



Rekommendation för harmonisering av enheter vid hormonbestämningar för säkrare vård

Equalis expertgrupp för endokrinologi:

Göran Brattsand, Anders Isaksson, Per Bjellerup, Mats Stridsberg,
Carina Ankarberg-Lindgren, Charlotte Becker, Sven Gustafsson, Kerstin Larsson

Gunnar Nordin, vd Equalis

Lena Hård, programkoordinator Equalis

Svensk sammanfattning:

Equalis och Svensk Förening för Klinisk Kemi (SFKK) rekommenderar att de kliniska laboratorierna använder enhetliga måttenheter vid hormonbestämningar för ökad jämförbarhet och patientsäkerhet. Vid analys i serum eller plasma med nuvarande metoder rekommenderas följande enheter:

- Adrenokortikotropt hormon (ACTH): pmol/L
- Insulin: mIE/L
- Parathormon (PTH): pmol/L
- Prolaktin: mIE/L
- Tillväxthormon (GH): µg/L
- Östradiol: pmol/L
- Aldosteron: pmol/L
- Reninkoncentration: mIE/L

Engelsk sammanfattning

Harmonisation of units of measurement in endocrinology.

There are differences in units of measurement between Swedish diagnostic laboratories. To increase comparability and improve patient safety, Equalis and the Swedish Society for Clinical Chemistry (SFKK) have made recommendations on units of measurements in endocrinology. For the methods that are currently in use in Sweden for determination in serum or plasma we recommend all laboratories to report adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in pmol/L, estradiol in pmol/L, growth hormone (GH) in µg/L, insulin in mIE/L, parathyroid hormone (PTH) in pmol/L, prolactin in mIE/L, aldosterone in pmol/L and renin concentration in mIE/L. Equalis recommend the unit symbol IE to designate international unit (IU) in Swedish laboratory medicine.

De kliniska laboratorierna levererar stora mängder laboratorieresultat till sjukvården. Även om det numeriska värdet alltid ges tillsammans med en måttenhet, förbises inte sällan enheten när resultatet kommuniceras vidare, vilken kan leda till allvarliga missförstånd. För flera hormonanalyser används idag olika enheter i Sverige. För att minska risken för missförstånd rekommenderar Equalis och Svensk Förening för Klinisk Kemi (SFKK) därför en nationell harmonisering av enheter vid mätning av adrenokortikotrop hormon (ACTH), aldosteron, tillväxthormon (GH), insulin, prolaktin, parathormon (PTH), renin och östradiol i plasma och serum.

Svenska laboratorier rapporterar mätresultat med två olika enheter för ACTH, aldosteron, GH, insulin, prolaktin, PTH, renin och östradiol i plasma (Tabell I). Bruk av olika enheter för ett och samma hormon kan utgöra en patientsäkerhetsrisk om siffervärden bedöms utan att beakta vilken enhet resultatet är uttryckt i. Ansvarig läkare kan erhålla resultat rapporterade med alternerande enheter beroende på vilket laboratorium som utfört bestämningen eller tvingas bedöma remisser eller patientfall i telefon där resultaten är uttryckta med en obekant enhet. Metodskillnader betingade av t.ex. skillnader i reagenssammansättning eller kalibrering gör att resultaten kan skilja trots att de är uttryckta med samma enhet, men dessa skillnader är i regel små i förhållande till dem som kan ses till följd av det nuvarande bruket av olika enheter (Tabell II). Nationell harmonisering minskar risken för missförstånd vid informationsutbyte om patient, underlättar utformning av nationella vårdprogram, insamling av registerdata och överföring av laboratorieresultat i den nationella patientöversikt (NPÖ) som är under utformning [1]. Equalis expertgrupp i Endokrinologi har med stöd av SFKK utformat en rekommendation om vilken av måttenheterna som bör användas för rapporter inom hälso- och sjukvården i Sverige (Tabell I). Delar av förslaget har tidigare publicerats i läkartidningen år 2010 [2].

Rekommendationen, med undantag för reninkoncentration, är förankrad och tillstyrkt av Svenska Endokrinologiföreningen, Svensk Förening för Endokrin Kirurgi, Svenska Barnläkarföreningen, Svensk Njurmedicinsk Förening samt Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi. Rekommendation avseende renin har tillkommit i efterhand och information om detta har gått till Svenska Endokrinologiföreningen.

Equalis uppmanar laboratorierna i Sverige att efter dialog med beställarna byta till de rekommenderade enheterna så snart förhållandena tillåter.

Vägledande för vilken av de två enheterna som rekommenderas har varit: 1) Hur WHO-standard är definierad för analyter med kalibratorer som är spårbara till WHO-standard. 2) För övriga analyter som är definierade avseende struktur eller aminosyrasekvens förordas att laboratorierna rapporterar substanskoncentrationen med resultat i enheten mol/L och lämpligt prefix. 3) Prefix väljs så att normala resultat kan uttryckas i sifferintervallet 0,1 – 999. Om dessa enkla regler tillämpas minskar även risken för skilda måttenheter i landet när laboratorierna introducerar nya analyser i sina sortiment. Vi uppmanar också svenska vetenskapliga tidskrifter att följa dessa rekommendationer vid publicering av laboratorieresultat. Equalis kommer fortsättningsvis att både begära in och sammanställa externa kvalitetssäkringsresultat i de rekommenderade enheterna.

Adrenokortikotrop hormon (ACTH, Kortikotropin)

Rekommenderad enhet pmol/L.

Metoderna från Roche och Siemens saknar spårbarhet till WHO-standard. Likväl överensstämmer nivån relativt väl mellan dessa två metoder enligt opublicerade jämförelser i brittiska kvalitetssäkringsprogrammet UKNEQAS. Eftersom ACTH har definierad struktur bör resultat uttryckas i substanskoncentration (pmol/L).

Insulin

Rekommenderad enhet mIE/L.

De metoder som används i Sverige är spårbara till WHO-standard 66/304 [3] som primärt är definierad i IE. Massinnehållet som kan användas för att beräkna molär koncentration anges endast approximativt. Reagensleverantörerna anger dessutom olika omräkningsformler mellan enheterna men samstämmigheten mellan olika metoder förefaller vara bättre om resultat uttrycks i mIE/L än i pmol/L [4].

Parathormon (PTH, Paratyryn)

Rekommenderad enhet pmol/L.

De metoder som för närvarande används i Sverige för PTH saknar spårbarhet till erkänd WHO-standard för immunkemisk mätning. PTH har definierad aminosyrasekvens och resultat bör därför tills vidare uttryckas i substanskoncentration (pmol/L). År 2009 upphöjdes IS 95/646 [5] till WHO-standard för PTH vid immunkemisk mätning. Ingen av metoderna som används i Sverige är ännu standardiserad mot denna. Det finns även en tidigare internationell standard, 79/500 [6], för PTH som några metoder anges vara spårbara till. Den standarden är dock endast definierad i IU, dvs en enhet som ej används i Sverige för PTH. Equalis uppmanar reagensleverantörerna att standardisera om samtliga PTH-analyser mot 95/646. Enligt Equalis liksom andra kvalitetssäkringsorganisationers opublicerade undersökningar bör omstandardisering av samtliga metoder mot 95/646 ge förbättrad metodöverensstämmelse. Nuvarande situation illustreras av ett nyligen genomfört provmaterialutskick från Equalis till 15 svenska laboratorier där högsta inrapporterade resultat var ungefär dubbelt så högt som det lägsta på grund av metodberoende skillnader.

Prolaktin

Rekommenderad enhet mIE/L.

De metoder som används i Sverige är spårbara till WHO-standard 84/500 [7] som primärt är definierad i IE. Massinnehållet anges endast approximativt. Equalis har även tidigare rekommenderat övergång till att rapportera prolaktin uttryckt i mIE/L [8].

Tillväxthormon (GH, Somatotropin)

Rekommenderad enhet µg/L.

Metoderna från Beckman, DiaSorin-Liaison, Roche och Siemens är spårbara till WHO-standard 98/574 [9] medan metoden från Perkin-Elmer-AutoDelfia är spårbar till en äldre WHO-standard 80/505 [10]. Nya WHO-referensmaterialet 98/574 är primärt definierat i massa.

Enligt en europeisk rekommendation publicerad i Eur J Endocrinology 2006 föreslås att GH-resultat uttrycks i µg/L spårbara till 98/574 [11]. Önskvärt vore att även Perkin-Elmer angav spårbarhet till den nya WHO-standard.

Östradiol

Rekommenderad enhet pmol/L.

Normala prepubertala nivåer är så låga att de måste rapporteras med tre decimaler uttryckta i nmol/L, vilket försämrar läsbarheten. Omvänt blir resultaten femsiffriga i pmol/L vid *in vitro*

fertilisering. Flertalet av laboratorierna i Sverige rapporterar emellertid östradiol i pmol/L, vilket är avgörande för rekommendationen.

Aldosteron

Rekommenderad enhet pmol/L.

En överväldigande majoritet av laboratorierna i Sverige rapporterar aldosteron i pmol/L.

Renin (reninkoncentration)

Rekommenderad enhet mIE/L.

De metoder som används i Sverige (CIS-BIO och DiaSorin-Liaison) är standardiserade mot WHO-standard 68/356 [12] som primärt är definierat i IE och saknar massangivelse. Ett laboratorium i Sverige mäter reninaktivitet, vilket inte kan harmoniseras med reninkoncentration avseende enhet.

Aldosteron/Reninkoncentration-kvot

Rekommenderad enhet nmol/IE.

Följer av rekommendationen för aldosteron respektive reninkoncentration och medför harmonisering även avseende Aldosteron/Renin-kvot.

Arbiträr internationell enhet är inte godtycklig.

Insulin, prolaktin och renin bör rapporteras uttryckta i mIE/L (milli-internationella enheter/liter). Internationell enhet (IE) är ingen SI-enhet och brukar därför anges vara en arbiträr enhet (på engelska arbitrary unit). Beteckningen arbiträr är olycklig, eftersom det kan uppfattas som att IE skulle vara vagt eller dåligt definierat. Det är emellertid skillnad på IE, dvs arbiträr enhet definierad av internationellt erkänd organisation jämfört med andra arbiträra enheter, vanligen rapporterade med beteckningen 'arb enh', som kan vara lokalt definierade. Kalibreringen av de i Sverige använda metoderna för insulin, prolaktin och renin är spårbara till referenspreparationer erkända av WHO, med substansinnehåll angivna i IE. Det innebär att koncentrationen av insulin, prolaktin och renin uttryckt i IE/L är exakt definierad i förhållande till den aktuella referenspreparationen. Däremot blir en omräkning av koncentrationen till massa eller substansmängd osäker. Exempelvis innehåller en ampull av den internationella referenspreparationen för humant prolaktin med beteckningen 84/500 definitionsmässigt 53 mIE. I dokumentationen om referenspreparationen anges även att ampullen innehåller resterna av en lösning med approximativt 2,5 µg humant prolaktin före frystorkning [7]. Denna approximativa massa utgör grunden för omräkningsformlerna $mIE/L \times 0,047 = \mu g/L$ och $\mu g/L \times 21,2 = mIE/L$ som flertalet diagnostikföretag anger i sina reagensbeskrivningar. Prolaktinmetoderna från Abbott, Beckman, Roche och Siemens är alla spårbara till WHO-standard 84/500 enligt företagets reagensbeskrivningar. Troligen är alla prolaktinanalyser inom svensk sjukvård spårbara till WHO-standard 84/500 eftersom alla inrapporterade prolaktinresultat i Equalis kvalitetssäkringsprogram för endokrinologi under 2011 härrörde från någon av dessa metoder. Trots spårbarhet till samma standard finns det nivåskillnader mellan metoderna. Figur 1 visar en sammanställning av de svenska laboratoriernas prolaktinresultat i Equalis externa kvalitetssäkringsprogram. Vid varje enskilt tillfälle under 2011 var högsta inrapporterade resultat vanligen nästan dubbelt så högt som det lägsta. Vilken metod som är mest rätt i förhållande till WHO-standard 84/500 går dock inte att utläsa. Provmaterialet i kvalitetssäkringsprogrammet är artificiellt vilket ibland kan överskatta eller ge en förvrängd bild av metodskillnader. En skillnad på faktor två för prolaktin är visserligen oacceptabel men kompenseras ur klinisk synvinkel av att resultaten kan relateras till referensintervall som är metodanpassade. Skillnaden framstår dock som ringa jämfört med kombinationen av metodskillnader (faktor två) och enhetsskillnad (faktor 21).

IE eller IU?

WHO standarderna för bl.a. insulin, prolaktin och renin är definierade i "international units" (IU). Läkemedelsdoseringar har dock systematiskt angetts med beteckningen IE (internationella enheter) i Sverige (eller för insulin E för att inte förväxla I:et med en etta). Läkemedelsverket förordar att läkemedelskoncentrationer och dosering fortsatt anges som IE i stället för IU [13]. Socialstyrelsens redaktion för översättningen av Snomed CT har fattat ett principbeslut om att översätta IU till IE på svenska [14]. Detta ligger till grund för den svenska NPU-gruppens och Equalis rekommendation att använda enhetssymbolen IE i stället för IU även inom laboratoriemedicin.

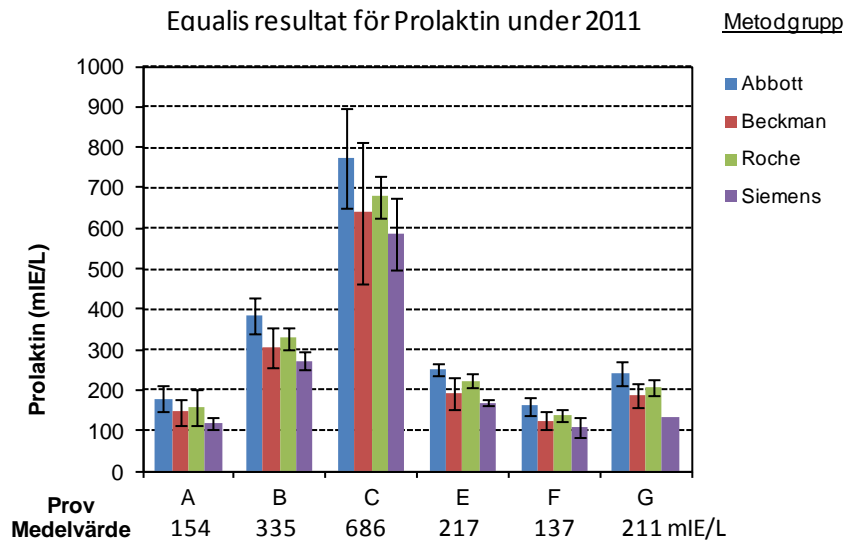
Hur ser det ut i omvärlden?

I vetenskaplig litteratur dominerar hormonkoncentration angiven i ofta tveksamt spårbara massenheter på grund av dominans från USA. Vi bedömer dock att de av oss rekommenderade enheterna har bättre nordisk och europeisk förankring samt ger bättre spårbarhet och nivåstabilitet över tid. Enligt provtagningsanvisningar från de större norska, danska och finska laboratorerna (Tabell I) använder våra nordiska grannländer enheter som till stora delar överensstämmer med de av Equalis och SFKK rekommenderade. SFKK har inlett en dialog med Nordisk Förening för Klinisk Kemi om den svenska rekommendationen i förhoppning att på sikt åstadkomma en samnordisk harmonisering av enheter. Det skulle öka förutsättningarna för samnordiska vårdprogram och att om möjligt utvidga nordiska referensintervallsprojektet NORIP [15] till att omfatta även hormonanalyser. Storbritannien har nyligen tagit initiativ till nationell harmonisering av måttenheter [16] genom ett utkast daterat 16 mars 2011 som har likheter med Equalis/SFKK:s rekommendation (Tabell I).

Referenser

1. <http://www.inera.se/Vardtjanster/NPO/>
2. Nordin G. CRP kan aldrig vara 35. Läkartidningen 2010;32: 1850-2
3. <http://www.nibsc.ac.uk/documents/ifu/66-304.pdf>
4. Manley S, Stratton I, Clark P, et al. Comparison of 11 Human Insulin Assays: Implications for Clinical Investigation and Research. Clin Chem. 2007;53: 922-932
5. <http://www.nibsc.ac.uk/documents/ifu/95-646.pdf>
6. <http://www.nibsc.ac.uk/documents/ifu/79-500.pdf>
7. <http://www.nibsc.ac.uk/documents/ifu/84-500.pdf>
8. Lindstedt G och Equalis endokrinologigrupp. Därför bör prolaktinkoncentration ges med enheten mIE/L. Läkartidningen 2004;6: 464-5
9. <http://www.nibsc.ac.uk/documents/ifu/98-574.pdf>
10. <http://www.nibsc.ac.uk/documents/ifu/80-505.pdf>
11. Trainer P J, Barth J, Sturgeon C, et al. Consensus statement on the standardisation of GH assays. Eur J Endocrinol. 2006;155: 1
12. <http://www.nibsc.ac.uk/documents/ifu/68-356.pdf>
13. Personlig kommunikation Jane Ahlqvist-Rastad, Läkemedelsverket
14. Personlig kommunikation Stefano Testi, Socialstyrelsen
15. Simonsson P, Mårtensson A, Rustad P. Nya gemensamma nordiska referensintervall inom klinisk kemi. Bättre bas för klinisk bedömning och samarbete. Läkartidningen 2004;10: 901-5
16. <http://www.pathologyharmony.co.uk/>

Figur 1



Figur 1. Diagrammet visar medelvärde $\pm 2SD$ för Prolaktin fördelat på fyra metodgrupper och 6 olika provmaterial som skickats ut under 2011. Abbotts metod ger i genomsnitt ca 15 % högre resultat jämfört med totala medelvärdet (anges under respektive prov), Beckman ger ca 8 % lägre, Roche ca 4 % lägre och Siemens ca 20 % lägre. Resultat har rapporterats från 20 laboratorier varav 9 med metoder från Roche och 5 med metoder från Abbott.

Tabell I

	ACTH	Aldosteron	GH	Insulin	Prolaktin	PTH	Renin	Östradiol
EQUALIS/SFKK rekommendation	pmol/L	pmol/L	µg/L	mIE/L	mIE/L	pmol/L	mIE/L	pmol/L
Region Skåne	pmol/L	pmol/L	µg/L	mIE/L	mIE/L	pmol/L	mIE/L	pmol/L
Region Halland	pmol/L			mE/L	µg/L	pmol/L		pmol/L
Kronobergs län					mIU/L	pmol/L		pmol/L
Kalmar län					mIE/L	pmol/L		pmol/L
Jönköpings län					mU/L	ng/L		pmol/L
Östergötlands län	ng/L	pmol/L	µg/L	pmol/L	mU/L	ng/L	ng/L	pmol/L
Sahlgrenska labmedicin	pmol/L	pmol/L	µg/L	mU/L	µg/L	ng/L	mIU/L	pmol/L
Sahlgrenska Tillväxtlab			mU/µg/L					pmol/L
NU-sjukvården	ng/L	nmol/L		mIE/L	µg/L	ng/L	Reninaktivitet	nmol/L
Karolinska Stockholm	pmol/L	pmol/L	µg/L	pmol/L	µg/L	ng/L	ng/L	pmol/L
Värmlands län					µg/L	ng/L		pmol/L
Örebro län			µg/L		µg/L	ng/L		pmol/L
Västmanlands län			µg/L		µg/L	ng/L		pmol/L
Uppsala län	ng/L	pmol/L	µg/L	mE/L	µg/L	pmol/L	mIE/L	pmol/L
Gävleborgs län					mIU/L	ng/L		pmol/L
Dalarnas län					µg/L	pmol/L		
Västernorrlands län			µg/L	mIE/L	mIE/L	pmol/L		pmol/L
Jämtlands län					mIU/L	pmol/L		
Västerbottens län	ng/L		µg/L	mIU/L	mIU/L	pmol/L		pmol/L
Norrbottens län					mIU/L	pmol/L		
Unilab	pmol/L		mIU/L	mU/L	µg/L	ng/L		pmol/L
Aleris		pmol/L	µg/L	pmol/L	µg/L	pmol/L		pmol/L
Rikshospitalet Oslo	pmol/L		mIU/L	pmol/L	mIU/L	pmol/L		nmol/L
Aker Oslo	pmol/L	pmol/L	mIE/L	pmol/L	mIU/L	pmol/L	Reninaktivitet	nmol/L
RIGET Köpenhamn	pmol/L		mIE/L	pmol/L	mIU/L	pmol/L		nmol/L
Århus (midtjylland)	ng/L	pmol/L	µg/L	pmol/L	mIE/L	pmol/L	mIE/L	nmol/L
HUSLAB Helsingfors	ng/L	pmol/L	mU/L	mU/L	mU/L	ng/L	Reninaktivitet	nmol/L
UK Pathology harmony	ng/L	pmol/L			mIU/L	pmol/L		pmol/L

Tabell I. Måttenheter enligt laboratoriernas hemsidor 2012-05-11

Tabell II

<i>Standardisering</i>	ACTH	GH	Insulin	Prolaktin	PTH	Renin
Abbott			66/304	84/500	79/500	
Beckman		98/574	66/304	84/500	egen	
Roche	egen	98/574	66/304	84/500	egen	
Siemens Advia Centaur			66/304	84/500	73% av 79/500?	
Siemens Immulite	egen	98/574	66/304	84/500	egen	
Ortho/Vitros					egen	
PerkinElmer autoDELFLIA		80/505				
DiaSorin Liaison		98/574				68/356
Cis-Bio						68/356

<i>Omräkningsformel</i>	ng/L → pmol/L	µg/L → mIE/L	mIE/L → pmol/L	µg/L → mIE/L	ng/L → pmol/L	ng/L → mIE/L
Abbott			x 7,175	x 21	x 0,106	
Beckman		enbart µg/L	x 7	x 21,2	x 0,106	
Roche	x 0,2202	enbart µg/L	x 6,945	x 21,2	x 0,106	
Siemens Advia Centaur			enbart mIE/L	x 21,2	x 0,106	
Siemens Immulite	x 0,222	x 3,0	x 7,217	x 21,2	x 0,1053	
Ortho/Vitros					x 0,106	
PerkinElmer autoDELFLIA		x 2,6				
DiaSorin Liaison		x 3,0				enbart mIE/L
Cis-Bio						x 1,8

Tabell II. Spårbarhet för kalibratorer samt omräkningsfaktorer enligt reagensleverantörernas metodbeskrivningar för de metoder som Equalis känner till varit i bruk i Sverige hösten 2011.