.
4. Horn PS, Pesce AJ. Effect of ethnicity on reference intervals. *Clin Chem* 2002; 48: 1802–4.
5. Solberg HE. Using a hospitalized population to establish reference intervals: pros and cons. *Clin Chem* 1994; 40: 2205–6.
6. Kouri T, Kairisto V, Virtanen A, Uusipaikka E, Rajamaki A, Finneman H et al. Reference intervals developed from data for hospitalized patients: computerized method based on combination of laboratory and diagnostic data. *Clin Chem* 1994; 40: 2209–15.