

Auffällig oder nicht auffällig?

Valide Labor-eigene Referenzintervalle mit Opus::L verbessern die Versorgung der Patienten!

Um ein labormedizinisches Ergebnis als auffällig oder nicht auffällig einzustufen, wird es mit den Ergebnissen verglichen, die bei einer nichtkranken Vergleichspopulation gefunden wurden. Auffällige Ergebnisse machen eine Erkrankung wahrscheinlich. Sie können eine Reihe zusätzlicher diagnostischer Maßnahmen nach sich ziehen und den Patienten belasten. Liegt tatsächlich keine Erkrankung vor, sind die Maßnahmen überflüssig. Unauffällige Ergebnisse sind dann problematisch, wenn tatsächlich eine Erkrankung vorliegt. Für den Patienten ist es daher wichtig, dass das Laboratorium die Merkmale auffällig und unauffällig mit möglichst großer Validität setzt.

Welche Faktoren tragen zu Beurteilungsfehlern bei? Zwei Faktoren sind wichtig: die analytische Qualität des Testsystems und die Verwendung des richtigen Referenzintervalls. Die Qualität der Analytik wird im medizinischen Laboratorium mit großem Aufwand überwacht. Dabei sind zufällige Fehler nicht zu vermeiden; sie sind heute aber in der Regel klein. Gewichtiger sind systematische Fehler – Kalibrationsfehler, fehlerhafte Reaktionstemperatur und Ähnliches. Sie sollten erkannt und so weit wie möglich minimiert werden.

„Ungeeignete Referenzintervalle wirken bei der Einordnung von Untersuchungsergebnissen genauso wie systematische Fehler. Es ist heute aber möglich, die Verwendung ungeeigneter Referenzintervalle zu vermeiden“, meint Herr Prof. Dr. Rainer Haecel vom Bremer Institut für Laboratoriumsmedizin.

Häufige Ursachen sind:

- Methodentransferfehler.

Die Methode, mit der das Referenzintervall ermittelt wurde, ist nicht komplett identisch mit der vom Anwender verwendeten Methode.

- Populationsfehler.

Die Population, für die das Referenzintervall ermittelt wurde (zum Beispiel Blutspender, Rekruten), unterscheidet sich von der Population des Einsenders.

- Stratifizierungsfehler.

Das verwendete Referenzintervall ist hinsichtlich der Subpopulation, zu der der Patient gehört, nicht stratifiziert (das heißt nach Alter, Geschlecht oder ähnlichen Merkmalen unterschieden). Stratifizierungsfehler sind häufig bei pädiatrischen und geriatrischen Fragestellungen.

Wie werden Referenzintervalle ermittelt?

Es gibt zwei unterschiedliche Wege: Es kann das gesuchte Merkmal bei einer Gruppe ausgewählter nichtkranker Probanden bestimmt werden („a priori“) oder es wird in einer großen, nicht selektierten Population bestimmt, aus der anschließend die Nichtkranken durch die Auswertung der Krankengeschichten oder durch andere Verfahren herausortiert werden („a posteriori“).

Von der „International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine“ (IFCC) wird ein a-priori-Verfahren mit mindestens 120 Probanden favorisiert. Der Aufwand ist jedoch sehr groß und die Anwendbarkeit begrenzt: Bei Kenngrößen mit einer starken Altersabhängigkeit benötigt man zum Beispiel sehr viele Probanden, da jede Subpopulation jeweils 120 Probanden enthalten sollte. Aus ethischen Gründen würden einige dieser Subpopulationen (zum Beispiel Neugeborene) fehlen müssen. A-posteriori-Verfahren können die Daten verwenden, die in den Datenbanken der Laboratorien gespeichert sind. Nun ist das Lesen von Tausenden von Krankenakten zur Selektion der nichtkranken Population ein sehr aufwendiges Verfahren.

Zum gleichen Ziel kommt man mit einem statistischen Verfahren, bei dem die Häufigkeiten des Vorkommens diskreter Ergebnisse einer Kenngröße erfasst wird („Dichteverteilung“). Durch das Zerlegen dieser Verteilungskurve mit statistischen Verfahren kann man die Kurven der kranken und der nichtkranken Populationen voneinander trennen. Aus letzterer können dann die Referenzintervalle abgeschätzt werden. Zur Stratifizierung können alle der Labordatenbank bekannten Merkmale genutzt werden, zum Beispiel Alter, Geschlecht, Einsender und Untersuchungsmaterial.

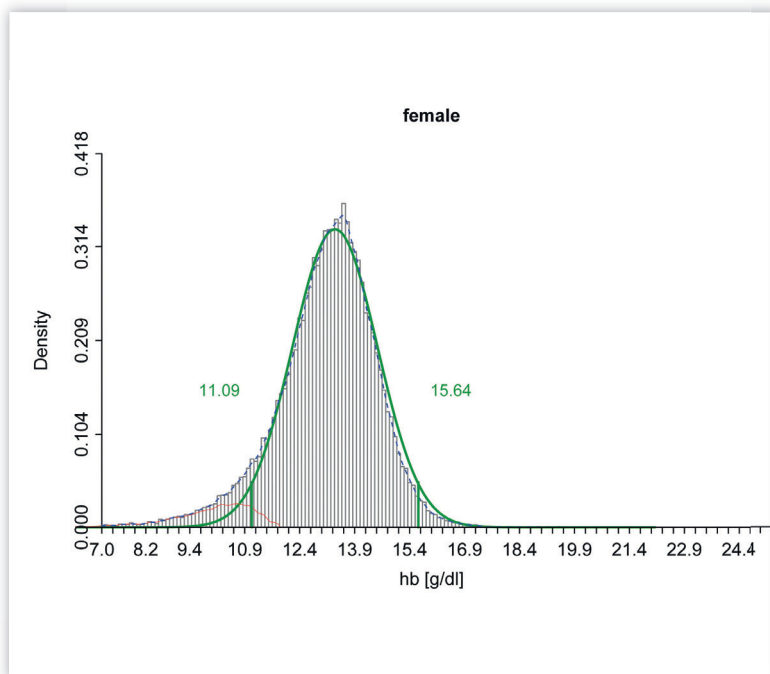


Abbildung 1: Dichteverteilung der nicht-pathologischen Population (grüne Kurve), der pathologischen Population (rote Kurve) und der Gesamtpopulation (blaue Kurve). Die grünen Linien und die grünen Zahlen geben die untere und obere Grenze des Referenzintervalls an. Untersucht wurde die Hämoglobinkonzentration bei einer weiblichen Population.

Das Abschätzen von Referenzintervallen mit Opus::L

Allgemein zugänglich ist eine Excel-basierte Version dieses Verfahrens. Voraussetzung für die Anwendung ist, dass die Daten aus dem eigenen Laborinformationssystem in einer von Excel zu bearbeitenden Datei extrahiert werden können. Viel eleganter, viel weniger aufwendig und viel weniger fehlerträchtig wäre es natürlich, wenn diese Funktion in ein Laborinformationssystem integriert wäre und man direkt auf die Datenbank zugreifen könnte.

Genau diesen Ansatz hat die OSM GmbH in ihrem Laborinformationssystem Opus::L realisiert, so dass der Aufwand zur Abschätzung und Stratifizierung von Referenzintervallen wirklich gering ist. In Eingabefeldern wird festgelegt, nach welchen Kriterien die Daten aus der Datenbank selektiert werden (Kenngröße, Geschlecht, Alter, Einsender, Zeitraum). Ebenfalls wird festgelegt, ob eine (unimodal, wie zum Beispiel bei der Lipase) oder zwei Referenzgrenzen (bimodal, wie zum Beispiel bei Na⁺) ermittelt werden sollen.

Das Ergebnis wird dann graphisch (Abbildung 1) und tabellarisch für jede der ausgewählten Subpopulationen präsentiert. Dabei gilt: Je größer die Datensätze, desto feiner kann mit Opus::L stratifiziert werden.

Sinnvoll ist die Schätzung der Referenzintervalle natürlich nur, wenn innerhalb des Untersuchungszeitraumes keine analytischen Instabilitäten aufgetreten sind. Opus::L hilft hier, indem der Verlauf der 25., 50. und 75. Perzentile grafisch dargestellt werden (Abbildung 2). Sprünge in den Verläufen würden auf Veränderungen in der Analytik hindeuten und zu weniger validen Referenzintervallen führen.

25(green), 50(blue) and 75(red) percentiles (female)

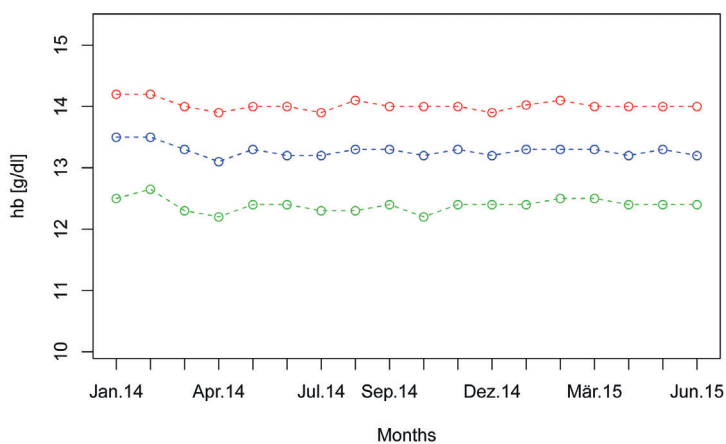


Abbildung 2: 25., 50. und 75. Perzentile von Hämoglobin bei Patientinnen in Abhängigkeit von der Zeit. Es handelt sich um die gleiche Population wie in Abbildung 1. Der Verlauf zeigt keine Auffälligkeiten.

Die OSM-Arbeitsgruppe „Referenzintervalle“

Wie soll man nun als einzelner Anwender sicher sein, dass Opus::L Referenzintervalle ermittelt hat, die so valide sind, dass sie auch in der Krankenversorgung eingesetzt werden können? Die OSM GmbH hat eine Arbeitsgruppe von zur Zeit acht Anwendern initiiert. Die Arbeitsgruppe trifft sich regelmäßig, sie trägt ihre Erfahrungen mit der Anwendung des in Opus::L integrierten Verfahrens zusammen und prüft die Plausibilität ihrer Ergebnisse. Von Herrn Prof. Dr. Ralf Junker vom Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, der diese Arbeitsgruppe leitet, wurden die Daten des kleinen Blutbildes ausführlich stratifiziert. Herr PD Dr. Dr. Hans Günther Wahl vom Medizinischen Labor Wahl hat nach der Anpassung des oberen Referenzwertes für Lipase weniger falsche positive Lipase-Befunde, eine Änderung, die seine einsendenden Ärzte dankbar zur Kenntnis genommen haben. Die Grundlagen des Verfahrens sind in der Arbeitsgruppe „Richtwerte“ der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL) erarbeitet worden. Herr PD Dr. Thomas Streichert vom Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Köln stellt sicher, dass neue Erkenntnisse der Arbeitsgruppe „Richtwerte“ ihren Weg direkt in die OSM-Arbeitsgruppe „Referenzintervalle“ finden.

Eigene Referenzintervalle verbessern die medizinische Beurteilung

Fehler bei der Wahl der Referenzintervalle sind ein nicht seltenes Problem bei der Beurteilung klinisch-chemischer Ergebnisse. Leider werden sie selten bedacht, sie haben aber die gleichen Auswirkungen wie systematische Fehler. „Bei der Übernahme von Referenzintervallen können grundsätzlich drei Fehler auftreten: es können Methodentransferfehler vorliegen, es können Fehler bei der Wahl der Vergleichspopulation gemacht werden und die Vergleichspopulation kann nicht ausreichend stratifiziert sein“, so Herr Prof. Haeckel. „Diese Fehler lassen sich jedoch durch die Verwendung laboreigener Referenzintervalle vermeiden. Durch die Abschätzung der Referenzintervalle aus der eigenen Patientenpopulation wird der Populationsfehler vermieden; die Verwendung des eigenen analytischen Verfahrens schließt Methodentransferfehler aus.“ Herr Prof. Haeckel weist auch darauf hin, dass systematische Fehler an Bedeutung verlieren würden: sie seien ja in den laboreigenen Referenzintervallen enthalten (1).

Mit Opus::L können Referenzintervalle jetzt von jedem Laboratorium mit wenig Aufwand abgeschätzt werden. Wann ermitteln Sie die Referenzintervalle für Ihr Labor? ■

Prof. Dr. Eberhard Gurr, Klinikum Links der Weser, Bremen, eberhard.gurr@ewe.net

Literatur

1. Haeckel R., Gurr E., Hoff T.: Bias, its minimization or circumvention to simplify internal quality assurance. J Lab Med 2016; 40:263–270

Kontakt:

Jacqueline Savli, Geschäftsführerin
OSM Vertrieb GmbH, Essen
j.savli@osm-gruppe.de
www.osm-gruppe.de

