

Endelig rapport

Arbejdsgruppe under DSKB for etablering af graviditetsspecifikke referenceintervaller i Danmark

Baggrund

Referenceintervaller for gravide er en udfordring inden for klinisk biokemi og i klinisk praksis. De fysiologiske forandringer under graviditeten bidrager til ændringer i, hvad der må opfattes som normalt for mange af de hyppigst anvendte klinisk biokemiske analyser. Således kan brug af eksisterende referenceintervaller baseret på ikke-gravide resultere i over- eller underbehandling. Dette medfører behov for særskilte referenceintervaller under graviditet for de hyppigst anvendte relevante biokemiske analyser, optimalt set opdelt i 1., 2., 3. trimester samt efterfødselsperioden.

Et lægefagligt udvalg udpeget af Specialerådet for Klinisk Biokemi i Region Midtjylland har udarbejdet anbefalinger til trimester-specifikke referenceintervaller for de hyppigst anvendte biokemiske analyser - dog undtaget koagulationsanalyser. Udvalget har taget udgangspunkt i to publikationer fra Klinisk Biokemisk Afdeling, Gentofte Hospital (Szecsi PB. Thromb Haemost. 2010;103:718 og Klajnbard A. Clin Chem Lab Med 2010;48:237-48) samt supplerende litteratur. Referenceintervallerne er vurderet med udgangspunkt i de analysemetoder, der anvendes i Region Midtjylland og Region Nordjylland. Disse to regioner har et velfungerende formaliseret samarbejde vedrørende harmonisering af referenceintervaller generelt i den kliniske vejledningsgruppe (KVG). Disse regionale anbefalinger til trimester-specifikke referenceintervaller fremgår af bilag 1. KVG har godkendt disse referenceintervaller og de er i meget vid udstrækning implementeret på de klinisk biokemiske afdelingers analysefortegnelser/laboratorievejledninger i Region Midtjylland og Region Nordjylland. Af tekniske grunde er det for nuværende ikke muligt at importere information om igangværende graviditetsstatus til laboratorieinformationssystemerne Labka og BCC.

Et nyetableret nationalt lægefagligt udvalg under Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) har fået til opgave at vurdere, hvorvidt det ovennævnte regionale forslag kan udbredes til hele Danmark.

Der foreligger for udvalgte analytter forskelle i ikke-gravid referenceintervaller på trods af metode-/udstyrslighed på tværs af regionerne. For nogle af analytterne er denne forskel større end hvad der betegnes som acceptabelt ifølge DEKS. Denne problematik ligger udenfor kommissoriet for nærværende arbejdsgruppe. Kommissoriet for DSKB arbejdsgruppen fremgår af bilag 2.

Udvalgets medlemmer

I 2017 nedsatte DSKB nærværende arbejdsgruppe, hvis formål er at etablere et validt grundlag for indførelse af graviditetsspecifikke referenceintervaller. Arbejdsgruppens medlemmer er udpeget af DSKB med lægefaglig repræsentation af alle 5 regioner:

- Region Midtjylland: Rie McGrail, overlæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Regionshospitalet Randers (e-mail: riechris@rm.dk)
- Region Syddanmark: Jesper Revsholm, afdelingslæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Odense Universitetshospital (e-mail: Jesper.Farup.Revsholm@rsyd.dk)
- Region Hovedstaden og Region Sjælland: Pia Bükmann Larsen, 1. reservelæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Hvidovre Hospital og Sjællands Universitetshospital (e-mail: pibl@regionsjaelland.dk)
- Region Nordjylland: Anette Tarp Hansen, afdelingslæge, ph.d., Klinisk Biokemi, Aalborg Universitetshospital (e-mail: a.tarp@rn.dk). Formand for udvalget.

Arbejdsgang

- Kortlægning af nuværende (pr. 1. marts 2018) apparatur og metoder indenfor almen kemi, immunkemi, hæmatologi og rutinekoagulation dækkende klinisk biokemiske afdelinger for alle fem regioner i Danmark.
- Vurdering af hvorvidt det samlede forslag fra Region Midtjylland og Region Nordjylland er repræsentativt metode- og apparaturmæssigt for hele Danmark.
- Med udgangspunkt i referenceintervall-studierne fra Gentofte Hospital og supplerende litteratur, at lave et færdigt forslag til graviditetsspecifikke referenceintervaller på nationalt plan. Kernen

heri vil være at vurdere, om det på analyt-niveau kan appliceres på nationalt plan i kontekst af nuværende analysemetoder, reagenser og udstyr i Danmark.

- Vurdere, hvorvidt det for udvalgte analyser er nødvendigt at etablere metode-specifikke referenceintervaller.
- Sammenligning med ikke gravide referenceintervaller.
- Når et færdigt forslag foreligger, inviteres en lægelig repræsentant fra DSOG til at bidrage med faglig sparring
- Kommunikere de graviditetsspecifikke referenceintervaller ud: Fremlægge færdigt forslag mundtligt på DSKB-møde samt i en skriftlig rapport. Evt. endvidere på et møde i DSOG-regi.

Kriterier i udvælgelse af kilder:

- Publikationer i peer reviewed tidsskrift
- Angivelse af analysemetode, reagens, analyseudstyr
- Gennemskuelig angivelse af korrekthed og præcision
- Adhærens til CLSI-retningslinjerne EP28-A3c for etablering af referenceintervaller
- Nyere studier (2005-)
- Skandinavisk population, hvor det er muligt
- Stor stikprøve med relevant fordeling mellem trimestre og postpartum-periode
- Metodelighed med metode anvendt i vores laboratorier (med mindre der er metodeafhængighed for den enkelte analyt)
- Angivelse af sporbarhed

Overordnede beslutninger

Tidsfæstelse af apparatur-/metode-repertoire:

Vi har valgt at betragte det repertoire af udstyr svarende til per 1. marts 2018.

Referenceinterval ved fødsel og efterfødselsperiode: Sammenlægning af partus, partus +1 og partus+2

I det godkendte forslag fra Region Midtjylland og Nordjylland anvendtes terminologien ”partus”, ”partus +1” og ”partus+2”. Dette refererer referenceintervaller til fødselstidspunktet (partus) og de efterfølgende 2 dage (partus +1 og partus+2). I den aktuelle nationale arbejdsgruppe er referenceintervaller til disse 3 meget tætliggende tidspunkter fusioneret i ét referenceinterval ved at anvende nederste og øverste referencegrænse for de 3 dage.

Fusion af underinddelte referenceintervaller indenfor de enkelte trimestre

Eventuel sammenlægning af underinddelte referenceintervaller indenfor det enkelte trimester gøres efter følgende formel: det vurderes hvorvidt der er kliniske eller metode-/apparatur-specifikke vigtige forskelle i det pågældende tilfælde. I de tilfælde hvor der kan fusioneres sammenlægges ved at anvende nederste og øverste referencegrænse. Dette gælder særligt for 1. trimester).

Referenceintervaller for 1. trimester

Der foreligger i litteraturen meget sjældent referenceintervaller for 1. trimester før 7. gestationsuge og derfor defineres 1. trimester som 7. til 12. gestationsuge. For de analytter, hvor der ikke foreligger fastlagt referenceintervaller ved decideret afprøvning og/eller angivelse af reference, angives ”Ikke fastlagt” for pågældende analyt. Dette drejer sig hovedsageligt om analytter i 1.trimester. Der etableres ét referenceinterval for 1. trimester.

Analytter undtaget fra national rapport

For følgende analysegrupper har arbejdsgruppen vurderet, at det ikke er muligt eller klinisk relevant at etablere nationale graviditetsspecifikke referenceintervaller:

- Lipider (total kolesterol, triglycerid, HDL, LDL: DSKB har nationalt understøttet brug af opmærksomhedsgrænser frem for referenceintervaller (Nordestgaard et al. 2009).
- Thyroidea-parametre (frit T4 og T3, TBG, TRAB, TBK (T4-uptake/ T3-test): På baggrund af betydelige metodeforskelle vurderes det ikke rimeligt at etablere fælles nationale referenceintervaller for gravide.
- APTT (store reagensforskelle og forskelle i referenceintervaller på tværs af laboratorier). Generelt lavere værdier sammenlignet med ikke-gravide.

- Ferritin – vi anvender den WHO bestemte diagnostiske grænse på 15 mikrogram/liter også for gravide, velvidende at op imod 30% af gravide ligger under denne grænse. Dette understøttes af Sandbjerg guidelines (Larsson, Sandbjerg Guidelines, WHO guideline).
- Vedrørende udredning af mulig vitamin B12 mangel under graviditet (kritisk litteraturgennemgang og oplæg til arbejdsgruppen venligst foretaget af læge, ph.d. Johan Arendt, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital). Niveauerne af P-Vitamin B12 falder henover gestationsalder – i enkelte studier er der rapporteret op til 50% fald fra 1. til 3. trimester. Den patologiske cut-off under graviditet i forhold til moderen og risiko for negative graviditetsudkomme mangler dog at blive fastlagt og der vurderes at være ikke ubetydelige metodeforskelle på tværs af immunkemiske vitamin B12-analyser. P-Vitamin B12 analysen er derfor vanskelig at anvende til diagnostisk brug under graviditet. P-methylmalonat vurderes at være en robust metode til første diagnostiske skridt ved behov for vitamin B12 mangel-udredning under graviditet. Niveauerne af P-methylmalonat er stort set uændrede af pågående graviditet. Der er stor metodelighed for P-methylmalonat på tværs af landet (LCMSMS) med ensartede ikke-gravide referenceintervaller. Det vurderes ikke klinisk relevant at etablere et særskilt graviditetsspecifikt referenceinterval for P-methylmalonat. Arbejdsgruppen foreslår at man i lokale laboratorievejledninger/analysefortegnelser anfører anbefaling om brug af P-methylmalonat fremfor P-Vitamin B12 i de tilfælde, hvor udredning er relevant under svangerskab.

Vedrørende brug af fibrin D-dimer under graviditet

Anvendelse af fibrin D-dimer under graviditet er endnu uafklaret i relation til den akutte diagnostik af dyb venøs trombose. På nuværende tidspunkt foreligger således ikke nogen veletableret diagnostisk cut-off til brug under graviditet. Arbejdsgruppen rapporterer derfor trimester-specifikke referenceintervaller for Fibrin D-dimer fremfor diagnostiske cut-off grænser.

Lokal implementering

Arbejdsgruppen håber, at laboratorierne i Danmark så vidt muligt vil tage positivt imod de foreslåede referenceintervaller og dermed fremme en national ensretning af de graviditetsspecifikke referenceintervaller. Det færdige forslag fra udvalget til trimester-specifikke referenceintervaller fremgår af bilag 2.

Bilag.

Bilag 1. Regionalt forslag til trimester-specifikke referenceintervaller for gravide. Udarbejdet af et lægefagligt udvalg fra specialet Klinisk Biokemi dækkende Region Midtjylland og Region Nordjylland. Godkendt af den kliniske vejledningsgruppe (KVG) for Region Midtjylland og Region Nordjylland og i vid udstrækning implementeret.

Bilag 2. Kommissorium for arbejdsgruppen under DSKB for etablering af graviditetsspecifikke referenceintervaller i Danmark

Bilag 3. Færdigt nationalt forslag fra DSKB-udvalget til trimester-specifikke referenceintervaller for gravide.