

Peter Hagemann¹

Referenzintervalle vs. Entscheidungsgrenzen – und darüber hinaus

Für einen klinischen Chemiker gilt es als unfein, Resultate ohne Referenzwerte abzugeben. Unbedingt nach Geschlecht, Alter etc. differenziert. Das Projekt «Seniorlabor» versucht überdies, die Altersgrenze über die üblichen 60 oder 65 Jahre hinaus bis in biblische Alterskategorien hinauszuschieben (www.seniorlabor.ch). Die Front der Forschung in den USA liegt gegenwärtig bei der Etablierung von Referenzintervallen für Transgender-Personen ...

Allerdings sind diese Referenzwerte, wie sie auf den Befunden angegeben werden, keine Panazee. Eine Erhebung vor 10 Jahren hatte gezeigt, dass sie selbst für übliche Messgrössen aus >80 verschiedenen Quellen in Deutschland teils weit voneinander abweichen [1]. Es ist mir nicht bekannt, dass sich diese Verhältnisse in den letzten 10 Jahren erheblich geändert haben: Referenzwerte haben oft eine lange Lebensdauer, auch wenn sich Methoden, Kalibratoren, Kollektiv etc. in der Zwischenzeit geändert haben. Als Beispiel aus der zitierten Publikation ist Calcium im Serum dargestellt, sortiert nach dem unteren Referenzwert der jeweiligen Datenquelle. Der oberste Kurvenzug zeigt den zugehörigen oberen Referenzwert (Abb. 1).

Voraussetzung für die vielzitierten Gesundheitsdaten im Kreditkartenformat sind bekanntlich vergleichbare Messresultate ...

An diesen Harmonisierungsbedarf hat auch die AACC gedacht, als sie im November 2013 ein entsprechendes Position Statement veröffentlichte. Und ein Past President der AACC hat im Novemberheft von Clin Lab News nachgedoppelt: «Why Harmonization Matters». Voraussetzung für die vielzitierten Gesundheitsdaten im Kreditkartenformat sind bekanntlich vergleichbare Messresultate samt vergleichbaren Referenzwerten – und ausserdem einheitlichen Masseinheiten.

Nicht durchwegs besser ist die Situation für neue Messgrössen: Für Troponin galt ursprünglich die 99. Perzentile als Referenzwert; unglücklicherweise für jeden Testhersteller verschieden.

Erst allmählich wurde mit den sensitiven Verfahren deutlich, dass Geschlechtsunterschiede vorliegen, z.B. für den Abbott-Test 16 ng/l für Frauen, 34 ng/l für Männer [2].

Klinisch beurteilen

Sollten wir uns für bestimmte Fragestellungen nicht überhaupt von der Fixierung auf Referenzwerte lösen? Statt vom Gesunden aus zu urteilen, uns dem Arzt und der Patientin zuwenden und fragen, bei welchem Wert denn klinisch entschieden wird? Über Entscheidungsgrenzen und Aktionsgrenzen gibt es allerlei gelehrte Diskussionen [3]. Hier einige praktische Beispiele: Zwangsläufig werden Entscheidungsgrenzen bei der Bestimmung von Xenobiotika verwendet, z.B. in der Toxikologie oder beim therapeutischen drug monitoring. Bereits verlassen sind Referenzintervalle beim Glykohämoglobin. Es gelten vielerorts die Entscheidungsgrenzen der American Diabetes Association (ADA): für die Diagnose eines Diabetes mellitus $\geq 6,5\%$, als Behandlungsziel $< 7,0\%$.

Irreführend ist die Angabe von Referenzintervallen für Lipide bei behandelten Patienten. Walter Riesen hatte die Diskussion über Entscheidungsgrenzen in der «pipette» eröffnet (2013/2: 12–13). Er empfiehlt, entweder gar keine Referenzintervalle anzugeben, oder z.B.

für LDL, vier Klassen von Zielwerten nach den Guidelines der European Society of Cardiology entsprechend der Behandlungsbedürftigkeit, was freilich auf dem Befund viel Platz braucht und ausserdem bei kumulativen Befunden möglicherweise verschwindet.

Ähnlich bei der Harnsäure: Ein häufig angegebenes Referenzintervall für Frauen ist 137–363 $\mu\text{mol/l}$, für Männer 214–488 $\mu\text{mol/l}$. Das Löslichkeitsprodukt der Harnsäure im Plasma liegt bei 408 $\mu\text{mol/l}$ (37 °C, pH 7,4). Oberhalb dieser Konzentration kann sich Harnsäure in Form von Natriumurat-Kristallen in Gelenken und Geweben ablagern. Deshalb ist das Therapieziel der Arzneimittelbehandlung nach den Richtlinien der Europäischen Fachgesellschaft für Rheumatologie bei symptomatischen urikosämischen Patienten eine dauerhafte Senkung der Harnsäure im Serum auf $< 360 \mu\text{mol/l}$ [4]. Eine Geschlechtsdifferenzierung ist unsinnig, da es sich beim Löslichkeitsprodukt um eine physikalische Gegebenheit handelt – unsere Referenzwerte sind überflüssig.

Wie kann man schliesslich den D-Dimer-Test zum Ausschluss einer Lungenembolie bei älteren Patienten treffsicherer machen, d.h. die Zahl der falsch-positiven Resultate verringern? Mit altersabhängigen Entscheidungsgrenzen, in diesem Fall sehr pragmatisch dem Alter $\times 10$ [5].

Fazit

Die im Titel suggerierte Alternative ist falsch: Entscheidungsgrenzen werden wichtiger, aber Referenzwerte nicht ablösen. Entsprechend der Fragestellung ist in jedem Fall das adäquate Bezugssystem zu wählen. Das beherrschen wir noch in keiner Weise. Vielfach ist die

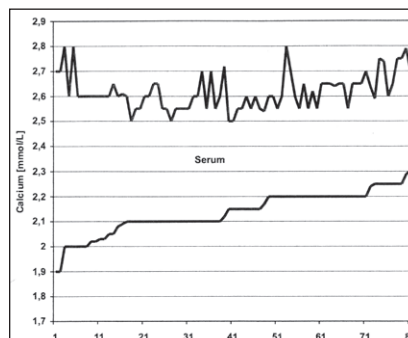


Abbildung 1

¹ Dr. phil. Peter Hagemann, Zürich

→ Fortsetzung von Seite 18

Fragestellung des Arztes dem Labor überhaupt nicht bekannt. Das Kardinalproblem für beide Bezugssysteme ist indessen die ungenügende Standardisierung der Tests in der Labormedizin. Zusammen mit der eingangs skizzierten Harmonisierung der Referenzintervalle und einer eindeutigen Bezeichnung der Messgrössen mittels LOINC (Logical Observation Identifier Names and Codes) könnte damit die Voraussetzung für einen rationellen Umgang mit Gesundheitsdaten geschaffen werden: «Big data», wie der modische Begriff lautet [6]. Nicht ganz überraschend kam die Initiative und das erste realisierte Projekt nicht von einer Fachgesellschaft, sondern von Kaiser Permanente, der grössten Organisation für managed care in den USA, weil das ständige Wiederholen und Zusammensuchen von Testresultaten Zeit kostet, Arbeit verursacht und damit teuer ist. Ohne unbedingt «big» zu sein, würde sich durch eine methodische Standardisierung in der Altersmedizin ein neuer Ansatz in der Beurteilung von Messwerten eröffnen, nämlich longitudinale Vergleiche aktueller Messwerte mit den Vorwerten des Patienten vor 10 oder 20 Jahren, wobei individuelle Veränderungen schneller deutlich würden.

Befund als Prognose

Seit vor nunmehr 30 Jahren der Triple Test zur Frühdiagnose von Trisomie 21 eingeführt worden war, geht es bei zunehmend mehr Fragestellungen um

eine neue Dimension jenseits der Resultatermittlung, nämlich die Risikoabschätzung. Es wird wichtig sein, dass unsere Fachgesellschaften zusammen mit den interessierten Klinikern ein Begriffssystem zur Mitteilung derartiger Befunde entwickeln – beim erwähnten Triple Test scheint mir das nur bedingt gelungen. Ein aktuelles Thema ist die chronische Nierenerkrankung: Für die Beurteilung der Nierenfunktion ist nach wie vor Kreatinin die am meisten verwendete Messgrösse. Seine Serumkonzentration wird zunächst in eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) umgerechnet, aktuell zumeist mit Hilfe der CKD-EPI-Formel. Deren Werte werden in der Regel in sechs Kategorien eingeteilt. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wird empfohlen, zusätzlich die Albuminausscheidung zu messen. Zusammen erlauben es die beiden Messgrössen, in einer zweidimensionalen Matrix über das Stadium der Krankheit hinaus das Risiko abzuschätzen [7]. Ich bin skeptisch, ob wir uns da nicht zu weit von der Analytik entfernt haben: Die scharfen Rechtecke der Matrix täuschen eine absolute Wahrheit vor, die wir in Wirklichkeit angesichts von Messunschärfe sowie Einflussgrössen und Störfaktoren nicht erreichen, schon gar nicht bei zwei beteiligten Messgrössen plus der empirischen CKD-EPI-Formel. Die Kliniker, welche die Darstellung entwickelt hatten, ahnten natürlich nicht, dass besonders für die Bestimmung von Albu-

min im Urin die Standardisierung völlig ungenügend ist, wie kürzlich bei einem Vergleich von 17 Methoden gezeigt wurde [8]. Befunde von verschiedenen Laboratorien können nicht miteinander verglichen werden. Für kumulative Befunde – und gerade die wären für den Verlauf wichtig – ist die Darstellung ungeeignet. Hier besteht Handlungsbedarf in der Postanalytik, wünschenswert wären insbesondere auch die Differenzierung nach Geschlecht (wichtig: Frauen >50 Jahren) und manchen Ethnien.

Korrespondenz:
Peter.Hagemann@bluewin.ch

Referenzen

- 1 Sonntag O. Ist das normal? – Das ist normal! J Lab Med 2003; 27: 302–310.
- 2 Jaffe AS, Apple FS. High-Sensitive Cardiac Troponin Assays: Isn't It Time for Equality? Clin Chem 2014; 60: 7–9 (Editorial).
- 3 Haeckel R, Wosniok W, Arzideh F. Proposed classification of various limit values. Clin Chem Lab Med 2009; 47: 494–497 (Letter).
- 4 Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1312–1324.
- 5 Righini M, van Es J, den Dexter PL, et al. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism. JAMA 2014; 311: 1117–1124.
- 6 Williams NB. The Rise of Big Data. Clin Lab News 2014; 40/3.
- 7 Kidney Int 2013, Suppl. 3: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
- 8 Bachmann LM, Nilsson G, Bruns DE, et al. State of the Art for Measurement of Urine Albumin. Clin Chem 2014; 60: 471–480.

PLANÈTE AFRIQUE

Die etwas andere Weiterbildung

Nachdem wir durch die Laborwelten gereist sind und diese von der dunklen Seite betrachtet haben, begeben wir uns in der diesjährigen Berner Tagung am 8. November auf eine Reise durch das geheimnisvolle Afrika. Heben Sie ab und landen Sie gemeinsam mit uns auf dem «Planète Afrique»! Einige Referate haben einen medizinischen Bezug, doch Afrika hat auch eine grossartige Tierwelt – über austerbende Tiere sowie über die Genetik gefährdeter Tiere wird berichtet. Afrika ist aber auch durch seine Kriege und Katastrophen in den Schlagzeilen.

Deshalb wird uns ein Referent über seine Erfahrungen in der Kriegschirurgie informieren.

Hansjörg Enz, ehemaliger Tagesschau-Moderator, und sein Kollege, der SRF-Redaktor Ruedi Küng, berichten von ihrer jahrelangen Korrespondenzzeit sowie Entwicklungszusammenarbeit.

Lassen Sie sich den ganzen Tag von den Gerüchen, Klängen und Schönheiten Afrikas verführen.

Weitere Informationen und Anmeldung unter www.labmed.ch.

Bases physiopathologiques en hématologie générale

Sans login ni mot de passe, les nouvelles versions «Bases physiopathologiques en hématologie générale – un aide-mémoire d'hématologie», v. 16.0 (2014), sont accessibles à l'adresse: www.2bib.ch/hemato (à choix version française ou version anglaise).

Auteurs: Pierre-Michel Schmidt, Pierre Cornu et Anne Angelillo-Scherrer.

Public cible: médecins internistes et généralistes, étudiants en médecine, candidats au titre FAMH pluridisciplinaire ou en hématologie.