

# Hvordan vælges og fortolkes klinisk kemiske analyse-resultater. Principper.

---

Klinisk kemiske analyseresultater anvendes i flere forskellige sammenhænge: Til fastlæggelse af diagnose, prognose, sygdomssværhedsgrad, til at følge behandling eller sygdomsudvikling, monitorering af farmakoterapi eventuelt bivirkninger m.m. alt i relation til den enkelte patient. Særlige forhold gælder ved undersøgelse af grupper (f.eks. screening) for sygdom.

Rekvisition af laboratorieanalyser betragtes som liggende i forlængelse af sygehistorien og den objektive udredning af patienten. Nøje udvælgelse af analyser, patient forberedelse (f.eks. faste), korrekt prøvetagning og opbevaring, prøvetransport, præparation, analyse samt en tydelig svarafgivelse er en forudsætning for at få et godt udbytte af laboratorieordinationerne.

Det hører til god klinisk praksis, at lægen inden ordination af en analyse altid overvejer spørgsmål af typen:

1. Kan analysen klargøre patientens diagnose, sygdommens forløb eller påvirke behandlingen af patienten?
2. Hvilken risiko løber patienten ved prøvetagningen, og hvilke omkostninger er der forbundet med analysen?

Besvarelsen af sådanne spørgsmål klargør, om patienten vil have nogen gavn af en analyse, d.v.s. om analysen overhovedet skal ordineres.

En patofysiologisk forståelse for hvilke mekanismer, der styrer et givet analyseresultats værdi, er ofte ønskelig, idet lægen herved bedre forstår sygdomsprocesserne. Denne forståelse er i reglen principielt vanskelig med flere analytkilder, en kompliceret stoffordeling til flere interne pools i organismen samt flere nedbrydnings-/udskillelsesveje. Heldigvis dominerer enkeltprocesser ofte som f.eks. vævsnedbrydning, stærkt nedsat renal udskillelse eller andre processer og kommer herved til at bestemme og samvariere med måleresultatet.

Kendskabet til dette bagvedliggende komplicerede kinetiske system af compartments forklarer, hvorfor de tidligste patologiske forandringer ved fremkomsten af sygdom ofte kan være vanskelige at opdage analytisk. Systemet opsuger en patologisk påvirkning og udjævner f.eks. de tilhørende potentielle koncentrationsforskelle. Læg hertil de mange interindividuelle variationer, og det forhold, at lægen ikke kendte analyseresultatsniveauet hos patienten, før denne blev syg, men kun hvad der er normalværdier i en referencepopulation.

Det er forståeligt, at anvendelsen af klinisk kemiske data er vanskelig. Såvel systematiske (analyseusikkerhed, biologisk variation) som sporadiske afvigelser (f.eks. lægemiddelinterferens, efterkoagulation i serum m.m.) bidrager til en eventuel tolkningsusikkerhed.

Modtager du "mærkelige resultater", typisk uventet stærkt afvigende analyseresultater, kontakt da gerne Klinisk Kemisk Afdeling med henblik på udredning.

## **Referenceområder og beslutningsgrænser**

Da der oftest ikke foreligger aktuelle laboratoriedata på en patient, før vedkommende bliver syg, må lægen sammenligne patientens analyseresultater med resultaterne fra en udvalgt gruppe referenceindivider med en given defineret helbredstilstand. Denne gruppe kaldes referencepopulationen. Referenceværdierne vil udvise en, ofte gausisk men også ofte nonparametrisk resultatfordeling (fig. 1 side 10).

Referenceområdet udgøres af intervallet mellem den givne prøvefordelings 2,5% og 97,5% percentiler. Områdets spredning ( $SD_{ref}$ ) kan tilskrives analytisk variation ( $SD_A$ ), intraindividuel variation ( $SD_p$ ) og interindividuel variation ( $SD_G$ ):  $SD_{ref}^2 = SD_A^2 + SD_p^2 + SD_G^2$ .

Det er tillige værd at huske, at ordineres 14 af hinanden uafhængige analyser hos en rask person er sandsynligheden for at mindst et resultat af rent statistiske grunde falder udenfor et af referenceintervallerne  $1 - 0,95^{14} = 0,51$  altså mere end 50% sandsynligt (tabel 3).

Antal analyser, der ordineres	Sandsynlighed %
1	95
6	74
12	54
20	36
100	0,6

Tabel 3: Sandsynligheden for at en rask person vil have alle analyseresultater indenfor 95% referencegrænserne.

Da analyseresultaterne i varierende grad er afhængige af patientens personlige data og fysiologiske tilstand (alder, køn, føde- og medicinindtagelse, menstruationscyklus, ambulat/sengeliggende, døgn- og eventuelt årstidsvariation m.m.) bør patientens analyseresultat sammenlignes med en referenceværdi fra personer, der bedst mulig ækvivalerer patientens personlige data og fysiologi. Dette er kun i begrænset omfang muligt, idet der kræves et meget stort antal referencepersoner for at opnå veldefinerede referencefordelinger. Endvidere skal indsamling af målinger på referencepopulationen forløbe over lang tid for at såvel langtidsanalytiske og evt. andre langtidsvarierende forhold inkluderes.

Det er vigtigt at forstå, at hver referenceperson har sit eget setpoint omkring hvilket pågældendes analyseresultater for en given analyt varierer. En mild eller begyndende sygdomstilstand vil derfor til at begynde med måske kun bringe en patients analyseresultat udover patientens individuelle referenceområde, men ikke udover f.eks. populationens referencegrænser. Den enkelte patients analyseresultater når altså ofte ikke udenfor populationens referencegrænser selvom analyse- resultatet hos personen er klart påvirket (fig. 2 side 10). Blandt andet derfor arbejder mange kliniker med beslutnings- eller eventuelt handlingsgrænser for en række analyser, fastlagt således at flest mulige patienter får gavn af en beslutning/ behandling i forebyggelses- eller behandlingssammenhæng. Men ofte må den enkelte læges fornemmelse råde, f.eks. ved iagttagelse af koordination mellem diskret ændrede analyseresultater og objektive kliniske fund.

Følges en patients analyseresultater vil der ske små ændringer fra gang til gang. Disse ændringer ( $SD_{p1}$ ) skyldes såvel analytiske som intraindividuel fysiologisk variation og beregnes som følger:  $SD_{p1}^2 = SD_A^2 + SD_p^2$ .

Statistisk kan det vises, at hvis forskellen mellem 2 resultater fra en given patient er mere end  $1,8 \times SD_{p1}$ , skyldes ændringen med mindst 80% sikkerhed andet end analytisk og fysiologisk variation.  $SD_A$  kan typisk sættes til 3% i det millimolære område og 6% ved lavere analytkoncentrationer (mmol og nmol), og  $SD_p$  er typisk det dobbelte, altså henholdsvis 6% og 12%.  $1,8 \times SD_{p1}$  er da henholdsvis godt 10% og godt 20%. Der er dog en del undtagelser fra forannævnte regel, f.eks. skal S-Natrium-ion kun ændre sig ca. 3%, før ændringen er statistisk signifikant.

Det skal bemærkes, at en signifikant ændring i et analyseresultat ikke er ensbetydende med en patofysiologisk ændring hos patienten. Af andre årsager til ændringen kan nævnes ændret fysiologisk forhold (prøvetagninger om aftenen, patient sengeliggende m.m.), ikke optimal prøvetagning (f.eks. for kraftig stase), defekt prøvemateriale m.m.

En ændring mindre end  $1,8 SD_{p1}$  må tolkes som tilfældig eller måske en tendens.

Eksempel: S-Kalium-ion = 3,9 mmol/l. Er næstfølgende resultat 3,5, er der sandsynligvis sket et fald i S-Kalium-ion. Hvis tilsvarende TT4 måles til 130 nmol/l og næstfølgende til 150 nmol/l, er dette ikke udtryk for en statistisk signifikant stigning (20% af 130 nmol/l er jo 26 nmol/l), men dog måske en tendens.

Ved lægen at analyseresultatet (eks. S-Cholesterol hos en patient der sættes i cholesterolsænkende behandling) vil øges eller reduceres, skal han ikke bruge faktoren 1,8 men  $1,2 \times SD_{p1}$  (ensidig statistik) hvilket på et 80% signifikant niveau betyder, at en signifikant ændring typisk er knapt 10% henholdsvis knapt 20% af udgangsanalyseværdien.

## Terapeutiske intervaller

Normalt styres medicinsk behandling ved en sammenvirken mellem lægens dosering og den kliniske registrering af virkningen. Når der kan vises at bestå en kvantitativ forbindelse mellem en farmakakonzentration (oftest målt i serum) og patientens respons på behandlingen, består en mulighed for monitorering ved koncentrationsbestemmelse af pågældende farmakon. Motivationen kan være mangeartet:

Mistanke om toksicitet, manglende virkning af medicinen, usikkerhed omkring farmakaindtagelse og optagelse, snævert terapeutisk område, vanskelig medicinering på grund af sygdom eller ændret medicinadministration m.m.

Skal en koncentrationsmåling have mening, må det normalt forudsættes, at pågældende farmakon er fuldt absorberet, at fordeling til active site er sket, samt at kinetisk steady state er indtrådt (efter at 4-5 halveringstider er gået med patienten på en given dosering). Prøvetagningen foretrækkes da sædvanligvis på det tidspunkt i forhold til medicinindtagelsen, hvor koncentrationen er mest stabil, d.v.s. umiddelbart før næste medicinindtagelse typisk om morgenen. For theophyllin ønskes især beskyttelse mod toksicitet, der er knyttet til serumkoncentrationens højde eller måske dennes svingninger. Som udtryk herfor måles derfor i dette tilfælde maksimale koncentrationer, d.v.s. ca. 2 timer efter indgivelse af en normal tablet og 4-5 timer efter en slow release tablet.

Et terapeutisk interval fastsættes ikke af det lokale laboratorium, men tages fra litteraturen under hensyntagen til den lokale analytiske metode. Overskrides øvre grænse findes i reglen, at toksiske symptomer eller risikoen herfor overvejer den gavnlige effekt. Kommer farmakakonzentrationen under nedre terapeutiske grænse, vil medicinens virkning normalt være for ringe. Det skal dog understreges, at de terapeutiske intervaller kun er vejledende, og at adskillige patienter kan have gavn af en koncentrationsindstilling udenfor det terapeutiske interval. Lægens erfaring, medicinens art, patientens respons eller sygdomstilstand vil ofte være afgørende. Indgift af anden medicin med mulig interaktion ligeledes.

Husk i øvrigt at laboratoriet måler total koncentrationer af diverse farmaka, mens det teoretisk er den frie koncentration, der virker biologisk.

Dette giver i reglen ikke anledning til problemer pga. den nære sammenhæng mellem fri- og totalkoncentration. Påvirkes en medicins frie koncentration ekstraordinært, f.eks. ved fortrængning fra en proteinbinding forårsaget af anden medicin, gælder det sædvanlige terapeutiske område ikke i pågældende tilfælde.

## **Sensitivitet, specificitet og prædiktive værdier**

Testsensitivitet (SE) er et begreb, der anvendes når en tests (analyses) resultater ses i relation til en gruppe syge mennesker med en given sygdom. Testen deler populationen i en henholdsvis test positiv og test negativ gruppe. Er testen kvantitativ, sker opdeling i forhold til en beslutningsgrænse. Testens sensitivitet i pågældende gruppe syge mennesker er fraktionen af syge fra gruppen med et positivt testresultat. Er en meget sensitiv test negativ (normal), udelukker dette med stor sandsynlighed en mistænkt sygdom.

Testspecificitet (SP) findes ved at anvende testen (analysen) på en gruppe ikke af den givne sygdom ramte personer. SP i pågældende gruppe er fraktionen af gruppen med et negativt testresultat. Er en test med høj specificitet positiv (unormal), peger dette i retning af en sygdoms tilstedeværelse.

Når der tales om prædiktive værdier betragtes testresultatet i relation til begge ovennævnte grupper (de af en given sygdom sygdomsramte og de ikke sygdomsramte). Testens positivt prædiktive værdi (PV) er den fraktion af samtlige positive testresultater, der stammer fra sygdomsramte, altså sandsynligheden for at et positivt testresultat stammer fra en sygdomsramt. Testens negativt prædiktive værdi (NV) er den fraktion af samtlige negative testresultater, der stammer fra ikke sygdomsramte, altså sandsynligheden for at et negativt testresultat stammer fra en person uden sygdommen (tabel 1).

	Sygdom tilstede	Sygdom fraværende	Total	Prædiktiv værdi
Positiv test	a (sandt positiv)	c (falsk positiv)	a + c	$\frac{a}{(a + c)}$ Positiv værdi
Negativ test	b (falsk negativ)	d (sandt negativ)	b + d	$\frac{d}{(b + d)}$ Negativ værdi
Total	a + b	c + d		
	$\frac{a}{(a + b)}$ Sensitivitet	$\frac{d}{(c + d)}$ Specificitet		

Tabel 1: En analyse undersøges på en gruppe sygdomsramte (a + b) og en referencegruppe (c + d). Tilstedeværelse af sygdom er fastlagt med andre metoder end anvendelse af den aktuelle test.

Den ideelle test er 100% sensitiv og 100% specifik, d.v.s. at testresultaterne fra den syge gruppe er alle positive og fra den ikke syge negative. Dette ideal nås sjældent, men gælder dog næsten ved undersøgelse for visse stofskiftemetabolitter i tilfælde af metabolisk medfødte sygdomme. Det samme gælder naturligvis, hvis symptom "diagnostik" knyttes til laboratorietal (f.eks. hvis man definerer, at anæmi er B-Hemoglobin mindre end 7,0 mmol/l). Den almindelige situation er dog, at der er et resultatmæssigt overlap mellem syge og ikke syge. Overlapsstørrelsen afhænger naturligvis af hvilke grupper, der sammenlignes. Sammenlignes svært sygdomsramte måske ældre personer med yngre måske raske personer, er resultatoverlappet ringe, og testens muligheder synes gode. Omvendt fås oftest stort resultat overlap, hvis velbehandlede patienter eller patienter i tidlig sygdomsfase (f.eks. praksispatienter) resultatmæssigt sammenlignes med en person gruppe, der ganske vist ikke lider af den givne sygdom, men som måske alligevel er skrantende. Denne sidste situation er ofte gældende hos den praktiserende læge, hvorfor analyseresultatet da også kan være vanskeligt tolkbart. Medvirkende er desuden, at sygdomsprævalensen (fraktionen af syge blandt alle betragtede) i almen praksis ofte er lav, hvorfor antallet af falsk positive testresultater (testen er positiv, men patienten har ikke sygdommen) kan dominere.

I tabel 2 er testsensitiviteten = specificiteten = 0,95. Man ser, at når sygdomsprævalensen er mindre end 5%, er der flere falsk positive end sandt positive testresultater.

Sygdoms prævalens %	Positiv prædiktiv værdi %	Negativ prædiktiv værdi %
1	6,1	99,9
2	27,9	99,9
5	50	99,7
50	95	95
75	98,3	83,7
100	100	-

Tabel 2: Eksempel på sammenhængen mellem prævalens og prædiktive værdier.

Når vi præsenteres for test anbefalinger, er det uhyre vigtigt at studere baggrunden herfor: Hvilke patient- og referencegrupper var udvalgt til baggrundsundersøgelserne, hvordan behandlede mislykkede prøver i undersøgelserne, er den valgte diskriminationsgrænse relevant for mig, svarer min patientsygdomsprævalens til undersøgelsens osv.

Det resultatmæssige overlap mellem grupperne, der er beskrevet ovenfor, betyder, at vi f.eks. kan øge testsensitiviteten ved at ændre beslutningsgrænsen, men kun derved samtidigt at nedsætte specificiteten. Det er den enkelte brugers opgave at afveje disse forhold. Ønsker man, under givne forudsætninger, med en test at finde flest mulige syge, skal beslutningsgrænserne ligge lavt (idet testværdien regnes at stige ved sygdom), hvorved sensitiviteten bliver maksimal. Prisen bliver naturligvis, at en række patienter uden sygdom vil blive mistænkt for at have denne og derfor eventuelt henvist til yderligere undersøgelser. Disse forhold må altid afvejes i den konkrete situation, men sund fornuft kan lede på vildspor uden kendskab til ovennævnte betragtninger. Det gælder, at jo lavere sygdomsprævalens, jo større krav stilles om især en høj specificitet ved den valgte beslutningsgrænse (en høj sensitivitet er naturligvis altid ønskelig).



Herved opnås den for gruppen bedste information fra testen, den højeste PV, med henblik på at finde sygdomsramte personer, men en afvejning af fordele og ulemper (risiko) for en given patient kan aldrig undgås.

En analyses muligheder i en given klinisk situation afbildes ofte grafisk med en ROC-kurve (relative operating characteristics), hvor analysens sensitivets og specificitets afhængighed af mulige beslutningsgrænser afbildes (fig. 3 side 11).

(1 - specificiteten) er den falsk positive fraktion. Ratio mellem den sandt og falsk positive fraktion i en undersøgelse kaldes likelihood ratio for en positiv test LRP. Jo højere LRP ved en given beslutningsgrænse og sygdomsprævalens, jo mere forøges posttestsandsynligheden i forhold til prætestsandsynligheden for, at patienten har sygdommen, dvs. jo bedre er testen til at finde sygdomsramte personer.

## **Afslutning**

Ovennævnte betragtninger udgør en vigtig del af de teoretiske overvejelser laboratoriet gør sig i forbindelse med tolkning af analysesvar.

Teorien hjælper i nogle situationer til valg af analyser og forståelse af analysesvar, men kan i øvrigt kun af og til direkte anvendes i den kliniske dagligdag. Her tæller også f.eks. "mønstergenkendelse" d.v.s. observation af samvariation af subjektive, objektive og parakliniske elementer i en sygehistorie. Klinikerer må her fravælge de eventuelt inkonsistente data i sit forsøg på at tilpasse patienten en brugbar diagnostik ramme.

Klinikerens anvendelse af laboratoriedata er lykkelig, når denne medvirker til at drage konklusioner, som bidrager til løsning af patientens problemer. Klinisk usikkerhed kan kun i nogen udstrækning reduceres ved laboratorieanalyse.

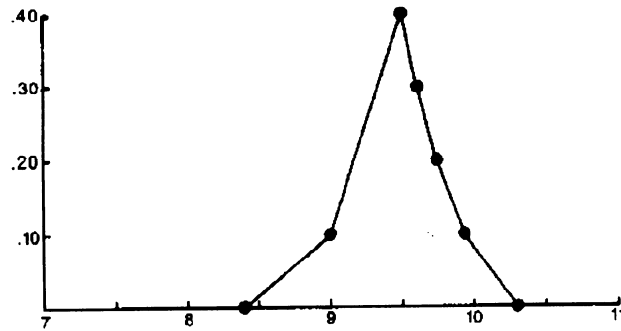


Fig. 1: Eksempel på fordeling af referenceværdier. X-aksen angiver en analyseværdi, Y-aksen en fraktion af referencepopulationen, der antalsmæssigt bør bestå af mindst ca. 150 referencepersoner. Fra referenceværdierne beregnes referenceintervallet.

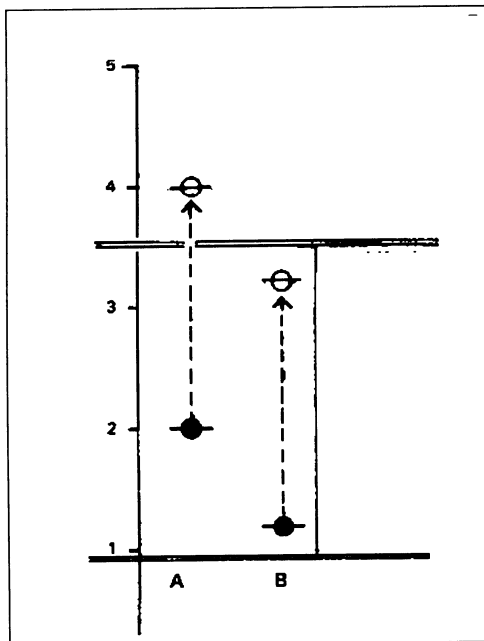


Fig.2: På Y-aksen er angivet en analyseværdiskala. Området mellem de to vandrette streger angiver referenceområdet. Det illustreres hvordan en given ændring i setpoint (f.eks. pga. sygdom), bevirker, at patient A's analyseværdier vil overskride øvre referencegrænse, mens patient B, der er lige så syg, ikke opnår analyseværdier udenfor referenceområdet.

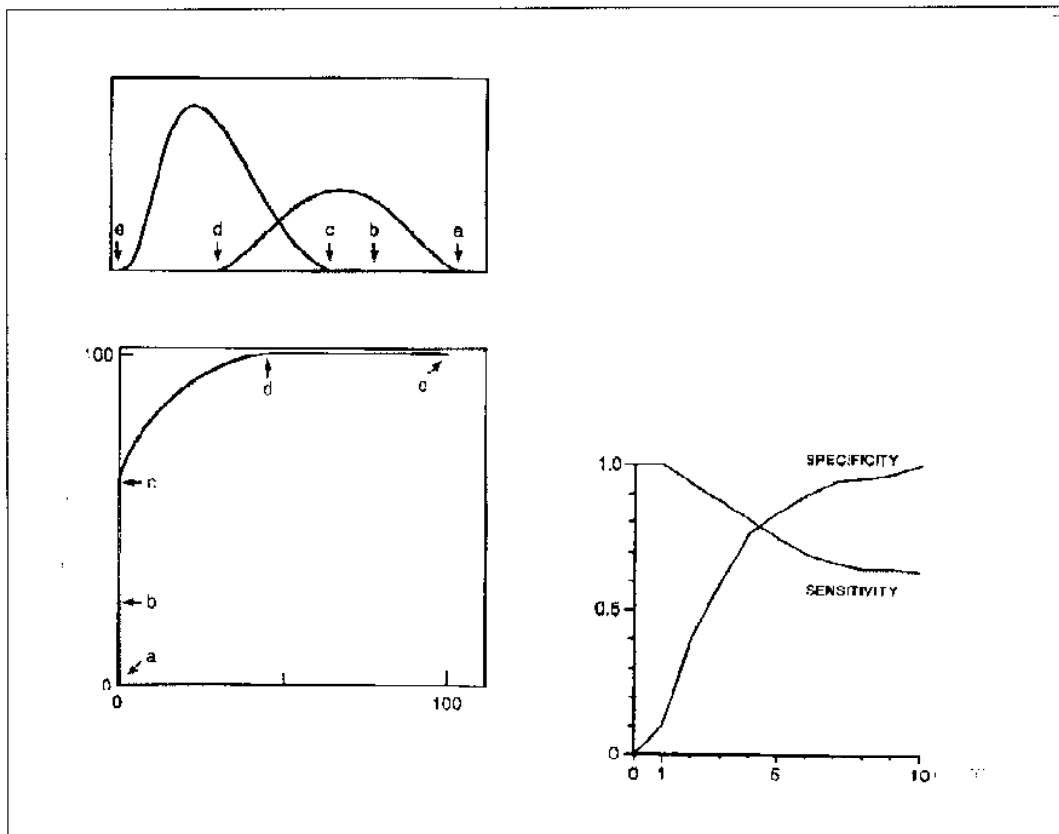


Fig.3A(øverst), B og C(nederst til højre):

Kurve A angiver 2 populationer, én hvor personerne er syge(til højre), og én population hvormed den syge sammenlignes og som ikke formodes at have den givne sygdom. På Y-aksen angives fraktion af population og på X-aksen angives måleværdier. a, b, c, d og e viser forskellige beslutningsgrænser. Kurve B (ROC- kurve) viser sammenhængen mellem på Y-aksen analyse sensitivitet og på X-aksen 1 - specificiteten(= fraktionen af falsk positive resultater), begge målt i %. Kurve C viser principielt det samme som B, her blot med analyseresultater på X-aksen og fraktion sensitivitet og specificitet på Y-aksen. Kurven viser det principielle, at jo højere værdi beslutningsgrænser antager jo lavere sensitivitet og jo højere specificitet(forstås ved at betragte kurve A).