

Første skridt mod ensartede pædiatriske referenceintervaller i Danmark.

Indholdsfortegnelse

KOMMISSORIUM	1
BAGGRUND.....	2
ARBEJDSGANG	2
DATABEHANDLING OG KILDEUDVÆLGELSE	3
ARBEJDSGRUPPENS ANBEFALINGER TIL PÆDIATRISKE REFERENCEINTERVALLER I DANMARK	3
SÆRLIG METODESPECIFICITET.....	4
OVERFØRSEL AF REFERENCEINTERVALLER TIL DE ENKELTE LABORATORIER.....	4
LOKAL VERIFIKATION AF REFERENCE INTERVALLER	4

Kommissorium

I 2013 nedsatte DSKB en arbejdsgruppe med dét formål at etablere et validt grundlag for fastlæggelse af børnereferenceintervaller i Danmark.

Arbejdsgruppen bestående af DSKB-medlemmer blev udpeget af DSKB's bestyrelse. Deltagerne i arbejdsgruppen var:

- Maria Boysen Sandberg (kemiker, Afdeling for klinisk biokemi og farmakologi, Odense Universitetshospital)
- Trine Holm Johannsen (afdelingslæge, Klinik for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab)
- Lars Ødum (ledende overlæge, Klinisk Biokemisk Afdeling Roskilde Sygehus)
- Nete Hornung (ledende overlæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Regionshospitalet Randers)
- Søren Ladefoged (overlæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital)
- Karen Søeby (1. reservelæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Roskilde Sygehus/Hvidovre Hospital).

Sammensætningen af gruppen betød at 4 af de 5 regioner var repræsenteret.

Arbejdsgruppen har nu afsluttet sit arbejde efter en gennemgang af den aktuelle litteratur. Arbejdet er udmundet i konkrete forslag til pædiatriske referenceintervaller for 75 analytter.

Baggrund

Børnereferenceintervaller er en udfordring indenfor klinisk biokemi. Børns fysiologiske udvikling bevirker, at mange laboratorieparametre ændres med alderen, og dette medfører et behov for køns- og aldersopdelte referenceintervaller. Denne stratificering kræver store referencepopulationer. Det udgør en særlig logistisk og etisk udfordring, når det drejer sig om raske børn. En uheldig konsekvens heraf har derfor været at mange laboratorier har fastholdt forældede pædiatriske referenceintervaller baseret på utidssvarende analysemetoder. Det har ligeledes været udbredt at anvende referenceintervaller leveret af leverandører af udstyr, hvor oplysningerne om referenceintervaller har været sparsomme.

Fejlagtige referenceintervaller kan føre til både under- og overbehandling i klinisk praksis. Køns- og aldersspecifikke referenceintervaller er således af afgørende værdi ved tolkning af et barns laboratorieresultat.

I de senere år har der været et tiltagende fokus på hæve kvaliteten af børnereferenceintervaller både i og uden for Norden. Det har affødt publicering af en række veludførte referenceintervalstudier baseret på med tidssvarende analysemetoder. Det er derfor et opportunt tidspunkt at skabe overblik over de bedste kilder til børnereferenceintervaller fra fødsel, over barn- og ungdom og til voksenalder og dermed fremkomme med konkrete forslag til pædiatriske referenceintervaller i Danmark.

Arbejdsgang

Ud fra kommissoriet formulerede arbejdsgruppen følgende konkrete opgaver:

- Gennemgå de aktuelt tilgængelige studier med referenceintervaller for de hyppigst rekvirerede analyser hos børn.
- For hver af disse analytter udpege de bedste kilder til fastsættelse af referenceintervaller.

For at imødekomme behovene fra såvel pædiatriske afdelinger som almen praksis blev opgørelsen over de hyppigst rekvirerede analyser hos børn baseret på dataudtræk fra henholdsvis Roskilde Sygehus og Odense Universitetshospital. Der var overensstemmelse imellem de 100 hyppigst anvendte analyser på de to hospitaler, men enkelte analyser blev ikke udbudt eller anvendt på begge hospitaler på grund af forskellig specialesammensætning.

Vægtningen af litteraturen blev gjort ud fra følgende kriterier:

at studierne så vidt muligt overholdt retningslinjerne for etablering af referenceintervaller, jvf. " <i>Clinical and Laboratory Standards guideline EP28-A3c Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition</i> ".
At studierne var af nyere dato (dvs. udført med tidssvarende analysemetoder og analyseudstyr) og publiceret i peer-reviewede tidsskrifter
At der var sporbarhed i forhold til målingerne; som minimum med angivelse af analysemetode, assay og leverandør.
At antallet af børn i studiepopulationen var af en tilstrækkelig størrelse med relevant aldersinddeling.
At studiepopulationens etniske sammensætning var sammenlignelig med den danske befolkning.
At der var dokumentation for impræcision og korrekthed

Databehandling og kildeudvælgelse

Følgende overvejelser og beslutninger dannede baggrund for fastsættelse af alders- og kønsspecifikke referenceintervaller:

1. De bedst udførte studier viste stor grad af sammenfald i fastlagte referenceintervaller, hvilket kan tolkes som udtryk for kvaliteten af studierne.
2. De skandinaviske referenceintervalstudier blev prioriteret, da de undersøgte populationer formodes at ligne den danske population mest.
3. Der blev overvejende anvendt den samme aldersinddeling som i de udvalgte kildematerialer. I enkelte tilfælde, hvor der overlappende referenceintervaller i forskellige aldersgrupper, blev aldersgrupperne slået sammen.
4. Såfremt referencelitteraturen anvendte en anden enhed end den typisk anvendte enhed i Danmark, blev enheden fra kildematerialet omregnet.
5. Der blev for hver analyse foretaget en sammenligning mellem de foreslåede referenceintervaller for de ældste børn og de hyppigst anvendte voksenreferenceintervaller (oftest NORIP) og fundet en acceptabel overensstemmelse.

Arbejdsgruppens anbefalinger til pædiatriske referenceintervaller i Danmark

Blandt de referenceintervalstudier, der bedst levede op til de fastsatte krav, anbefaler arbejdsgruppen referenceintervaller for de analytter, der er angivet i Tabel 1 som findes på DSKB's hjemmeside. For hver analyt er der i tabellen anført NPU-kode, køns- og aldersopdelte referenceinterval, enhed og kildemateriale. Se eksempel:

Parameter	NPU id	Alder	Anbefalet referenceinterval (RI)			Enhed	Referenkilde	Gruppens bemærkninger:
			Fælles	Piger	Drenge			
17 α -hydroxyprogesteron;P	NPU02460					nmol/L	Søeborg et al. Clin Chim Acta 2014 437:6-13.	For androgenmetabolitter er der betragtelig forskel på målinger foretaget på LC-MS/MS og immunologiske metoder. Dette ses især i de lave koncentrationsområder, hvor i flertallet af præpubertale børns koncentrationer findes. Arbejdsgruppen anbefaler, at analysesvar på disse analytter produceret på LC-MS/MS tolkes ud fra dette specifikke kildemateriale baseret på en kombination af køn, alder og pubertetsstadium.
Alanintransaminase;P	NPU19651	1 < 6 år	11 - 30			U/L	Colantonio et al. Clin Chem 2012; 58:854-68	
		6 < 19 år		8 - 32		U/L	Hilsted et al. Scand J Clin Lab Invest 2013; 73:1-9	
		6 < 9 år			8 - 27	U/L	Hilsted et al. Scand J Clin Lab Invest 2013; 73:1-9	
		9 < 14 år			8 - 37	U/L	Hilsted et al. Scand J Clin Lab Invest 2013; 73:1-9	
		14 < 19 år			8 - 47	U/L	Hilsted et al. Scand J Clin Lab Invest 2013; 73:1-9	
Albumin;P	NPU19673	0 < 1 år	5 - 51			U/L	Colantonio et al. Clin Chem 2012; 58:854-68	
		0 < 15 dage	33 - 45			g/L	Colantonio et al. Clin Chem 2012; 58:854-68	
		15 dage < 1 år	28 - 47			g/L	Colantonio et al. Clin Chem 2012; 58:854-68	
		1 < 6 år	38 - 47			g/L	Rödöo et al. Scand J Clin Lab Invest 2013; 73:361-7	
		6 < 14 år	39 - 47			g/L	Hilsted et al. Scand J Clin Lab Invest 2013; 73:1-9	
		14 < 19 år		35 - 47	39 - 50	g/L	Hilsted et al. Scand J Clin Lab Invest 2013; 73:1-9	

Uddybende informationer om analyseplatform, reagens, sporbarhed og særlige bemærkninger for hver enkelt analyt findes i Tabel 2. Se eksempel:

Parameter	Apparatur	Reagens/metode oplyst i publikation:	Sporbarhed oplyst i publikation:
Alanintransaminase;P	Architect, Abbott		
Alanintransaminase;P	Modular, Roche	ALT IFCC (Roche)	C.f.a.s. (Roche)
Alanintransaminase;P	Modular, Roche	ALT IFCC (Roche)	C.f.a.s. (Roche)
Alanintransaminase;P	Modular, Roche	ALT IFCC (Roche)	C.f.a.s. (Roche)
Alanintransaminase;P	Modular, Roche	ALT IFCC (Roche)	C.f.a.s. (Roche)

Særlig metodespecificitet

For enkelte analyser har arbejdsgruppen anbefalet metodespecifikke referenceintervaller. Det vil fremgå af kommentarfeltet i Tabel 1.

Overførsel af referenceintervaller til de enkelte laboratorier

Referenceintervalstudierne, der er gennemgået af arbejdsgruppen, har overordnet vist meget små forskelle mellem forskellige analysemetoder. Referenceintervallerne kan således i de fleste tilfælde anvendes for alle analyseplatforme. Arbejdsgruppen anbefaler, at de enkelte laboratorier indfører de foreslåede referenceintervaller for at opnå en ensartethed i resultatafgivelsen i Danmark.

Lokal verifikation af reference intervaller

Ønsker laboratorierne at verificere referenceintervallerne i forhold til deres specifikke analysemetode kan arbejdsgruppen overordnet henvise til en grundig vejledning "*Clinical and Laboratory Standards guideline EP28-A3c Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition*".

Derudover findes en god oversigt over transference og validering i en editorial i *Clinical Chemistry* ([2015] *Clinical Chemistry* 61:8 1012-1015, hvor forskellige alternative metoder gennemgås og uddybes med litteraturhenvisninger.

For et udpluk af analyser og metoder er der lavet et Transferencestudie: Det canadiske studie Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference, **CALIPER** har gennemført sammenligningsstudier mellem forskellige analysemetoder for en række analyser (CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: *Direct validation using reference samples from the CALIPER cohort, Clinical Biochemistry* 46 [2013] 1197–1219), og de tilrettede metodespecifikke referenceintervaller kan anvendes.

De nordiske børnerferenceintervalstudier (*Hilsted et al, Ridefeldt et al, Aldrimer et al, Rödöö et al*, som kan ses i Tabel 1) har justeret de fundne referenceintervaller i forhold til **serum X**, som det blev gjort i NORIP (*Rustad et al. Scand J Clin Lab Invest. 2004;64(4):271-84.*). Hvis serum X-værdierne kan genfindes på den aktuelle analysemetode i laboratoriet, kan referenceintervallerne direkte overføres.

Verifikationsstudiers udfald for de analysemetoder, der anvendes i de enkelte laboratorier, bør så vidt muligt meddeles per mail til medlemmer af arbejdsgruppen, så udkommet af disse studier kan komme andre laboratorier til gode og dermed forbedre indholdet i opslagstabellen.

Fremadrettet

Arbejdsgruppen håber, at laboratorierne i Danmark så vidt muligt vil tage imod de foreslåede referenceintervaller og dermed fremme en ensretning af de pædiatriske referenceintervaller, svarende til indførelsen af NORIP referenceintervallerne for den voksne population.

Der er stadig analytter og aldersgrupper, der ikke er beskrevet, da den aktuelt tilgængelige litteratur ikke lever op til de kriterier kildematerialerne blev udvalgt efter. Det er håbet, at anbefalingerne løbende opdateres og udvides med god kildelitteratur til disse subgrupper.

På vegne af DSKB's børnerferencegruppe

Karen Søbey, formand.

Email adresser på arbejdsgruppens medlemmer:

Karen Søeby: kares@regionsjaelland.dk

Maria Boysen Sandberg: maria.sandberg@rsyd.dk

Trine Holm Johannsen: Trine.Holm.Johannsen@regionh.dk

Nete Hornung: netehorn@rm.dk

Søren Ladefoged: soerlade@rm.dk

Lars Ødum: laod@regionsjaelland.dk