



Quick-Alert®

Nr. 46^(V1)

«DIE VARIABILITÄT VON LABORRESULTATEN UND DIE RISIKEN FÜR DIE PATIENTENSICHERHEIT»

Patientensicherheit Schweiz gemeldete Originalberichte

Fall 1

«... als Arzt zu kontaktieren, weil ich mit einer Situation konfrontiert war, die aufgrund äusserst grosser Unterschiede des Tumormarkers CA 19-9 zwischen verschiedenen Laboren Folgen für die Patientensicherheit haben kann. (...) Einer meiner Patienten hat in drei verschiedenen Laboren aus Gründen der praktischen Nähe wiederholt Kontrollen durchführen lassen mit komplett inkohärenten Resultaten, was zu Komplikationen bei der klinischen Übernahme führte. Ich hatte fälschlicherweise angenommen, dass der Tumor sich ungünstig entwickeln würde (erhöhte Tumormarker aus einem (Fremd-) Labor in der Nähe des Patienten), obwohl der Verlauf günstig war (erneute Bestimmung der Tumormarker durch Praxislabor). Aus diesem Grunde habe ich eine erneute Blutentnahme beim Patienten durchführen lassen und die Blutröhrchen an drei verschiedene Labore zur Bestimmung des Tumormarkers geschickt. Ich erhielt folgende Ergebnisse: 230 KU/l, 187 KU/l, 1008 KU/l. (...)

Ich habe die drei Labore telefonisch kontaktiert und sie haben mir mitgeteilt, dass sie interne Kontrollen gemacht hätten, dass alles in Ordnung sei und, dass sie mir empfehlen könnten die Blutproben immer an ein- und dasselbe Labor zu schicken.

(...)
Wie angesprochen, ist es nicht möglich die mit verschiedenen Methoden erzielten Laborresultate zu vergleichen. Für das Patientenmonitoring ist es unerlässlich, sich immer an ein- und dasselbe Labor zu wenden (welches im Falle eines Methodenwechsels die Kunden darauf aufmerksam macht und normalerweise in der Übergangsphase eine Überwachung mit der alten und neuen Methode bietet). (...)

Es gibt wirklich grosse Abweichungen zwischen den Laboren, was gravierende Konsequenzen für die Patientensicherheit haben kann. (...)

Fall 2

«Bei einem jungen Patienten mit Epilepsie wird bei der Jahreskontrolle ein Lamotrigin-Spiegel gemessen. Der Wert wird vom Labor elektronisch an mich übermittelt. Auf meinem Laborblatt wird der letztjährige Wert nun plötzlich als toxisch ausgewiesen. Bei Nachfrage stellt sich heraus, dass das Labor nun den Wert als mg/l und zusätzlich als umol/l darstellte, die elektronische Übermittlung aber nicht als «andere Methode» registrierte, weshalb die früheren Werte im Zielspiegel nun plötzlich als toxisch erschienen. Das Resultateblatt des externen Labors war hingegen korrekt und unmissverständlich, das Problem kam durch die Schnittstelle zwischen dem externen Labor und meiner elektronischen Dokumentation zustande. (...) Rücksprache mit dem externen Labor.»



EXPERTENKOMMENTAR

In der modernen Gesundheitsversorgung stützen sich therapeutische Entscheidungen häufig auf Laboranalysen und deren Resultate ab. Sie beeinflussen mittelbar oder unmittelbar die weitere Behandlung. Für die Bestimmung von Laborparametern stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, welche zumeist über einen langen Zeitraum optimiert und validiert wurden und sich in der Praxis bewährten.

Verschiedene Hersteller bieten ihre Diagnostika mit unterschiedlichen Reagenzien, dazugehörigen analytischen Verfahren und Messsystemen an. Dadurch entsteht eine Vielfalt von sich ähnelnden Methoden. Die Verwendung unterschiedlicher Messsysteme und Analysemethoden in den Laboren kann bei manchen Laborparametern zu abweichenden Resultaten führen.

Voneinander abweichende Laborresultate können besonders in der Beurteilung einer Verlaufskontrolle zu Fehlentscheidungen und damit zum Schaden vom Patienten führen. Die bessere Übereinstimmung, wenn nicht gar Identität von Messergebnissen bei Verwendung verschiedener Analysemethoden unterschiedlicher Hersteller, wäre wünschenswert, stösst jedoch in der Praxis aus mehreren Gründen an Grenzen der heutigen Machbarkeit.

Schon bei Mehrfachmessungen derselben Probe mit derselben Methode kommt es zu Messabweichungen. Je nach Parameter sind sie unterschiedlich stark ausgeprägt. Bei der Messung von sehr geringen Konzentrationen oder bei der Anwendung sehr komplizierter Methoden mit vielen Arbeitsschritten, sind Messschwankungen grösser als bei Messungen von hochkonzentrierten Molekülen mit einfachen, stark automatisierten Methoden. Das erlaubte Ausmass dieser Messschwankungen, die sogenannte Impräzision, ist für viele aber nicht alle Laborparameter gesetzlich oder behördlich vorgegeben. Wird sie überschritten, müssen Labore korrigierend eingreifen. Das Mass für die Impräzision ist der Variationskoeffizient.

Zusätzlich zur Impräzision gibt es systematische Abweichungen, das heisst eine Kontrollprobe wird innerhalb eines vorgegebenen Rahmens immer ein bisschen höher oder tiefer als der Zielwert gemessen. Diese Abweichungen ergeben sich unter anderem aus Schwankungen in der Produktion von Reagenzien und Geräten. Auch für diese sogenannte Unrichtigkeit sind maximal tolerierte Grenzen definiert.

Impräzision und Unrichtigkeit werden von den Laboren engmaschig, das heisst mindestens einmal in jeder Messserie, bei vielen Parametern sogar häufiger, mit Testproben geprüft. Zusätzlich werden die Labore durch sogenannte Ringversuche viermal im Jahr von unabhängigen Kontrollorganisationen überprüft. Labore, die mehr als einen Ringversuch pro Jahr nicht bestehen, dürfen die betroffenen Parameter nicht bei Krankenkassen abrechnen.

Zusätzlich zu diesen analytisch bedingten Schwankungen gibt es biologische und präanalytische Schwankungen, z.B. bedingt durch Nahrungsaufnahme oder Tagesrhythmen, die bei manchen Laborparametern erheblich sind. Deswegen sollen Laboruntersuchungen vorzugsweise in Proben durchgeführt werden, die morgens und nüchtern gewonnen werden.

Die analytischen und biologischen Schwankungen würden schon in Situationen, bei der alle Labore mit denselben Methoden messen, zu abweichenden Messergebnissen führen, die nicht unbedingt den Krankheitsverlauf widerspiegeln. Labore, und idealerweise auch die behandelnden Ärzte, sollten das Ausmass dieser Schwankungen kennen, um zu erkennen, ob Laborwertänderungen stärker oder geringer ausgeprägt sind, als durch präanalytische, analytische und biologische Schwankungen erklärbar ist.

Bei Verwendung unterschiedlicher Messmethoden sind die zuvor beschriebenen Abweichungen noch stärker ausgeprägt. Internationale Behörden (z.B. die WHO) und labormedizinische Fachgesellschaften versuchen diese Diskrepanzen durch Standardisierungen der Tests möglichst gering zu halten. Dies geschieht nur unterschiedlich gut für die verschiedenen Laborparameter. Insbesondere Immunoassays, wie die im Beispiel verwendeten Methoden zur Bestimmung von Tumormarkern, zeigen trotz Standardisierung manchmal erhebliche methodenabhängige Messwerte. Für die Standardisierung werden häufig synthetische Materialien eingesetzt, die anders als biologische Flüssigkeiten des Menschen zusammengesetzt sind. Beispielsweise sind in diesen Standardproben alle Proteine intakt, während im Plasma auch Spaltprodukte vorhanden sind. Die in Immunoassays verwendeten Antikörper haben eine unterschiedliche Spezifität, das heisst, sie erkennen unterschiedliche Domänen des Proteins und damit auch die Spaltprodukte unterschiedlich gut. In der Konsequenz müssen für jede Methode Referenzwerte (Normalbereiche) separat ermittelt werden.

EXPERTENKOMMENTAR

Das Wissen um die Schwankungen und Spezifikationen der verwendeten Messmethoden ist Teil der Verantwortung der jeweiligen Laborführung. Deshalb ist eine Akkreditierung der Laboratorien empfehlenswert, um sicherzustellen, dass die Arbeitsabläufe und fachlichen Verantwortlichkeiten validiert sind und die Laborparameter mit adäquaten und gültigen Methoden analysiert werden. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund des stetig zunehmenden Kostendrucks bedeutsam, der dazu verleitet, nicht die für die Gesundheitseinrichtung optimalen Produkte zu erwerben.

Bei dem eingangs beschriebenen Fall 1 über die Verlaufskontrolle eines Tumormarkers ist der Vergleich mit Vorwerten wichtig. Tumormarker sollten nach einer erfolgreichen Behandlung meist in den Bereich gesunder Kontrollpersonen abfallen oder in manchen Fällen gar nicht nachweisbar sein (z.B. PSA beim Prostata-Karzinom oder Thyreoglobulin beim Schilddrüsenkarzinom). Ein Konzentrations-Anstieg auch innerhalb des Referenzintervalls kann auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung hinweisen. Der Fall 2 verdeutlicht Probleme bei der elektronischen Übermittlung von Laborresultaten. Die Übertragung von Daten aus einem Labor in ein Patientendossier beim Hausarzt kann mit einem Informationsverlust verbunden sein. Zuständig für die korrekte Übermittlung ist das Labor und der Softwareprovider des Hausarztes. Die Verantwortung, Unstimmigkeiten zu entdecken und dem Labor zurück zu melden, liegt beim Hausarzt. Im Zweifel sollten die Originaldokumente des Labors mit den ausgewiesenen Methoden und herausgegebenen Masseinheiten eingesehen werden.

→ Für Verlaufskontrollen muss deswegen sichergestellt werden, dass immer dieselbe Analysemethode angewandt wird (am besten im selben Labor). Zur Sicherheit sollte das Labor über die angewandte Analyseverfahren berichten, entweder im Laborbefund selbst oder auf der Website. Der Patient und der Arzt können sich vor diesen Problemen am besten schützen, indem sie das Labor nicht wechseln. Allerdings kann es auch innerhalb eines Labors zu Methodenwechseln kommen, z.B. wenn auf neue Testgenerationen oder gar andere Hersteller gewechselt wird. In diesen Situationen müssen Labore zuvor Methodenvergleiche durchführen, um die systematischen Unterschiede kennenzulernen und Umrechnungsformeln zu berechnen. Bei grossen oder unsystematischen Unterschieden und bei bestimmten Parametern (z.B. Tumormarker) sollen die Labore für eine gewisse Zeit mit alter und neuer Methode parallel messen und beide Messergebnisse berichten, damit die überlappende Befundung sichergestellt wird.

EMPFEHLUNGEN

- Kontaktaufnahme mit dem Labor mit biomedizinischer und/oder ärztlicher Beratung bei Unklarheiten oder nicht plausibel erscheinenden Resultaten.
- Beauftragung immer ein- und desselben Labors zur Analyse von Laborparametern, besonders, wenn eine Diagnostik und/oder Therapie bereits begonnen wurde.
- Laborresultate immer mit den dazugehörigen Referenzwerten interpretieren. Fehlende Referenzwerte im Labor einfordern.
- Information und Aufklärung von Patienten, welche ambulant behandelt werden, dass sie, wenn immer möglich, ihre Laboranalysen von ein- und demselben Labor durchführen lassen sollen.
- Blutentnahmen sollten immer zur gleichen Tageszeit gemacht werden, um circadiane Schwankungen zu berücksichtigen.
- Stark methodenabhängige Laborparameter, wie bspw. Tumormarker, sollten mit Angabe der angewandten Analyse-methode und dem Hersteller auf dem Laborbefund berichtet werden.
- Änderungen der Testmethodik, der herausgegebenen Messeinheiten oder beim Referenzintervall sollten dazu führen, dass das Resultat in einer neuen Zeile, auch des Praxis-systems ausgewiesen wird. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn die Resultate elektronisch als reine Daten und nicht als Text-Dokument übermittelt werden.

Autoren und an der Entwicklung beteiligte Fachpersonen

- Frank Olga, Dr., Stiftung Patientensicherheit Schweiz
- Buhl Daniela, Dr., Chefärztin Zentrum für Labormedizin ZLM, Leiterin Institut für Klinische Chemie und Immunologie, Luzerner Kantonsspital
- Eckardstein von Arnold, Prof. Dr., Institutsdirektor, Institut für klinische Chemie, UniversitätsSpital Zürich
- Erb Barbara, Leitende BMA, HFP, Spitalzentrum Biel AG
- Fiedler Martin, Prof. Dr., Ärztlicher Direktor Inselspital, Universitätsinstitut für Klinische Chemie, Insel Gruppe AG, INSELSPITAL – Universitätsspital Bern
- Gnädinger Markus, Dr. med., Institut für Hausarztmedizin der Universität Zürich
- Hammerer Angelika, PD Dr., Chefärztin Labormedizin, Kantonsspital Aarau
- Hersberger Martin, Prof. Dr., Leiter Abteilung Klinische Chemie und Biochemie, Universitäts-Kinderspital Zürich
- Hutter Sandra, Leitende BMA, HFP, Kantonsspital Graubünden
- Korte Wolfgang, Prof. Dr., CEO und Chefarzt, Zentrum für Labormedizin, St. Gallen

Verabschiedet durch folgende Fachgesellschaften/Gremien

- Schweizerische Union für Labormedizin - SULM
- Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie – SGKC

Hinweis

Diese Problematik hat eine überregionale Relevanz. Bitte prüfen Sie die Bedeutung für Ihren Betrieb und sorgen ggf. in Absprache mit Ihren zuständigen Stellen dafür, dass sie zielgerecht und nötigenfalls breit kommuniziert wird.

Die vorliegenden Empfehlungen bezwecken die Sensibilisierung und Unterstützung von Gesundheitsinstitutionen und in der Gesundheitsversorgung tätigen Fachpersonen bei der Erstellung ihrer betriebsinternen Richtlinien. Es ist Sache der Leistungserbringer, die Empfehlungen im lokalen Kontext zu prüfen und zu entscheiden ob sie verbindlich aufgenommen, verändert oder verworfen werden. Die spezifische Ausgestaltung und Anwendung entsprechend den jeweils geltenden Sorgfaltspflichten (basierend auf lokalen fachlichen, betrieblichen, rechtlichen, individuellen und situativen Gegebenheiten) liegen in der ausschliesslichen Eigenverantwortung der hierfür fachlich geeigneten Leistungserbringer.