

Übliche Referenzintervalle für häufig bestimmte klinisch-chemische Messgrößen in der Schweiz*

Arbeitsgruppe «Richtlinien und Standards» der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie: R. Fried, P. Hagemann (Vorsitz), R. Savoca, H. R. Schmid

Zusammenfassung

Für 38 Messgrößen, von denen 18 zur Grundversorgung gehören, werden Referenzintervalle vorgeschlagen, wie sie unter Verwendung der hierzulande gebräuchlichen bzw. empfohlenen Methoden üblich sind. Pädiatrische Werte, die erfahrungsgemäss oft benötigt werden, wurden eingeschlossen. Empfehlungen medizinischer Gremien sind berücksichtigt.

Gleichzeitig wird auf 4 Messgrößen hingewiesen, deren Standardisierung unbefriedigend ist. Zwei davon gehören zur Grundversorgung. In dieselbe Kategorie gehören alle Tumormarker. Entsprechende Resultate können zwischen verschiedenen Laboratorien nur bedingt verglichen werden.

Einführung

Erneut werden fünf Jahre nach der letzten Mitteilung in dieser Zeitschrift [1] übliche Referenzintervalle publiziert. Bekanntlich können derartige Werte aus vier Quellen stammen:

- ursprünglich nach streng naturwissenschaftlichen Kriterien an Referenzkollektiven erhoben [2];
- gemäss der Firmenaufforderungen in den Packungsbeilagen an kleinen Kollektiven selbst ermittelt;
- aus Firmenangaben übernommen;
- empfohlene klinische Entscheidungsgrenzen.

Durch Harmonisierung von Methoden, analytischen Fortschritt (z. B. TSH), Empfehlung medizinischer Gremien (z. B. Lipide, Glucose) und Verschiebungen in den Ernährungsgewohnheiten (z. B. Ferritin bei jungen Frauen) haben sich Änderungen seit der letzten Publikation ergeben. Zudem liegt der Akzent gegenwärtig nicht mehr so sehr auf der strikten Wissenschaftlichkeit der Ermittlung als vielmehr auf dem pragmatischen Nutzen von «valeurs usuels».

Diese Gegebenheiten haben die Arbeitsgruppe «Richtlinien und Standards» der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie zu einer aktuellen Standortbestimmung veranlasst. Sie soll zur Vereinheitlichung der Befunde beitragen und dadurch die Beurteilung von Messwerten des Labors angesichts grosserer Mobilität der Patienten vereinfachen.

Material und Methoden

Das «Material» waren die gegenwärtig üblichen Referenzintervalle führender Krankenhaus- und Privatlaboratorien in der Schweiz, wie sie den Befunden und den mitgeltenden Dokumenten entnommen werden können. Referenzwerte beziehen sich üblicherweise auf die Blutentnahme zwischen 7 und 9 Uhr morgens am nüchternen, stationären Patienten.

Die Werte wurden durch die Arbeitsgruppe gesichtet und – wo anwendbar – mit aktuellen internationalen Empfehlungen verglichen. Abweichungen unter den Quellen wurden als geringfügig erachtet, wenn ihr Betrag kleiner als die Messunschärfe war. Unterschiedliche Werte für Männer und Frauen werden dann angegeben, wenn die Differenz statistisch signifikant ist.

Die Arbeit wurde zunächst im **LABOLIFE** zur Diskussion gestellt und wird nun nach Überarbeitung aus Sicht des Laborspezialisten der Ärzteschaft präsentiert.

Resultate

Messgrößen mit identischen Referenzwerten

«Identisch» trifft zu bei Verwendung der üblichen bzw. empfohlenen Methoden. Neu ist die differenziertere Gestaltung dieser Tabelle in bezug auf Altersabhängigkeit. Pädiatrische Werte wurden in die Tabelle integriert. Die Werte für

* Angepasste Fassung einer Mitteilung in *Labolife* 2002;11(5):50-3.

- 1 Scholer A, Fischbach F, Spichiger U, Hagemann P. Einheitliche Referenzbereiche (Normwerte) für häufige klinisch-chemische Messgrößen. *Schweiz Ärztezeitung* 1998;79(51):2619-22.
- 2 Sasse EA, Dumas BT, Miller WG, D'Orazio P, Eckfeldt JH, Evans SA, et al. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory. 2nd edition. Wayne, PA: NCCLS; 2000. NCCLS document C28-A2, ISBN 1-56238-406-6.

Korrespondenz
Dr. R. Fried
Institut für Klinische Chemie
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich

Tabelle 1

GV ¹	Analyt	Referenztyp	Wert	Einheit	Bemerkungen
●	Albumin	<15 y	38–54	g/l	
		15–60 y	35–52	g/l	CRM 470 (Kalibration)
		>60 y	32–46	g/l	
●	ALT	Erwachsene	<50	U/l	IFCC, 37 °C (mit PP) ⁴
●	Amylase, Pankreas	Erwachsene	<53	U/l	IFCC, 37 °C
●	AP	m	<129	U/l	IFCC, 37 °C
		f	<104	U/l	IFCC, 37 °C
		<15 y	<390	U/l	abhängig vom Wachstum
●	AST	Erwachsene	<52	U/l	IFCC, 37 °C (mit PP) ⁴
		2–5 d	<97	U/l	IFCC, 37 °C (mit PP) ⁴
		6 d–12 m	<82	U/l	IFCC, 37 °C (mit PP) ⁴
		1–12 y	<48	U/l	IFCC, 37 °C (mit PP) ⁴
●	Bilirubin	Erwachsene	<17	µmol/l	
		0–1 d	<100	µmol/l	
		1–2 d	<140	µmol/l	
		3–5 d	<200	µmol/l	
	Calcium	Alle	2,1–2,6	mmol/l	
	Chlorid	<30 d	95–116	mmol/l	
		30 d–1 y	93–112	mmol/l	
		<1 y	96–110	mmol/l	
●	Cholesterin	alle	<5,0	mmol/l	Idealwert ²
	Cholesterin – LDL	alle	<3,0	mmol/l	Idealwert ²
●	Cholesterin – HDL	alle	>1,0	mmol/l	Idealwert ²
●	CRP	alle	<5	mg/l	CRM 470 (Kalibration)
	Digoxin	therapeutisch	0,8–2,0	µg/l	
	Eisen	m	11–28	µmol/l	starke zirkadiane Schwankungen
		w	7–26	µmol/l	starke zirkadiane Schwankungen
	Ferritin	w	10–150	µg/l	
		w postmenopausal	30–400	µg/l	
		m	30–400	µg/l	
		1 m	150–450	µg/l	
		2–3 m	80–500	µg/l	
	4 m–16 y	20–200	µg/l		
●	GGT	m	<66	U/l	IFCC, 37 °C
		f	<39	U/l	IFCC, 37 °C
●	Glucose	alle	3,9–6,1	mmol/l	Nüchternplasma (WHO)
●	Glykohämoglobin (HbA1c)	Erwachsene	<6,0	%	für NGSP-zertifizierte Geräte ³
●	Harnsäure	m	210–420	µmol/l	
		f	150–350	µmol/l	
		<30 d	59–271	µmol/l	
		1–9 y	106–325	µmol/l	
●	Harnstoff	Erwachsene	1,7–8,3	mmol/l	
		<6 m	<7	mmol/l	
		>65 y	<11,9	mmol/l	
	Immunglobulin A	Erwachsene	0,7–4,0	g/l	CRM 470 (Kalibration)
		<30 d	0,1–1,0	g/l	CRM 470 (Kalibration)
		30–365 d	0,1–1,3	g/l	CRM 470 (Kalibration)
		1–10 y	0,2–3,0	g/l	CRM 470 (Kalibration)

Tabelle 1 (Fortsetzung)

GV ¹	Analyt	Referenztyp	Wert	Einheit	Bemerkungen
	Immunglobulin G	Erwachsene	7–16	g/l	CRM 470 (Kalibration)
		<30 d	7–16	g/l	CRM 470 (Kalibration)
		30 d–1 y	1,8–10	g/l	CRM 470 (Kalibration)
		1 y–10 y	3–13	g/l	CRM 470 (Kalibration)
	Immunglobulin M	Erwachsene	0,4–2,3	g/l	CRM 470 (Kalibration)
		<30 d	0,1–0,3	g/l	CRM 470 (Kalibration)
		30 d–1 y	0,1–1,0	g/l	CRM 470 (Kalibration)
		1 y–10 y	0,4–1,6	g/l	CRM 470 (Kalibration)
●	Kalium	alle	3,6–4,5	mmol/l	im Serum bis zu 0,5 mmol/l höher
	Komplementfaktor C3c	alle	0,90–1,80	g/l	CRM 470 (Kalibration)
	Komplementfaktor C4	alle	0,10–0,46	g/l	CRM 470 (Kalibration)
●	Kreatinkinase (CK)	m	<190	U/l	
		f	<167	U/l	
	LDH	Erwachsene	<232	U/l	IFCC, 37 °C
		<30 d	<735	U/l	
		30 d–1 y	<450	U/l	
	Lithium	therapeutisch	0,50–1,20	mmol/l	
	Magnesium	alle	0,70–1,10	mmol/l	
	Natrium	<65 y	136–145	mmol/l	
		>65 y	132–146	mmol/l	
	Phosphat	Erwachsene	0,87–1,45	mmol/l	
		0–30 d	0,87–2,58	mmol/l	
		30 d–1 y	0,81–2,42	mmol/l	
		1–13 y	0,81–2,1	mmol/l	
●	Protein (Plasma)	Erwachsene	65–82	g/l	Serum: 60–80 g/l
	Theophyllin	therapeutisch	55–110	µmol/l	
	Transferrin	Erwachsene	25–50	µmol/l	CRM 470 (Kalibration)
●	Triglyzeride	Erwachsene	<2,0	mmol/l	Idealwert ²
	TSH	Erwachsene	0,27–4,2	mU/l	
<3 d		0,68–29	mU/l		
4–30 d		0,51–11	mU/l		
1–12 m		0,55–6,7	mU/l		
1 y–10 y		0,45–5,2	mU/l		
	Valproat	therapeutisch	50–100	µg/l	

- 1 Grundversorgung.
- 2 Arbeitsgruppe Lipide der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie.
- 3 National Glycohemoglobin Standardization Program.
- 4 Pyridoxalphosphat.

Tabelle 2

GV	Analyt	Referenztyp	Wert	Einheit	Bemerkungen
●	Amylase			U/l	
	Cholinesterase			U/l	
●	Kreatinin			µmol/l	
	Lipase			U/l	
	Tumormarker				gilt für alle Tumormarker

einige häufig bestimmte Arzneimittel wurden den «Grundlagen der Arzneimitteltherapie» [3] entnommen. Tumormarker wurden weggelassen. Drei Messgrößen konnten nach verbesserter Standardisierung aus der früheren Tabelle 3 hierher übernommen werden. Damit sind nahezu 40 Messgrößen harmonisiert.

Messgrößen, die ungenügend standardisiert sind

Bei diesen Messgrößen besteht Handlungsbedarf auf Seiten der Fachgesellschaften. Betroffen sind hauptsächlich immunologische Testverfahren [4]. Hauptgrund für ungenügende Vergleichbarkeit sind verschiedene Antikörper, die verschiedene Epitope erkennen. Konsequenz für den Arzt ist, stets beim selben Labor zu bleiben. Konsequenz für den Analytiker ist, möglichst lang beim selben analytischen System (gleicher Test plus gleiches Gerät) zu bleiben.

Diskussion (Dr. A. Scholer, Basel)

Trotz Wandel oder vielleicht wegen diesem ist die Problematik seit der ersten Veröffentlichung ähnlich geblieben. Die Liste der Parameter, die einen Konsensus der Referenzwerte erlauben, ist nur um drei gewachsen. Trotz Sparmassnahmen, Einschränkungen der Indikationen, Aufdeckung unnötiger Kosten verursachender Aufträge sinkt die Methodenvielfalt der verschiedenen Anbieter nicht, was neue Konsensempfehlungen einschränkt. Die Problematik ist vielmehr durch die analytisch einfache und gut mechanisierbaren immunchemischen Methoden verschärft worden und zeigt sich namentlich bei so essentiellen Messgrößen wie Troponin I und Glykohämoglobin. Jede Firma liefert ihr eigenes Paket inklusive eigene Referenzwerte (nicht ohne den Hinweis, die Divergenz durch laboreigene Ermittlung der Referenzbereiche zu bestätigen).

Vielleicht wären alte Ideen wieder aufzugreifen, die keine Referenzbereiche empfehlen, sondern vorschlagen, die Messwerte als *Abweichung vom jeweiligen Referenzwert* anzugeben.

3 Haefeli WE, Follath F, Biollaz J. Konzentrationsmessung von Arzneimitteln. In: Schweizerische Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (Hrsg.). Grundlagen der Arzneimitteltherapie. 15. Auflage. Basel: Documed; 2001. S. 29-37.

4 Stenman UH. Immunoassay standardization: Is it possible, who is responsible, who is capable? Clin Chem 2001;47:815-20.