

Arnold von Eckardstein¹

Labordiagnostische Pfade

Diagnostische Pfade sind integrative Bestandteile klinischer Pfade. Sie sind standardisierte Prozesse zur Sicherung von Qualität und Kosteneffektivität. Wichtige Ziele sind die Vermeidung von Unter- und Überdiagnostik. Sie sind zumeist als Entscheidungsbäume konzipiert und zumindest theoretisch in Laborinformatiksystemen implementierbar. Wichtigste Limitationen für eine Umsetzung sind neben technischen Hürden vor allem die fehlende Evidenz für die Wirksamkeit vieler labormedizinischer Tests aus randomisierten Studien oder zumindest Expertenkonsens in Form von Empfehlungen oder Leitlinien zum Vorgehen. Die Erarbeitung solcher Leitlinien und diagnostischer Pfade hat die grosse Chance, das Renommee der Labormedizin und die Interaktion mit Klinikern zu verbessern. Die Transparenz und scheinbare Einfachheit diagnostischer Pfade birgt aber auch das Risiko der Übersteuerung und der Rationierung.

Hintergründe und Definitionen

Klinische Pfade haben sich insbesondere in Ländern mit Vergütungen nach Fallpauschalen (z.B. DRGs) zur Steuerung klinischer Entscheidungen verbreitet. Diagnostische Pfade kommen in diesen allenfalls als Teilaspekt vor (Abbildung 1). Diese nachgeordnete Rolle diagnostischer Pfade ist auf den ersten Blick verwunderlich, weil sowohl Unter- als auch Überdiagnostik am Anfang des klinischen Managements eines Patienten viele Fehler im nachfolgenden Entscheidungsprozess auslösen können. Diese können zu potentiell lebensgefährdender Unterlas-

Für die Integration der Diagnostik in klinische Pfade wären randomisierte Interventionsstudien essentiell ...

sung von Therapiemassnahmen bzw. zu kostenintensiver Überbehandlung führen. Laut einer Meta-Analyse von 42 Studien betragen die Prävalenzen fälschlicherweise unterlassener und überflüssiger Laboruntersuchungen 45% bzw. 20%. Diese Fehler betreffen sowohl häufige allgemeine Labortests (10%) wie auch seltene Spezialanalysen (32%) und alle labormedizinischen Disziplinen: Klinische Chemie (19%), Hämatologie (33%) und Mikrobiologie (23%) [1].

Um der Labordiagnostik in klinischen Pfaden mehr Bedeutung zu geben, wurde in der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie eine Ar-

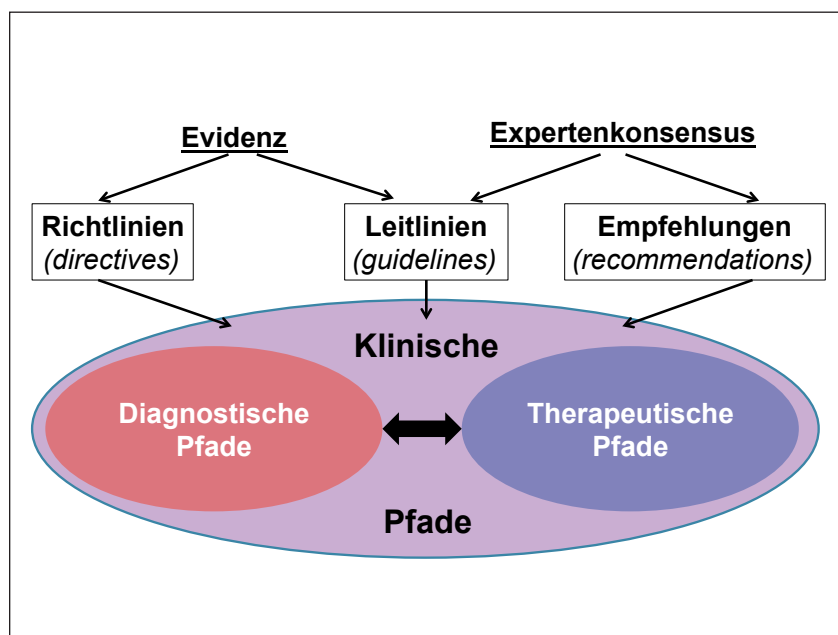


Abbildung 1: Interaktionen und Abhängigkeiten klinischer, diagnostischer und therapeutischer Pfade. **Richtlinien** müssen, **Leitlinien** sollen, **Empfehlungen** können befolgt werden.

beitsgruppe gegründet, die verschiedene Pfade erarbeitet und diese im *Schweizerischen Medizinischen Forum* publiziert hat. Seit 2012 gibt es eine enge Zusammenarbeit mit den entsprechenden Arbeitsgruppen der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin [2].

Einsatzmöglichkeiten

Ein (labor)diagnostischer Pfad beschreibt einen Prozess von der initialen medizinischen Fragestellung bis zum Befund. Typische Einsatzfelder sind die Diagnostik häufiger akuter oder chronischer Syndrome (z.B. Thoraxschmerz, Luftnot, Abdominalschmerz, Fieber, Ikterus, Hämaturie) sowie die Differentialdiagnostik auffälliger Laborbefunde (z.B. Transamina-

senerhöhung, Anämie, Elektrolytstörungen) oder seltener Erkrankungen (z.B. Porphyrien) [2,3]. In der Regel werden diagnostische Pfade als «wenn, dann»-Algorithmen konzipiert und als Flussdiagramme oder Entscheidungsbäume abgebildet [3]. In dieser Form sind diagnostische Pfade wertvolle Instrumente der Aus-, Weiter- und Fortbildung [2], für die Einführung neuer Regeln (z.B. der neuen Definition des Diabetes mellitus mittels HbA1c oder des Algorithmus der Europäischen Gesellschaft zum Ausschluss eines Myokardinfarktes) [4,5] oder neuer Biomarker (z.B. Holotranscobalamin und Methylmalonsäure für die Diagnostik des Vitamin-B12-Mangels) [6]. Für eine systematische Anwendung im klinischen Alltag müssten labordiagnostische Pfade in Spital- und Labor-

¹ Prof Arnold von Eckardstein, Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich

Informationssysteme integriert werden und dadurch Entscheidungsprozesse automatisiert steuern [2,3]. Für einen solchen weitgehenden Schritt ist die Technologie eher die kleinste Hürde. Die wichtigere Limitation ist die Einigung unter Labormedizinern, Klinikern und auch Geldgebern über das richtige Vorgehen.

Voraussetzungen

Eine essentielle Voraussetzung für labordiagnostische Pfade sind Evidenz oder zumindest Konsens über die Wertigkeit der Laborparameter eines Pfades. Leider sind die meisten Laborparameter nur in Beobachtungsstudien in Bezug auf ihre diagnostischen Qualitäten untersucht. Häufig sind Sensitivität und Spezifität eines Laborparameters aus Fall-Kontroll-Studien bekannt, seltener prädiktive Werte in Abhängigkeit von Vortestwahrscheinlichkeiten, wie z.B. für D-Dimer beim Ausschluss venöser Thromboembolien [7]. Für die Integration der Diagnostik in klinische Pfade wären randomisierte Interventionsstudien essentiell, in denen bewiesen wird, dass die Orientierung am Laborparameter (Biomarker) zu Massnahmen führt, welche das klinische oder gesundheitsökonomische Ergebnis verbessern. Wichtige Beispiele sind B-Typ-natriuretisches Peptid (BNP oder NT-proBNP) oder Procalcitonin, deren klinischer Nutzen in randomisierten Interventionsstudien bewiesen wurde [8,9]. Negativbeispiele sind die klassischen Tumormarker, von denen nur CEA und PSA in randomisierten Studien bezüglich ihrer Nützlichkeit für therapeutische Entscheidungen untersucht wurden [10,11]. Evidenz könnte sich in Richtlinien niederschlagen, auf deren Grundlage diagnostische Pfade leicht und universell durchsetzbar wären. In Ermangelung von solchen Daten zu den meisten Laborparametern ist der auf Erfahrung bauende Konsens von Experten über die Wertigkeit bestimmter Laborparameter eines Pfades nötig. Leider ist die Diagnostik im Vergleich zur Therapie selten Gegenstand nationaler oder internationaler Leitlinien oder Empfehlungen. Insbesondere fehlen Taxierungen z.B. nach dem GRADE-System [12].

Umsetzungsstrategien

Es gibt mehrere Möglichkeiten, diagnostische Pfade zumindest in Teilgebieten auf dem Boden guter Evidenz oder eines reichen Erfahrungsschatzes einzusetzen.

Das einfachste Anwendungsbeispiel für die Implementierung diagnostischer Pfade in ein Laborinformationssystem ist das Filtern von Wiederholungsuntersuchungen. Sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich der Medizin werden viele Laboruntersuchungen wiederholt, sei es für das Monitoring von Krankheitsverläufen, sei es aus Versehen oder Übersehen von früheren Untersuchungen. Die Arbeitsgemeinschaft «Labormanagement» der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Labormedizin hat Empfehlungen zur Häufigkeit der Anforderung von labormedizinischen Untersuchungen publiziert [13]. In einer holländischen Studie wurden im Laufe eines Jahres 1 Prozent von Laboraufträgen für 44 Testparameter storniert. Der finanzielle Gewinn war nicht gross. Allerdings hatte die Einführung der Filterung einen grossen Lerneffekt: Im Verlauf der Studie nahm die Notwendigkeit von Stornierungen kontinuierlich ab [14]. Ähnliche Beobachtungen wurden in England gemacht [15]. Offensichtlich steigerte das Filtern das Bewusstsein der Kliniker für unnötige Laboruntersuchungen. Die von der DGKL ausgewiesenen und die in den Studien untersuchten Laborparameter werden in mehrwöchigen oder gar mehrmonatigen Abständen untersucht. Ein grösseres Einsparpotential haben teure Laborparameter, die während eines stationären Aufenthaltes täglich oder gar mehrmals am Tag untersucht werden, z.B. natriuretische Peptide oder Sepsismarker. Die in Bezug auf Kosten/Wirksamkeit optimalen Frequenzen sind in der Regel nicht in Studien evaluiert und somit unbekannt.

Eine aus labormedizinischer Sicht ideale Möglichkeit für diagnostische Pfade ist die Erteilung eines Laborauftrags mittels klinischer Fragestellung statt durch Anordnung einzelner Laborparameter. Dieses Vorgehen hat in der bakteriologischen Diagnostik lange Tradition, in der Klinischen Chemie hingegen nicht. Ein einfaches

Itinéraires diagnostiques en médecine de laboratoire

Les itinéraires diagnostiques font partie intégrante des itinéraires cliniques. Il s'agit de processus standardisés visant à garantir la qualité et la rentabilité. Ils ont pour objectifs majeurs de prévenir aussi bien le sous-diagnostic que le sur-diagnostic. Le plus souvent conçus sous forme d'arbre décisionnel, ils peuvent être implémentés, du moins en théorie, dans les systèmes informatiques de laboratoire. Outre les obstacles techniques, leur mise en œuvre est principalement limitée par le fait que bon nombre de tests de laboratoire n'ont pas une efficacité prouvée par des études randomisées ou du moins ne sont pas appuyés par des consensus d'experts sous forme de recommandations ou de lignes directrices. L'élaboration de telles lignes directrices constitue une formidable occasion pour améliorer la renommée de la médecine de laboratoire et les interactions avec les cliniciens. Toutefois, la transparence et la simplicité apparente des itinéraires diagnostiques impliquent également un risque d'une application trop rigoureuse ou inappropriée.

Beispiel dort wäre der Ausschluss einer Schilddrüsenfehlfunktion, was durch schrittweise Bestimmung von TSH → freies T4 → (freies) T3 passieren könnte. Doch schon dieses Beispiel zeigt Limitationen. Der Algorithmus ist nicht universell einsetzbar, so zum Beispiel nicht für Patienten mit schweren Grunderkrankungen [16]. Es muss also weiterhin die Möglichkeit geben, Einzelparameter anzufordern. Oder es müssen zusätzlich zur Fragestellung klinische Informationen geliefert werden, die dem Labor helfen, nötige Abweichungen vom Schema zu erkennen.

Unklar ist, ob das Labor Stufendiagnostik oder Profile einsetzt, wenn Aufträge als Fragestellung erteilt werden. Beide Vorgehensweisen haben konzeptionelle Limitationen. Profile sind womöglich vorteilhaft bei komplexen Fragestellungen und polymorbiden Patienten. Allerdings implizieren die 95% Konfidenzintervall-Referenzbereiche vieler Laborparameter, dass einer von 20 Laborparametern rein zufällig pathologisch ist und auf eine falsche Fährte führen kann. Stufendiagnostik ist leicht umsetzbar und vorteilhaft in der Differentialdiagnostik. Allerdings nimmt die Fehlerrate mit jeder Stufe zu. Wenn jeder einzelne Schritt mit einem Fehler von nur 5% behaftet ist, so liegt die Wahrscheinlichkeit einer falschen Diagnose nach

15 Schritten bei mehr als 50%. Entsprechend sollte Stufendiagnostik auf wenige Schritte begrenzt werden [2]. Für die Stufendiagnostik ergibt sich zudem die Frage nach der Wirksamkeit von ICT-automatisierter Reflex-Testung versus Untersucher-indizierten (reflektiven) Nachuntersuchungen, welche in Vergleichsstudien gemessen werden müssen [2, 17].

Auswirkungen

Abbildung 2 fasst die potentiellen Auswirkungen diagnostischer Pfade als SWOT-Analyse zusammen. Stärken oder Chancen sind die Verbesserung von Qualität, Effektivität und Effizienz der labormedizinischen Versorgung und damit auch des klinischen Managements von Patienten. Die derzeit wichtigste Schwäche oder Limitation ist das Fehlen von Evidenz oder zumindest Expertenkonsens in Form von Leitlinien und Empfehlungen zum Einsatz von Laborparametern in vielen klinischen Situationen. Risiken ergeben sich, wenn diagnostische Pfade als rein wirtschaftliches Steuerungsinstrument eingesetzt werden und als Argument für die Verknappung des labormedizinischen Angebots oder sogar für die Abschaffung medizinischer und wissenschaftlicher Laborleitungen missbraucht werden [2].

Korrespondenz:

Arnold.Voneckardstein@usz.ch

Referenzen

- Zhi Ding EL, Theisen-Toupal J, Whelan J, Arnaout R. The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e78962
- Hoffmann G, Aufenanger J, Födinger M, Cadamuro J, von Eckardstein A, Kaeslin-Meyer M, Hofmann W. Benefits and Limitations of Laboratory Diagnostic Pathways. *Diagnosis* 2014; 1: 269–276
- Hofmann W, Aufenanger J, Hoffmann G. *Klinikhandbuch labordiagnostische Pfade*. 2. Auflage. Walter de Gruyter, Berlin, 2014; ISBN 978-3-11-031400-7
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015 38 Suppl:S8–S16.
- Authors/Task Force Members, Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. pii: ehv320. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26320110.ESC
- Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch Arztebl Int*. 2008 Oct;105(40):680–5.
- Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006;295:199–207.
- Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(1):16–24.
- Schuetz P, Aujesky D, Müller C, Müller B. Biomarker-guided personalised emergency medicine for all – hope for another hype? *Swiss Med Wkly*. 2015 Feb 19;145:w14079.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014 .Jan;65(1):124–37
- Steele SR, Chang GJ, Hendren S, Weiser M, Irani J, Buie WD, Rafferty JF; Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice Guideline for the Surveillance of Patients After Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2015 Aug;58(8):713–25.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1106–10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE.
- Orth M, Aufenanger J, Hoffmann G, Hofmann W, Klosson R, Lichtinghagen R, Otte KM, Stamminger R, Stiegler Y, Wiegler B, Wieland E. Recommendations for the frequency of ordering laboratory testing. *Journal Laboratory Medicine* 2014; 38: 231–238
- Janssens PM, Wasser G. Managing laboratory test ordering through test frequency filtering. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51:1207–1215
- Sharma A, Salzmann M. The effect of automated test rejection on repeat requesting. *J Clin Pathol*. 2007 Aug;60(8):954–5.
- Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;27(6):745–62.
- Srivastava R, Bartlett WA, Kennedy IM, Hiney A, Fletcher C, Murphy M.J. Reflex and reflective testing: efficiency and effectiveness of adding on laboratory tests. *Ann Clin Biochem*. 2010 May;47(Pt 3):223–7.

<p><u>Stärken (Strengths):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - vermeidet Unter- und Überdiagnostik - verringert Aufwand bei Auftragserteilung (direkt und Nachforderungen) - evidenzbasierte/State-of-the-Art-Diagnostik - Vermeidung individueller Fehler - Rechtssicherheit (unité de doctrine) - unterstützt Aus-, Weiter- & Fortbildung sowie Einführung neuer Parameter 	<p><u>Schwächen (Weaknesses):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grosser Aufwand (Einführung, maintenance) - nicht oder schwer realisierbar bei unklarer Symptomatik oder fehlender Verdachtsdiagnose oder Polymorbidität - fehlende Evidenz für viele Parameter - erfordert lokale Anpassungen (unterschiedliche Messmethoden, Prävalenzen) - suboptimale ICT-Lösungen - mangelnde Flexibilität
<p><u>Chancen (Opportunities):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kostentransparenz/-senkung - schnellere Diagnostik und kürzere Verweildauer - wirkungsvollere Therapie - kompletteres Kodieren von Haupt- und Nebendiagnosen - bessere Zusammenarbeit & Kommunikation zwischen Labor und Klinik 	<p><u>Risiken (Threats):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fehlerpropagation - Regulierung durch Administration (Streichen von Angeboten) - Entakademisierung des Labors - medizinischer und ökonomischer Nutzen von diagnostischen Pfaden unbekannt (nur indirekt postuliert aus klinischen Pfaden)

Abbildung 2: Stärken, Schwächen, Chancen und Risiken labordiagnostischer Pfade.