

# BESLUTNINGSGRENSER ELLER REFERANSEOMRÅDER: BETYR DET NOKO FOR LABORATORIET?

- AKUTT HJERTEINFARKT SOM EKSEMPEL

Kristin M Aakre  
Overlege, Hormonlaboratoriet  
Førsteamanuensis, Universitetet i Bergen



# Kva er eit referanseområde?

STORE MEDISINSKE LEKSIKON:

«Referanseområde er det tallintervallet der man forventer å finne 95 prosent av verdiene for utførte laboratorieundersøkelser når prøvematerialet er tatt fra en gruppe friske personer.»

# Korleis bestemmer vi referanseområder?

## ETABLERING:

- Basert på analyse av materiale frå minst 120 friske frivillige
  - Vi tar prøve frå friske frivillige, ofte frå eige sjukehus; «healthy laboratory staff»
  - Vi kjøper biobankmateriale frå ein sammenlignbar populasjon (Nobida)
- Vi går sammen og utarbeider felles referanseområder innad i ein region (NORIP eller IFCC)

## VALIDERING:

- Vi sjekker at eit referanseområde vi har henta frå eit anna laboratorium eller frå ein annan metode stemmer med vår populasjon / metode

# Korleis bestemmer vi referanseområde?

## ETABLERING:

- Basert på analyse av materiale frå minst 120 friske frivillige
  - Vi tappar lokale friske frivillige («health laboratory staff»)
  - Vi kjøper biobankmateriale frå ein sammenlignbar populasjon (Nobida)
- Vi utarbeider felles referanseområder innad i ein region (NORIP eller IFCC)

Kva kjenneretegnar  
denne prosessen?

## VALIDERING:

- Vi sjekker at det referanseområde vi har henta eksternt eller frå ein annan metode stemmer med vår populasjon / metode
  - Overfører referanseområder som eige laboratorium tidligare har bestemt (ved endring av instrument/metode).
  - Hentar frå anna laboratorium (med same/liknable analysemetode)
  - Henta fra produsenten sin metodedokumentasjon

# Kva er ei beslutningsgrense?

«Beslutningsgrenser angir de verdier som skiller en viss behandling fra en annen behandling eller ingen behandling.»

Tidsskr Nor Legeforen 2004;  
124: 1515-7

# Oppdaterte referanseintervaller for klinisk-kjemiske komponenter

## Sammendrag

**Bakgrunn.** De referanseintervaller som i dag brukes til klinisk-kjemiske komponenter er mange av gammel dato. For å oppdatere disse referanseintervaller ble et fellesnordisk prosjekt (Nordic reference interval project, NORIP) organisert.

**Materiale og metode.** I alt 102 nordiske laboratorier, hvorav 31 norske, deltok i prosjektet, og det ble i alt inkludert 3 036 personer over 17 år. I serum og/eller plasma ble i alt 25 komponenter målt.

**Resultater.** Nye, fellesnordiske referanseintervaller for 25 komponenter i serum og plasma er beregnet. Disse er gjort alders- og kjønnsspesifikke når statistiske kriterier tilsa at dette var riktig.

**Fortolkning.** De nasjonale faglige selskaper i Sverige, Danmark, Finland og Norge har anbefalt at forslagene til

## Petter Urdal

*petter.urdal@ullevaal.no*  
Klinisk kjemisk avdeling  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

## Bjørn Bolann

Laboratorium for klinisk biokemi  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen  
og  
Seksjon for medisinsk biokemi  
Institutt for indremedisin  
Universitetet i Bergen

## Sverre Marstein

Sentrallaboratoriet  
Sentralsykehuset i Vestfold  
3100 Tønsberg

## Pål Rustad

Først Medisinske Laboratorium  
1051 Oslo

## Heidi Steensland

Norsk Klinisk Kjemisk Kvalitetskontroll  
Klinisk kjemisk avdeling  
Ullevål universitetssykehus

## Arne Åsberg

Avdeling for medisinsk biokemi  
St. Olavs Hospital



## Hovedbudskap

- Nye referanseintervaller for klinisk-kjemiske analyser er nylig beregnet i et nordisk samarbeid
- Endringer i referanseintervallene affiserer i utgangspunktet ikke medisinske beslutningsgrenser

ble målt i serum og/eller plasma. Alle laboratorier fikk tilsendt en kalibrator og nivåsatte sin målemetode med denne, hvilket minimerte nivåforskjellene mellom laboratoriene.

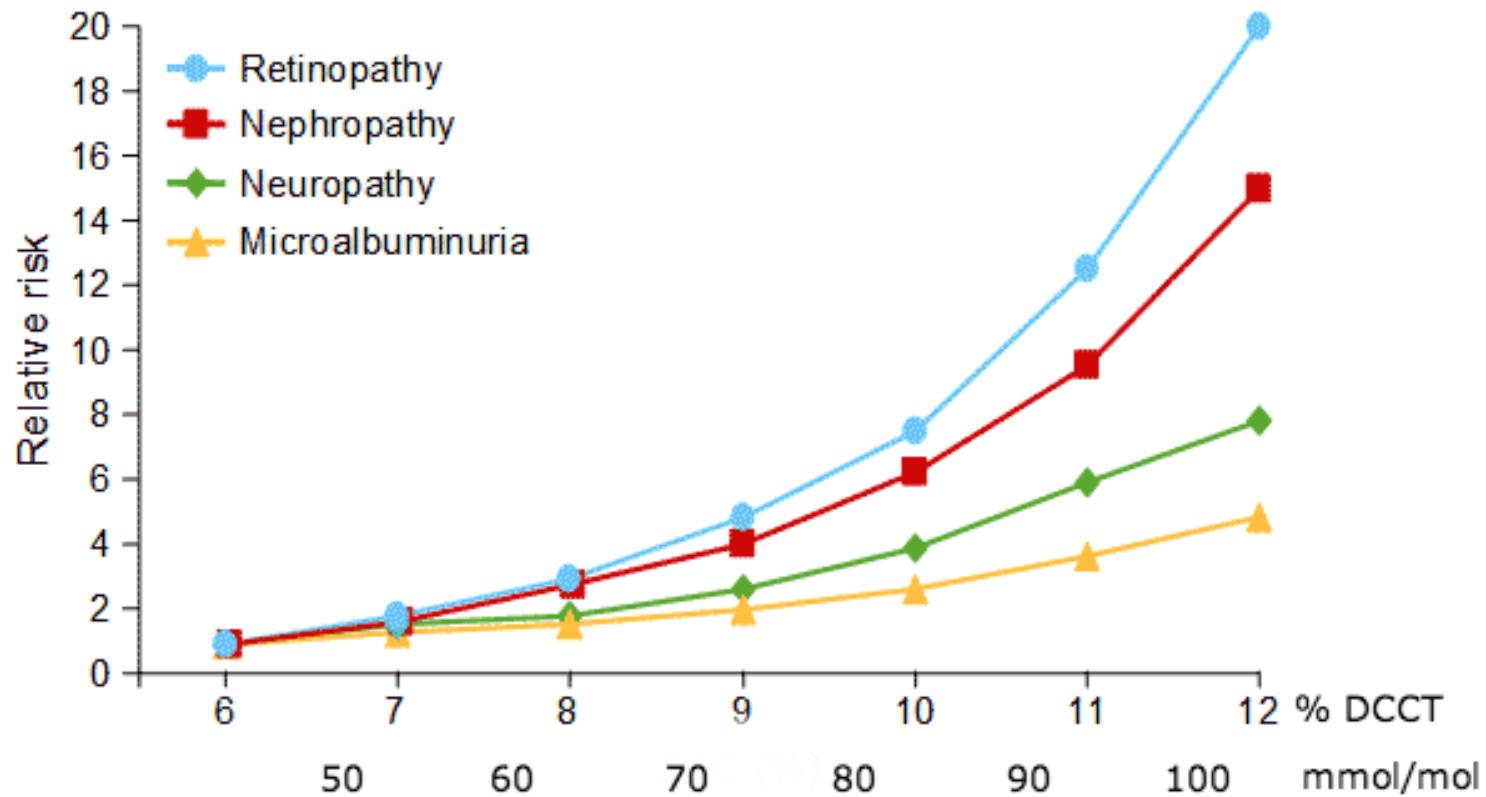
## Forslag til referanseintervaller

NORIP har publisert, både som artikkel (1) og på sine Internett-sider (2), alders- og kjønnsspesifikke referanseintervaller for de 25 komponenter som ble målt samt for kalkulerte parametere som transferrinmetning, albuminkorrigert kalsium og LDL (low density lipoprotein)-kolesterol (tab 1) (3).

# Kjente beslutningsgrenser

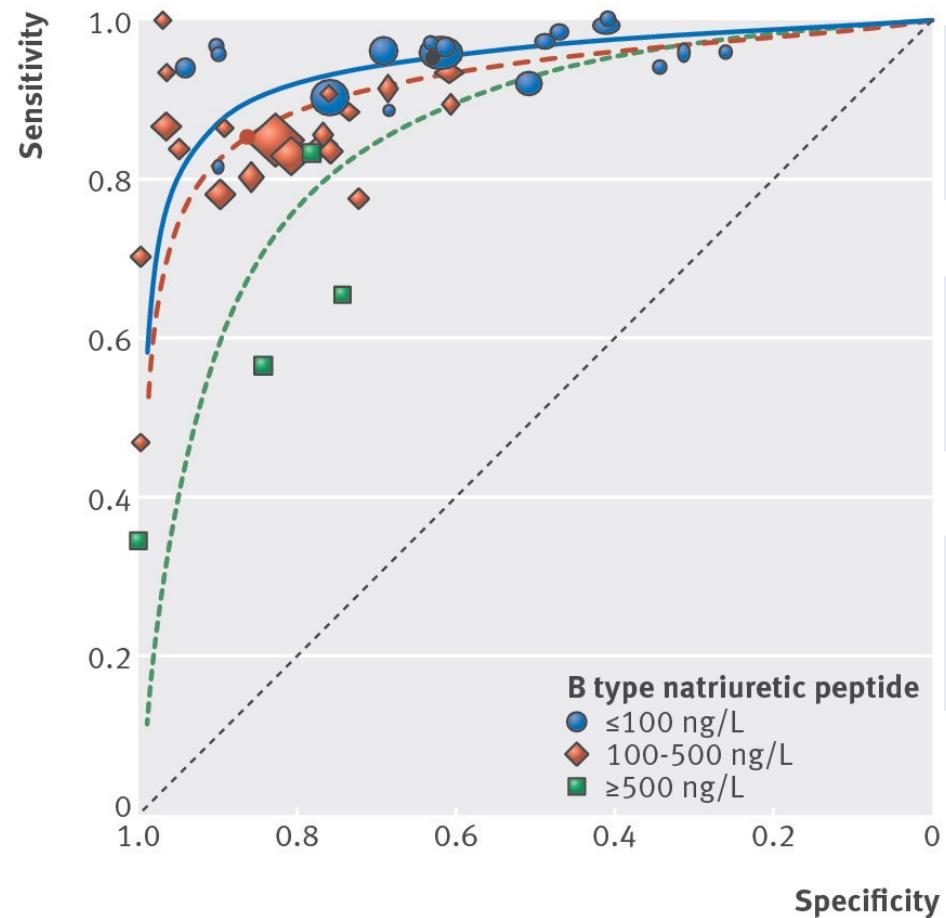
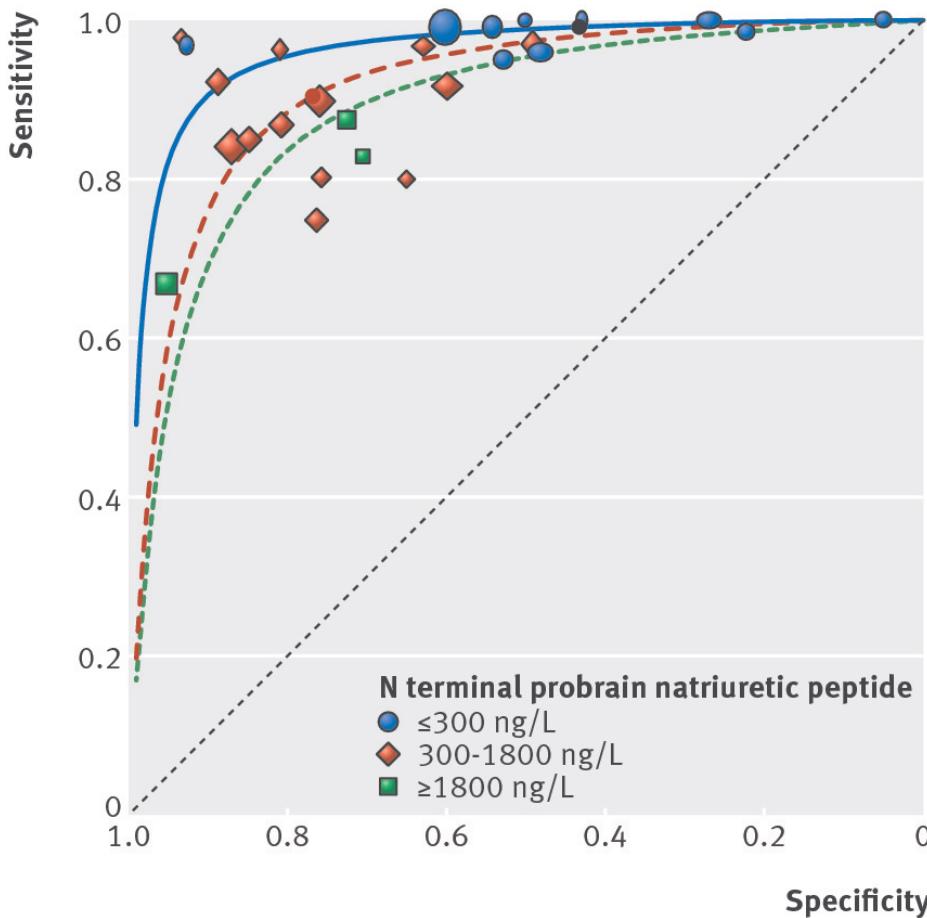
- Beslutningsgrense for å stille diagnosen diabetes
  - $\text{HbA1C} \geq 48 \text{ mmol/mol}$
- Beslutningsgrense for å stille diagnosen redusert nyrefunksjon
  - $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$
- Beslutningsgrense for å starte utredning for mulig akutt hjertesvikt
  - $\text{NT-proBNP} > 300 \text{ ng/L}$
  - $\text{BNP} > 100 \text{ ng/L}$
- Beslutningsgrense for å behandle hypothyreose
  - $\text{TSH} > 10 \text{ mIE/L}$
- Beslutningsgrensa for akutt hjerteinfarkt
  - 99 percentilen for metoden + signifikante tidsavhengige delta verdier

# Beslutningsgrense for å stille diagnosen diabetes

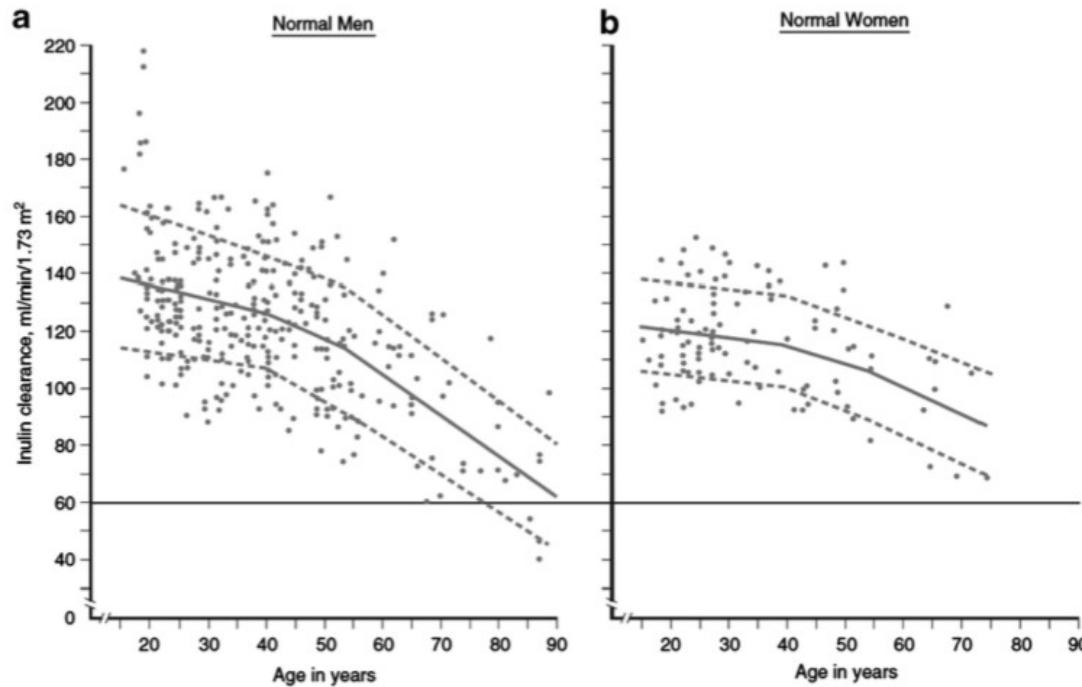


Adapted from DCCT. Diabetes 1995;44:968-43

# Beslutningsgrense for å starte utredning for mulig akutt hjertesvikt



# Beslutningsgrense for å starte utredning for redusert nyrefunksjon



**Figure 2 | Normal values for GFR by age.** GFR is shown for men (Panel a) and women (Panel b) of various ages, with the GFR measured as the urinary clearance of inulin. The horizontal line indicates a GFR value of 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, which is the threshold for the definition of CKD. Solid lines represent the mean value of GFR per decade of age, and dashed lines represent the value 1 SD from the mean value of GFR per decade of age. CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; SD, standard deviation. Adapted with permission from Wesson L.<sup>20</sup> Physiology of the Human Kidney. Grune & Stratton: New York, 1969.

# Beslutningsgrensa for å starte utredning for redusert nyrefunksjon

“A GFR of 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> is associated with a higher risk of complications of CKD than in subjects with CKD and conserved GFR. The causal mechanisms underlying these associations are not fully understood.”

- Drug toxicity
- Metabolic and endocrine complications
- Risk of CVD and death

KIDIGO.org

# Korleis bestemmer vi beslutningsgrenser?

- Beslutningsgrense for å stille diagnosen diabetes
    - HbA1C  $\geq$  48 mmol/mol (Helsedir./WHO/ADA etc.)
  - Beslutningsgrense for å stille diagnosen redusert nyrefunksjon
    - eGFR  $<$  60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (KDIGO)
  - Beslutningsgrense for å starte foretredning for mulig hjertesvikt
    - NT-proBNP  $>$  125 ng/L (ESC)
    - BNP  $>$  35 ng/L (ESC)
  - Beslutningsgrense for å behandle hypothyreose
    - TSH  $>$  10 mU/L ([www.endokrinologi.no](http://www.endokrinologi.no))
  - Beslutningsgrensa for akutt hjerteinfarkt
    - 99 percentilen for metoden + signifikante tidsavhengige delta verdier (4th Universal Definition of MI)
- Kva kjenneretegnar denne prosessen?*

# Referanseområder

- Laboratoriestyrt
- Laboratoriet rådgir klinikarane mtp kva som er «normale» verdiar i vår populasjon og med vår metode
- Vanligvis metodeavhengige
  - Ulike referanseområder for ulike metodar
  - Viktig å holde riktig nivå i forhold til eige referanseområde – absolutt riktigheit «mindre» viktig
- Absolutt riktigheit er viktig for standardiserte eller harmoniserte metodar
  - For standardiserte eller harmoniserte metodar skal referanseområdene i prinsippet vere metodeuavhengige innanfor samme etniske populasjon

# Beslutningsgrenser

- Klinikarstyrt
- Bestemt på bakgrunn av kliniske studier eller klinisk konsensus mtp når ein pasient treng utredning eller behandling
- Vanligvis stilles krav til standardisering, metodeuavhengigheit og at laboratoriet held riktig nivå:
  - Laboratoriet må holde samme nivået som i studien der endepunktene blei undersøkt
- Kan vere metodeavhengige
  - Alle produsentar må skaffe dokumentasjon for klinisk endepunkt for sin analyse

# Beslutningsgrensa for akutt hjerteinfarkt

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY  
© 2018 THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, AMERICAN COLLEGE OF  
CARDIOLOGY FOUNDATION, AMERICAN HEART ASSOCIATION, INC.  
AND THE WORLD HEART FEDERATION. ALL RIGHTS RESERVED  
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 72, NO. 18, 2018

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

## Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)



Kristian Thygesen,\* Denmark

Joseph S. Alpert,\* USA

Allan S. Jaffe, USA

Bernard R. Chaitman, USA

Jeroen J. Bax, *the Netherlands*

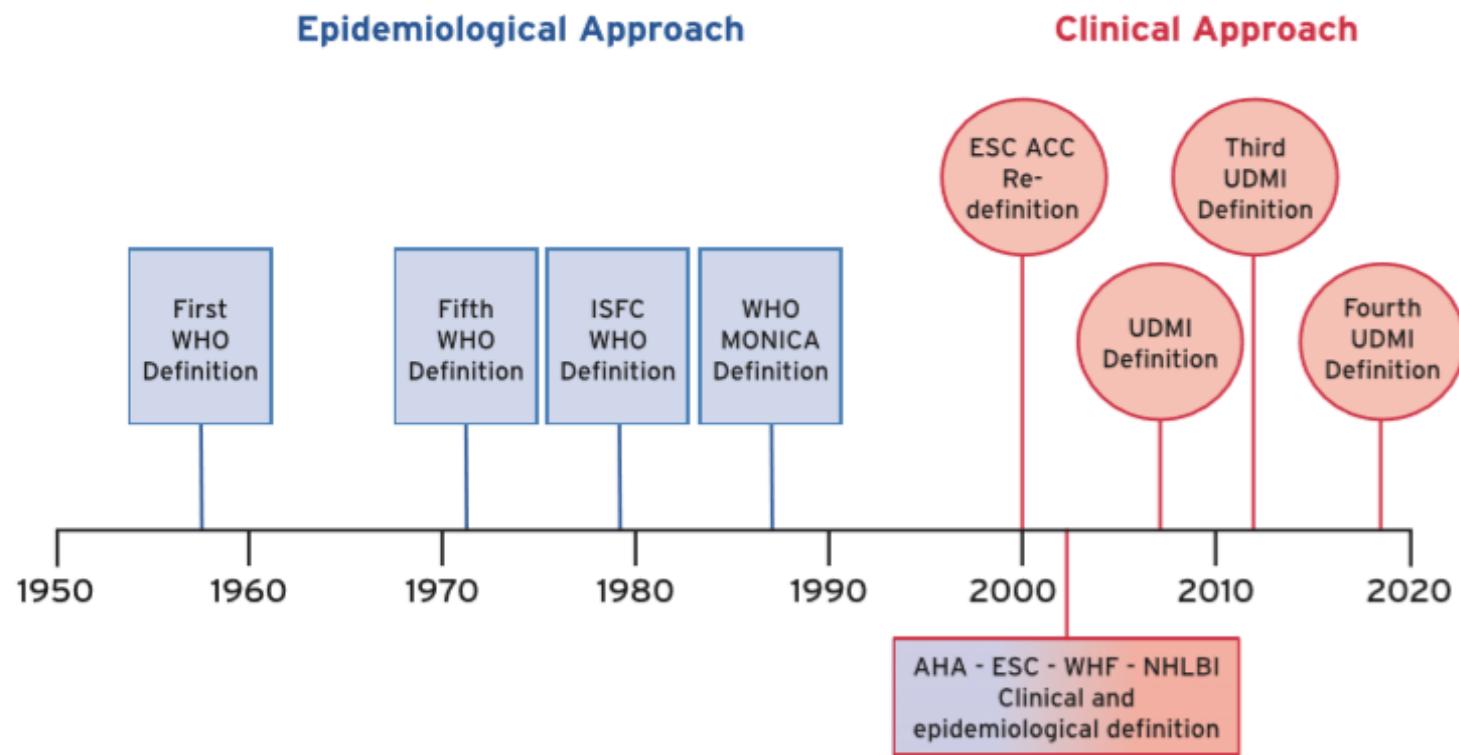
David A. Morrow, USA

Harvey D. White,\* New Zealand

The Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction

# Beslutningsgrense for akutt hjerteinfarkt

FIGURE 1 History of Documents on the Definition of Myocardial Infarction



ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ESC = European Society of Cardiology; ISFC = International Society and Federation of Cardiology; MONICA = MONitoring of trends and determinants in CArdiovascular disease; NHLBI = National Heart, Lung, and Blood Institute; UDMI = Universal Definition of Myocardial Infarction; WHF = World Heart Federation; WHO = World Health Organization.

# Kva er akutt myokard infarkt?

## Clinical criteria for MI

The clinical definition of MI denotes the presence of acute myocardial injury detected by abnormal cardiac biomarkers in the setting of evidence of acute myocardial ischaemia.

# Kva seier definisjonen?

## 2. UNIVERSAL DEFINITIONS OF MYOCARDIAL INJURY AND MYOCARDIAL INFARCTION: SUMMARY

### **Universal definitions of myocardial injury and myocardial infarction**

#### **Criteria for myocardial injury**

The term myocardial injury should be used when there is evidence of elevated cardiac troponin values (cTn) with at least one value above the 99th percentile upper reference limit (URL). The myocardial injury is considered acute if there is a rise and/or fall of cTn values.

#### **Criteria for acute myocardial infarction (types 1, 2 and 3 MI)**

The term acute myocardial infarction should be used when there is acute myocardial injury with clinical evidence of acute myocardial ischaemia and with detection of a rise and/or fall of cTn values with at least one value above the 99th percentile URL and at least one of the following:

- Symptoms of myocardial ischaemia;
- New ischaemic ECG changes;
- Development of pathological Q waves;
- Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality in a pattern consistent with an ischaemic aetiology;
- Identification of a coronary thrombus by angiography or autopsy (not for type 2 or 3 MIs).

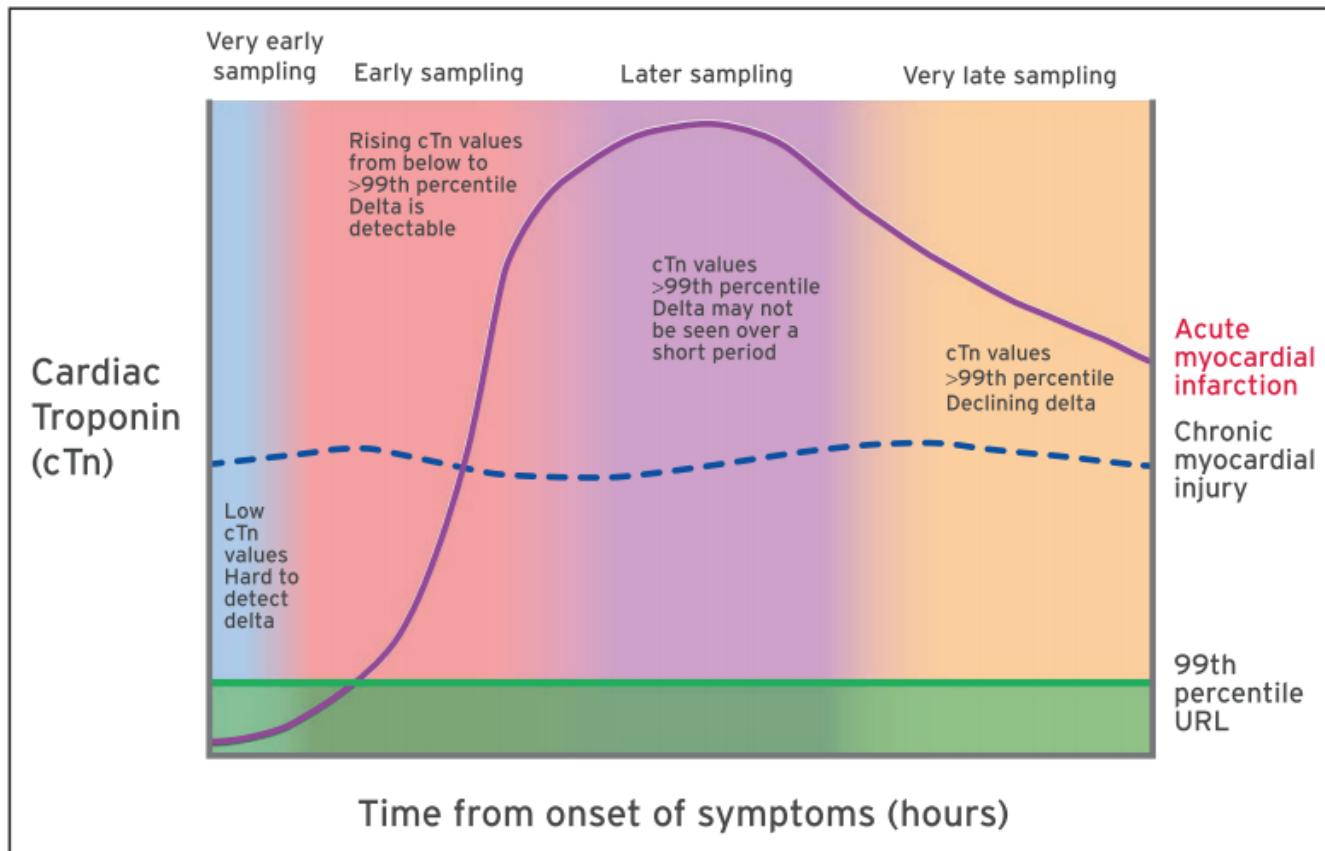
Post-mortem demonstration of acute athero-thrombosis in the artery supplying the infarcted myocardium meets criteria for type 1 MI.

Evidence of an imbalance between myocardial oxygen supply and demand unrelated to acute athero-thrombosis meets criteria for type 2 MI.

Cardiac death in patients with symptoms suggestive of myocardial ischaemia and presumed new ischaemic ECG changes before cTn values become available or abnormal meets criteria for type 3 MI.

## Viktig for oss:

- 99 percentilen
- Størrelsen på delta verdien



**Figure 7. Illustration of early cardiac troponin kinetics in patients after acute myocardial injury including acute myocardial infarction.**

The timing of biomarker release into the circulation is dependent on blood flow and how soon after the onset of symptoms samples are obtained. Thus, the ability to consider small changes as diagnostic can be problematic. In addition, many comorbidities increase cTn values and, in particular, hs-cTn values, so that elevations can be present at baseline even in those with myocardial infarction who present early after the onset of symptoms. Changes in cTn values or deltas can be used to define acute compared with chronic events, and the ability to detect these is indicated in the figure. Increased cTn values can often be detected for days after an acute event. cTn indicates cardiac troponin; URL, upper reference limit.

# Kva seier anbefalingen om 99 percentilen?

- Troponinkonsentrasjonen stig med alderen og er derfor høgare hos friske eldre
  - Anbefaler ikkje bruk av aldersjusterte 99 percentilar
- Troponinkonsentrasjonen er høgare for menn enn for kvinner
  - Anbefaler bruk av kjønnsspesifikke 99 percentilar
- 99 percentilen må definerast for kvart assay (minimum 300 personar i kvar gruppe)
- IFCC har gitt anbefalingar om 99 percentilar for ulike metodar:  
[http://www.ifcc.org/media/276661/IFCC%20Troponin%20Tables%20ng\\_L%20DRAFT%20Update%20NOVEMBER%202014.pdf](http://www.ifcc.org/media/276661/IFCC%20Troponin%20Tables%20ng_L%20DRAFT%20Update%20NOVEMBER%202014.pdf)

# Kjønnsspesifikk 99 percentil?

## Overordna prinsipp:

Kliniske beslutningsgrenser skal ha sammenheng med og betydning for korleis det går med pasienten dvs. studier som fastset kliniske beslutningsgrenser må sjå på kliniske endepunkter

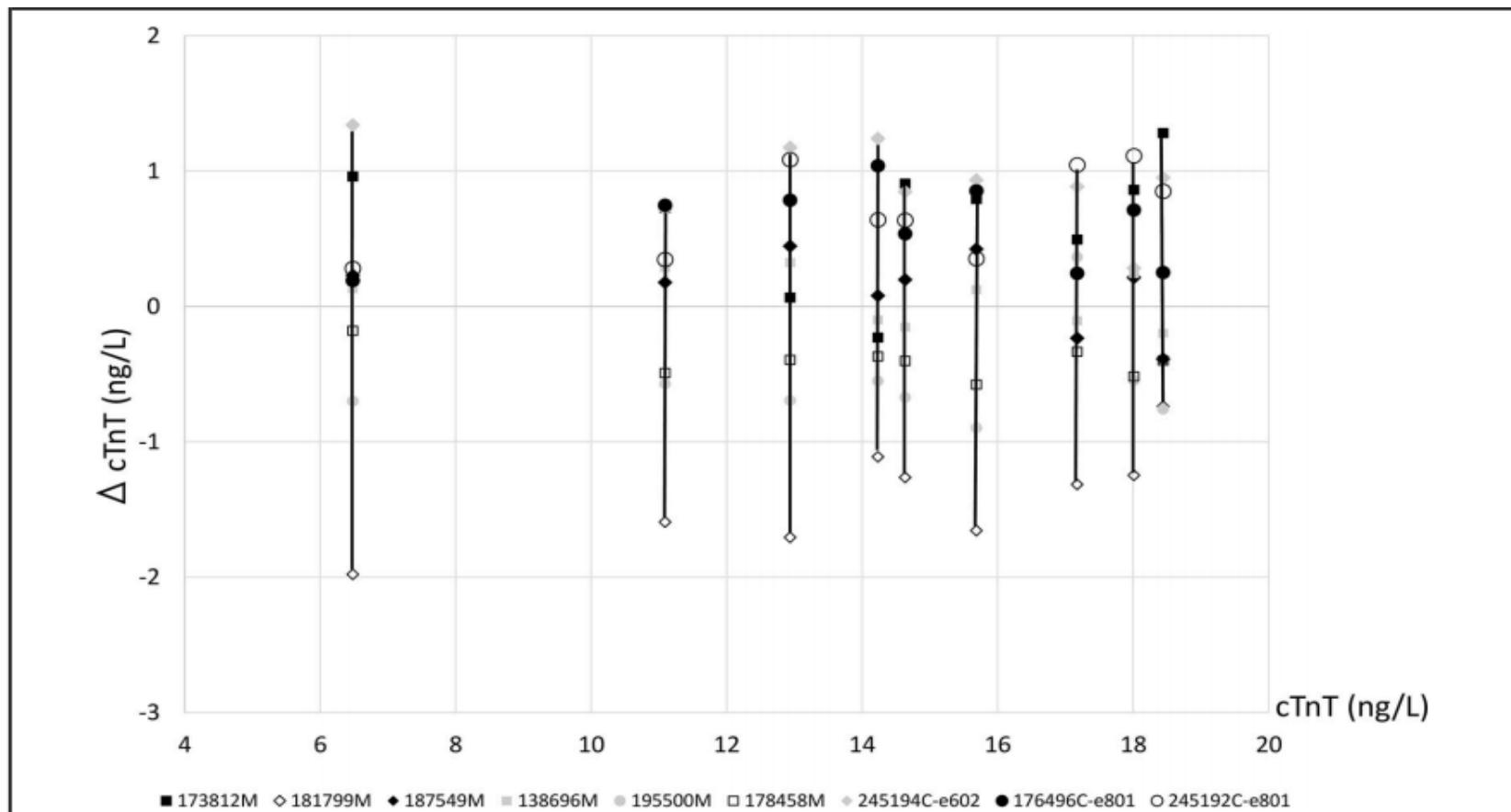
Det er gjort 5 studier som ser på kliniske endepunkter ved bruk av kjønnsspesifikke 99 percentilar

- 4 viste manglande positive effektar evt. auka risiko for unødige undersøkelsar, intervasjon og komplikasjonar hos kvinner
- 1 av disse viste at effekten var så vidt positiv dersom ein samtidig benytta aldersjusterte 99 percentilar

# Kvifor er det sånn?

- 99 percentilane som er brukt i studiene som ser på kjønnseffektar er tekne frå populasjonar av friske vaksne som er ca 30-50 år
- Friske eldre har høgare troponin verdiar enn friske yngre
- Kvinner er eldre enn menn når dei utviklar kardiovaskulær sjukdom (ca 10 år)
- 99 percentilane utvikla hos kvinner 30-50 år er derfor for låge i forhold til den populasjonen kvinner som får hjerteinfarkt (ca. 65-70 år)
- Kvinner 70 år har omtrent samme 99 percentil som menn 40-50 år; bruk av ein «felleskjønna» percentil fungerer derfor bra

# Lot variasjonar for troponiner og 99 percentilar



**Fig. 1.** Difference between lots when measured in fresh frozen serum.

All lots are measured in 9 serum pools with increasing concentrations from 5–19 ng/L: x-axis, mean of all results; y-axis, difference between a lot and the mean value. The Modular E170 are denoted M and the Cobas instruments are denoted C-e602 and C-e801, respectively.

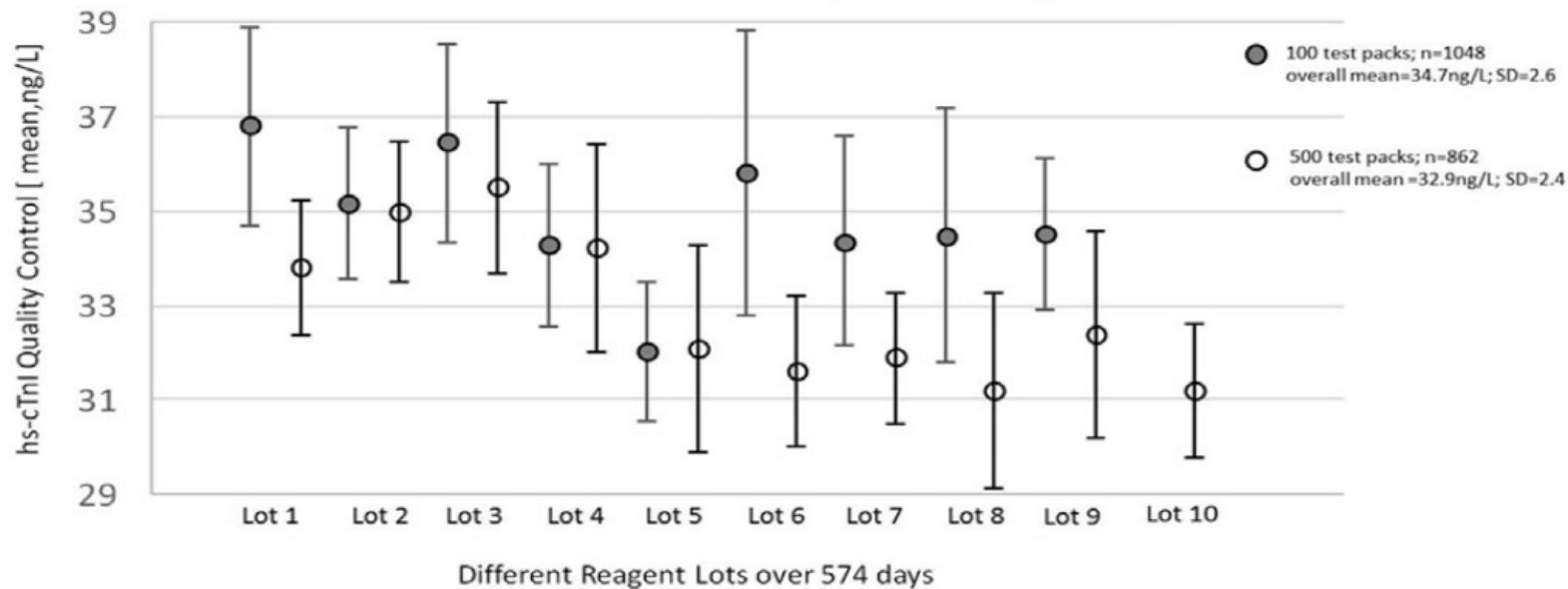
# Troponinverdiar frå akuttmottak på Haukeland Universitetssjukehus

	Modular E170						C e602	C e801	C e801
Lot number	173812	178458	181799	187549	138696	195500	245194	176496	245192
Nr of results	5633	3678	6110	7421	5387	5267	6096	1174	652
< 5 ng/L (%)	21	29	31	25	23	25	18	15	16
< 12 ng/L (%)	51	53	53	50	48	50	48	40	39
< 15 ng/L (%)	58	59	59	56	55	56	55	47	45

## Troponin I (ABBOTT)

C

99<sup>th</sup> percentile concentration QC material measured  
with 100 & 500-test pack reagent lots



**Figure 1.** The normal concentration quality control (QC) material performance (mean with standard deviation [SD] as error bars) for (**A**) 100-test pack and (**B**) 500-test pack reagent lots. (**C**) The high-sensitivity cardiac troponin I 99th percentile concentration QC material (mean with SD as error bars) for both the 100-test and 500-test pack reagent lots.

# Størrelsen på anbefalt delta verdien er ikke veldig kategorisk formulert:

- Innkomstverdi < 99 percentilen: 50% endring
- Innkomstverdi  $\geq$  99 percentilen: 20% endring
- Bruk av assay spesifikke absolutte (dvs. ikke prosent, ng/L) cut offs kan vere bedre

# Kva betyr det for oss?

- Analytisk og biologisk variasjon må vere mindre enn deltaverdien som blir brukt som diagnostisk cut off

Reference change value;  $RCV = z \text{ value} \times \sqrt{2} \times (\sqrt{CV_A^2 + CV_I^2})$

- Biologisk variasjon for troponin T er 2% (øvre CI 6%) og for troponin I<sub>(Abbott)</sub> er 5% (øvre CI 13%) (Aakre et al, Clin Chem 2014)

$$CV_A = \sqrt{\frac{RCV^2}{2z^2} - CV_I^2}$$

	Tillatt analytisk CV (innen serie)	
	Troponin T	Troponin I <sub>(Abbott)</sub>
Ved RCV 50% ( $\leq 99$ perc.)	21,5% (21%)*	21,0% (17%)*
Ved RCV 20% ( $> 99$ perc.)	8,4% (6%)*	7,0% (NC)*

\* Dersom ein brukar øvre 95% CI for CV<sub>I</sub>

# Konklusjon

- Referanseområder beskriv frisk populasjon
  - Basert på ein frisk, lokal populasjon
- Kliniske beslutningsgrenser er grenser som medfører vidare utredning eller behandling
  - Bestemt basert på data frå kliniske studier (endepunkt)
  - Valide kun dersom vi har samme riktigheit som i dei aktuelle studiene
    - Medfører strengare krav til standardisering og riktigheit



Spørsmål: Kristin.moberg.aakre@helse-bergen.no