

Expertgruppen för allmän klinisk kemi

2020-03-01

Byte av referensintervall för P—ALP

Rekommendationen har tagits fram av Equalis expertgrupp för Allmän klinisk kemi.

Denna reviderade version (1.2) ersätter tidigare version, daterad 2019-03-15.

Equalis rekommendationer tas fram i syfte att harmonisera undersökningsresultat inom medicinsk diagnostik i Sverige. De riktar sig till hälso- och sjukvårdspersonal.

Frågor angående rekommendationen ställs till info@equalis.se.

Sammanfattning

IFCC:s referensmetod för alkaliskt fosfatas i plasma accepterades 2011. Referensintervallen behöver omprövas för resultat som är spårbara till den nya metoden. När ändringen av spårbarheten sker, eller om den redan skett, varierar mellan leverantörerna. Kontakta er leverantör för tillförlitlig information. Jämfört med föregående version av denna rekommendation har barnreferensintervallen utökats, samt justerats för spårbarhet till IFCC:s referensmetod.

Bakgrund

En referensmetod för alkaliskt fosfatas i plasma (P—ALP), utförd vid temperaturen 30°C, föreslogs av Tietz *et al.* på åttiotalet [1, 2]. Diagnostikaleverantörerna tog då fram metoder som var snarlika Tietz förslag, men mätningarna utfördes i stället vid temperaturen 37°C.

NORIPs referensintervall för P—ALP (0,60 – 1,8 $\mu\text{kat/L}$) baserades på mätvärden från 954 serumprov donerade av friska personer i Norden [3]. Metoderna som användes i NORIP var de metoder vid 37°C som kalibrerats mot Tietz metod vid 30°C.

Under 2011 publicerade IFCC en ny referensmetod som utförs vid 37°C [4]. Detta har inneburit en hel del ändringar jämfört med den gamla referensmetoden. Diagnostikaleverantörerna har, eller kommer snart, att rekommendera omkalibrering eller byte av metod. Efter en sådan omkalibrering/metodbyte som görs enligt tillverkarens instruktioner är det referensintervall som NORIP tagit fram inte helt korrekt längre. Equalis rekommenderar därför att referensintervallet för P—ALP ändras när laboratoriet övergår till metod som är spårbar till IFCC:s metod från 2011.

NPU kod

Förutom att ändra referensintervallet vid ändrad spårbarhet, behöver laboratoriet även byta NPU-kod. Den NPU-kod som ska användas är NPU53078. Fullständigt namn: Plasma—Alkaliskt fosfatas; katalytisk koncentration(IFCC 2011). Rekommenderat trivialnamn: P—Alkaliskt fosfatas (ALP). Måttenhet: $\mu\text{kat/L}$.

Rekommendation

Det nya referensintervallet för vuxna (18 år och äldre) baseras på en omräkning av det gamla NORIP-referensintervallet med en faktor på 1,088. Faktorn är framräknad av Schumann *et al.* och presenterades 2011 [5]. I det arbetet räknades mätvärden från samma Roche-metod som använts för det ursprungliga NORIP-referensintervallet om för att stämma med mätvärden från IFCC:s referensmetod från 2011. Equalis har därför tagit beslutet att använda samma faktor för att räkna ut det nya referensintervallet.

Det nya referensintervallet för P—ALP för vuxna blir **0,70 – 1,9 $\mu\text{kat/L}$** och gäller från det att laboratoriet ändrat spårbarhet till IFCC:s nya referensmetod från 2011 [4].

Expertgruppen för allmän klinisk kemi

För nya referensintervall för barn har en dansk-svensk studie använts som underlag [6]. I studien angivna data är enligt äldre kalibrering då mätningarna i genomfördes 2008 – 2009. Siffrorna i tabell 1 har omräknats på samma sätt som för vuxna.

Tabell 1. Referensintervall för barn

Ålder (år)	Kön	Lägre gräns (µkat/L)	Övre gräns (µkat/L)
0,5 – 1	K/M	2,2	8,5
2 – 5	K/M	2,2	5,2
6 – 9	K/M	2,2	6,6
10 – 11	K/M	2,2	7,9
12 – 13	K	2,2	7,1
12 – 13	M	2,2	9,5
14 – 15	K	0,8	4,9
14 – 15	M	0,8	7,6
16 – 17	K	0,8	2,2
16 – 17	M	0,8	5,0

Hypofosfatasi

Hypofosfatasi är en ovanlig genetisk sjukdom som orsakas av mutationer i genen för ALP. Beroende på mutationens allvarlighetsgrad skiljer sig den kliniska bilden åt från endast tandproblem, till att även innefatta skelettdysplasier och akut lungsjukdom. Allvarliga symptom debuterar mycket tidigt under neonatalperioden, medan individer med mildare varianter får symptom senare under barnaåren eller i vuxen ålder. Gemensamt är ett för åldern lågt P—ALP värde. För att låga värden ska uppmärksammas är det därför viktigt med en nedre åldersspecifik gräns i referensintervallet. Diagnosen hypofosfatasi ställs med utgångspunkt från P—ALP och kliniska symptom i kombination med röntgen och genetisk utredning [7].

Uppdatering 2019

Under 2017 gjordes nya referensmetodmätningar på serum X hos DGKL i Tyskland. Resultaten visade endast ca 4% högre värden jämfört med tidigare uppmätt värde för serum X, dvs endast hälften av det förväntade ca 8 %. Med tanke på denna begränsade skillnad har man i Danmark och Norge beslutat att inte justera referensintervallet. Equalis expertgrupp för allmän klinisk kemi bedömer trots detta att referensintervallet bör anpassas efter de siffror som diagnostikindustrin tagit fram för sina respektive reagenser.

En annan skillnad mellan de nordiska länderna är att Sverige alltså är ensamt om att använda måttenheten µkat/L.

Expertgruppen för allmän klinisk kemi

Referenser

1. Tietz NW *et al.* A reference method for measurement of alkaline phosphatase activity in human serum. *Clin Chem* 1983; 29: 751–761.
2. Tietz NW, Rinker AD & Shaw LM. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes Part 5. IFCC method for alkaline phosphatase (orthophosphoric-monoester phosphohydrolase, alkaline optimum, EC 3.1.3.1). *J Clin Chem Clin Biochem.* 1983 Nov; 21 (11): 731–748.
3. Rustad P *et al.* The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. *Scand J Lab Invest* 2004; 64: 271-284
4. Schumann G *et al.* IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37°C. Part 9: reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase – International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Scientific Division, Committee on Reference Systems of Enzymes (C-RSE) (1)). *Clin Chem Lab Med.* 2011 Sep; 49 (9): 1439–1446.
5. Schumann G, Klauke R & Brand K. Poster no 1205 at IFCC-WordLab-EuroMedLab Berlin 2011: Alkaline phosphatase (ALP): Current routine procedure from Roche Diagnostics correlates very well with the IFCC proposal for a primary reference measurement procedure.
6. Ridefelt P, Hilsted L, Juul A, Hellberg D, Rustad P. Pediatric reference intervals for general clinical chemistry components - merging of studies from Denmark and Sweden. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018 May 28;1-8. doi: 10.1080/00365513.2018.1474493.
7. Bianchi, ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. *Osteoporos Int.* 2015; 26: 2743–2757.