

Arbeitsgruppenbericht

Standardisierung von Laborergebnissen: Ergebnisquotient

Standardization of laboratory results: quotient reporting

Rainer Haeckel^{1,*}, Werner Wosniok¹ und Georg Hoffmann², aus den Arbeitsgruppen Richtwerte (Sprecher: Eberhard Gurr) und Bioinformatik (Sprecher: Georg Hoffmann) der DGKL

¹ Institut für Statistik, Universität Bremen, Bremen, Deutschland

² Trillium Report – Innovationsmanagement in der Medizin, Grafrath, Deutschland

Zusammenfassung

Die Vergleichbarkeit von quantitativen Ergebnissen aus verschiedenen Laboratorien ist trotz erheblicher Bemühungen vieler wissenschaftlicher Fachgesellschaften um Standardisierung noch unbefriedigend. Als Beitrag zur Verbesserung der Situation hat die Arbeitsgruppe „Richtwerte“ der DGKL frühere Vorschläge einer z-Transformation aufgegriffen und diese mit einer Skalenverschiebung und Umskalierung der biologischen Standardabweichung kombiniert nach dem Modell des Intelligenz-Quotienten. Ergebnisquotienten sollten zusammen mit den konventionellen Ergebnissen im Befundbericht ausgegeben werden, wie an einigen Beispielen mit einer farblichen Kodierung demonstriert wird.

Schlüsselwörter: Ergebnisquotient; kritische Differenz; Standardisierung von Laborergebnissen.

Abstract

The comparability of quantitative results determined in different laboratories is still unsatisfactory despite enormous standardization efforts of scientific societies. To improve this situation, the working group “Richtwerte” (guide values) of the DGKL has expanded former proposals on z-transformation by combining it with a scale shift, and with a rescaled biological standard deviation according to the model of the intelligence quotient. Quotient reporting should be combined with conventional result reporting as demonstrated by several examples using a colour coding.

*Korrespondenz: Prof. Dr. Rainer Haeckel, Katrepeler Landstraße 45E, 28357 Bremen, Germany
Tel.: +421 273446/+421 16 31608
E-Mail: rainer.haeckel@t-online.de

Keywords: quotient reporting; reference change value; standardization of laboratory results.

Einleitung

Ergebnisse aus verschiedenen Laboratorien sind oft schwer miteinander zu vergleichen trotz erheblicher Bemühungen vieler wissenschaftlicher Fachgesellschaften um Standardisierung. Die Gründe liegen vorwiegend an unterschiedlichen analytischen Verfahren, unterschiedlichen Kalibrierungen, der Präsentation der Ergebnisse in unterschiedlichen Einheiten und dem Bezug auf unterschiedliche Referenzgrenzen.

Um die Vergleichbarkeit zu verbessern, wurde mehrfach eine Standardisierung von Laborergebnissen vorgeschlagen. Dabei setzt man die beobachteten Werte meistens zum Referenzintervall in Bezug gesetzt. Am häufigsten wurde eine z-Transformierung angewendet: $z = (\text{beobachteter Wert} - \text{Mittelwert des Referenzintervalls}) / \text{Standardabweichung}$. Bei der z-Verteilung ist der Mittelwert 0 und die Standardabweichung 1. Eine Übersicht weiterer Verfahren findet sich bei Dybkaer und Solberg [1, 2]. Die Autoren hatten allerdings gefordert, dass der beobachtete Wert grundsätzlich berichtet werden sollte, unabhängig von einer eventuellen Transformation. Auf der Basis moderner IT-Techniken wird nochmals der Versuch unternommen, Originalergebnisse und transformierte Ergebnisse nebeneinander zu präsentieren. Dabei wird auf das – formal ähnliche, aber in der Medizin und auch in Laienkreisen besser bekannte – Konzept des Intelligenz-Quotienten (IQ) zurückgegriffen und der schiefen Verteilung von Laborergebnissen Rechnung getragen.

Methodik

Der IQ ist die Differenz beobachteter Wert minus Mittelwert des Referenzintervalls (RI) geteilt durch die beobachtete biologische Variabilität. Die biologische Variabilität wird aus dem RI abgeleitet, das nach der üblichen Konvention [1] die zentralen 95% der Referenzwerte umfasst (zentrales 0.95-interfractiles Intervall). Im Fall des IQ sind es 95% des untersuchten Kollektivs und das transformierte Intervall reicht von 70 bis 130. Ein IQ von über 130 kommt nur bei 2.5% des Kollektivs vor. Im Fall von Laborwerten umfasst der RI 95% eines nicht-kranken Kollektivs.

Die biologische Variabilität (SD_e , empirical standard deviation) kann aus der Differenz der oberen Referenzgrenze ($RL_{97.5}$) und der unteren Referenzgrenze ($RL_{2.5}$) berechnet werden:

$$SD_e = (RL_{97.5} - RL_{2.5}) / 3.92 \quad (1)$$

Die Transformation von beobachtetem Laborergebnis in einen Ergebnisquotient (EQ) kann nach folgender Gleichung erfolgen [3]:

$$EQ = 100 + 10.2 (x_i - MW) / SD_e \quad (2)$$

In dieser Gleichung bedeutet MW arithmetischer Mittelwert des RI. Der Faktor 10.2 ergibt sich aus $4/3.92 \times 10$, wenn der transformierte RI auf 80–120 festgesetzt wird [3]. Dieses Konzept integriert die Information des RI und den beobachteten Wert in einen kombinierten Wert, der dasselbe Format für alle geeigneten Messgrößen hat. Es führt zu einfachen Werten, die leicht von Ärzten und Patienten gleichermaßen leicht eingeordnet werden können.

Gleichung (2) setzt eine Normalverteilung voraus, die aber in der Laboratoriumsmedizin selten angenommen werden kann. In den meisten Fällen liegt eine schiefe Verteilung vor, die nach einem Vorschlag [4] approximativ durch zwei Gauss-Verteilungen mit demselben Mittelwert, der mit dem Modalwert der empirischen (beobachteten) Verteilung zusammenfällt, beschrieben werden kann. In dieser Approximation lässt sich die Standardabweichung der Ergebnisse unterhalb des Modalwertes ($SD_{e,l}$) und oberhalb des Modalwertes ($SD_{e,h}$) aus der empirischen Verteilung mit Gleichung (3) und (4) berechnen:

$$SD_{e,l} = (\text{Modalwert} - RL_{2.5}) / 1.96 \quad (3)$$

$$SD_{e,h} = (RL_{97.5} - \text{Modalwert}) / 1.96 \quad (4)$$

Wenn SD_e nach Gleichung (3) und (4) berechnet wird, kann Gleichung (2) umformuliert werden nach

$$EQ = 100 - 10.2 (\text{Modalwert} - x_i) / SD_{e,l} \quad \text{für Ergebnisse unterhalb des Modalwertes} \quad (5)$$

$$EQ = 100 + 10.2 (x_i - \text{Modalwert}) / SD_{e,h} \quad \text{für Ergebnisse oberhalb des Modalwertes} \quad (6)$$

Ergebnisse

In der Tabelle 1 wurde anhand von einigen Beispielen aufgezeigt, wie beobachtete und transformierte Ergebnisse zusammen dargestellt werden können. In der jeweils oberen Zeile einer Messgröße finden sich jeweils die beobachteten Ergebnisse, in der unteren Zeile die transformierten Ergebnisse. Letztere wurden farblich unterlegt: grün im RI (80–120), gelb im Grenzbereich (70–79, bzw. 121–130) und rot bei $EQ < 70$, bzw. ≥ 130 . Der obere Grenzbereich ent-

spricht dem 0.99-interfraktilen minus dem 0.95-interfraktilen Intervall, deckt also eine Standardabweichung ab. Bei A) wurden die Zellen, in denen die Ergebnisse in der Quotienteneinheit dargestellt sind, farblich kodiert, bei B) die Zellen, in denen die Ergebnisse konventionell mitgeteilt wurden.

Grundsätzlich kann auf diese Weise jedes quantitative Ergebnis zu dem ein valides Referenzintervall etabliert ist, standardisiert werden. EQ sind allerdings nicht für Messgrößen geeignet, die bereits als Quotienten berichtet (z.B. INR, GFR) oder die in diagnostische Diagramme (z.B. Blutgase) eingeführt werden. Ebenso eignen sich Messgrößen mit unklar definierten Referenzintervallen (wie z.B. PSA) weniger für die vorgeschlagene Standardisierung. Umgekehrt setzen die für die Standardisierung eingesetzten Referenzgrenzen voraus, dass sie mit dem vom Laboratorium verwendeten Analysenverfahren korrespondieren. Diese Korrespondenz wird entweder mit Hilfe von selbst ermittelten Referenzgrenzen [9, 10] oder mittels Überprüfung der Übertragbarkeit (transferability) gemäß den IFCC/CLSI-Richtlinien erzielt [11]. Messgrößen mit einer kleinen biologischen Variabilität können in seltenen Fällen zu negativen EQ führen. So ergeben Natrium-Werte unter 115 mmol/L negative EQ. Allerdings kommen diese Werte nur sehr selten vor. Werden SD_e auf 5 (statt auf 10) in Gleichung (2) und der Faktor 10.2 analog auf 5.102 gesetzt, erscheinen negative Natrium-Werte erst unter 90 mmol/L.

Bei Messgrößen mit einer kleinen biologischen Streuung ist der Modalwert etwa gleich dem arithmetischen Mittelwert und daher der obere CV_e gleich dem unteren CV_e . Je größer CV_e , desto mehr weichen unterer CV_e von dem oberen CV_e ab (unterer $CV_e <$ oberer CV_e). Ferner hängen die Quotienten einer Messgröße von den vorgegebenen Referenzintervallen ab, d.h. ein Messwert kann bei alters- oder geschlechtsabhängigen Referenzgrenzen zu divergierenden Quotienten bei unterschiedlichem Alter, bzw. Geschlecht führen.

Diskussion

Die vorgeschlagene Standardisierung von Laborergebnissen kombiniert eine z-Transformation mit einer Skalenverschiebung von 0 auf 100 sowie einer Umskalierung der Standardabweichung von 1 auf 10. Der Begriff „Ergebnisquotient“ wurde aus praktischen Erwägungen heraus in Analogie zu dem in Laienkreisen bekannten Begriff „Intelligenzquotient“ gewählt, um Normalisierungsverfahren auch im Arzt-Patienten-Gespräch nutzbringend zu verankern. Korrekterweise sollte man das Verfahren wegen der Reskalierung nicht als Normalisierung, sondern als Standardisierung bezeichnen. Bei Enzymen wurde der Begriff „relative units“ verwendet [12].

Die Vorteile einer solchen Standardisierung von Laborergebnissen sind:

1. Die Referenzgrenzen sind für alle Messgrößen identisch (80 und 120). Daher können sowohl Ärzte als auch Patienten Laborergebnisse ohne Kenntnis von deren

Tabelle 1 Beispiel eines kumulierten Befundreports mit konventioneller (obere Zeile) und Quotientendarstellung (untere Zeile) von Laborergebnissen. Es sind maximal 7 Ergebnisspalten dargestellt, pro Tag ein Ergebnis. 09:00 bedeutet die Uhrzeit der Probengewinnung. Die kritische Differenz ist in den gleichen Einheiten wie der Quotient angegeben. $RG_{2,5}$ bedeutet untere Referenzgrenze, $RG_{97,5}$ obere Referenzgrenze.

A) Farbcodierung der Ergebnisquotienten

	$RG_{2,5}$	$RG_{97,5}$		Einheit	Kritische Differenz	1.11.09 09:00	2.11.09 09:00	3.11.09 09:00	4.11.09 09:00	5.11.09 09:00	6.11.09 09:00	7.11.09 09:00
ALT/GPT [5]	6	48	IFCC, Frauen	U/L		6	13	48	64	100	200	1000
			Plasma		3	80	100	120	130	154	218	734
Cholesterin [5]	3,9	7,8	Männer 50 J.	mmol/L		3,9	5,3	7,8	9	10		
			Plasma		4	80	100	120	130	139		
Creatinin [6]	64	104	Männer <50 J.	$\mu\text{mol/L}$		64	80	104	115	150		
			Plasma, Jaffé		8	80	100	120	130	161		
Glucose [7]	70	115	Fasten,	mg/L		20	115	120	126	200		
			venöses Plasma		5	40	120	124	132	188		
Natrium [6]	135	145	Plasma	mmol/L		135	140	145	148	150		
					19	80	100	120	130	140		
PSA [8]	0,2	1,2	Plasma	$\mu\text{g/L}$		0,01	0,1	0,2	1,2	4	10	
					4	68	73	80	120	199	369	

B) Farbcodierung der Ergebnisse aufgrund der zugehörigen Quotienten

	$RG_{2,5}$	$RG_{97,5}$		Einheit	Kritische Differenz	1.11.09 09:00	2.11.09 09:00	3.11.09 09:00	4.11.09 09:00	5.11.09 09:00	6.11.09 09:00	7.11.09 09:00
ALT/GPT [5]	6	48	IFCC, Frauen	U/L		6	13	48	64	100	200	1000
			Plasma		3	80	100	120	130	154	218	734
Cholesterin [5]	3,9	7,8	Männer 50 J.	mmol/L		3,9	5,3	7,8	9	10		
			Plasma		4	80	100	120	130	139		
Creatinin [6]	64	104	Männer <50 J.	$\mu\text{mol/L}$		64	80	104	115	150		
			Plasma, Jaffé		8	80	100	120	130	161		
Glucose [7]	70	115	Fasten,	mg/L		20	115	120	126	200		
			venöses Plasma		5	40	120	124	132	188		
Natrium [6]	135	145	Plasma	mmol/L		135	140	145	148	150		
					19	80	100	120	130	140		
PSA [8]	0,2	1,2	Plasma	$\mu\text{g/L}$		0,01	0,1	0,2	1,2	4	10	
					4	68	73	80	120	199	369	

Referenzgrenzen einordnen. Die Ergebnisse können auch an andere Institutionen (mit anderen Referenzwerten, anderen Einheiten und anderen Verfahren) übertragen werden, sogar noch nach Jahrzehnten, wenn die früheren Referenzgrenzen eventuell nicht mehr bekannt sind.

- Die „Grenzzone“ zwischen dem 95% und 99,7% Quantile ist immer 10.
- Durch die Festlegung von 80 und 120 als Grenzen des Referenzintervalls und den Verzicht der Angabe von Kommastellen stehen mindestens 41 diskrete Werte innerhalb des Referenzintervalls (reporting range = 1) zur Verfügung. Dadurch ist im Gegensatz zu dem konventionellen Ergebnisbericht immer eine genügende Auflösung sichergestellt, um Verteilungsmuster mit statistischen Verfahren analysieren zu können [3].
- Verfahren mit einem konstanten systematischen Fehler (bias) sind direkt vergleichbar. So führen mit einer Jaffé-Reaktion bestimmte Creatinin-Konzentrationen zum gleichen EQ, unabhängig, ob eine Kompensation für Pseudocreatinine angewendet wird. Die Verwechslungsgefahr bei Glucosemessgeräten beim Point-of-Care-Testing würde vermindert, so dass die Forderung einer

einheitlichen Kalibration auf Plasma entfallen könnte [13].

- Die Standardisierung vermeidet die bestehende Konfusion zwischen konventionellen und SI-Einheiten. Das Problem der Einheitenwahl bleibt ausschließlich ein internes Problem der Laboratorien.

Die kritische Differenz, auch als „reference change value“ bezeichnet [14] kann in das vorgeschlagene Standardisierungskonzept integriert werden (Tabelle 1). Die entsprechenden Berechnungen finden sich bei Haeckel und Wosniok [3]. Da diese Größe eine Angabe der analytischen Streuung enthält, wird die in den ISO Standards 15189 und 15193 enthaltene Forderung nach Angabe der Messunsicherheit zusammen mit dem Ergebnis erfüllt.

Die erforderlichen Rechenschritte lassen sich mit allgemein verfügbaren Spreadsheets wie MS Excel ausführen und sehr einfach in jedes Laborinformationssystem integrieren. Die Berechnung des Modalwerts setzt allerdings die Kenntnis des Verteilungstyps voraus. Daher wird grundsätzlich eine log-Normalverteilung angenommen. Diese nähert sich

bei kleiner biologischer Streuung (relativ kleiner Referenzbereich) quasi einer Normalverteilung [15]. Ein auf Excel basierendes Programm kann für Testzwecke von den Autoren zur Verfügung gestellt werden.

Das vorgestellte Konzept zur Befundstandardisierung interferiert nicht mit den derzeitigen Bemühungen um Rückführbarkeit, Harmonisierung der Einheiten und Methodenstandardisierung nationaler und internationaler Fachgesellschaften.

Literatur

1. Dybkaer R, Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *Clin Chim Acta* 1987;170: S33–42.
2. Dybkaer R. Observed value related to reference values. In: Gräsbeck H, Alström T, editors. *Reference values in laboratory medicine*. Chichester: John Wiley & Sons, 1981:263–78.
3. Haeckel R, Wosniok W. Quantity quotient reporting. A proposal for a standardized presentation of laboratory results. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1203–6.
4. Kairisto V, Poola A. Software for illustrative presentation of basic clinical characteristics of laboratory tests – GraphROC for Windows. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55(Suppl 222):43–60.
5. Web page of the Nordic Reference Interval Project (NORIP). <http://www.furst.no/norip>. Accessed Sep 30, 2003.
6. Thomas L. *Labor und Diagnose*, 5th ed. Frankfurt/Main, Germany: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 1998.
7. Jørgensen GM, Stahl M, Brandslund I, Hyltoft Petersen P, Borch-Johnsen K, de Fine Olivarius N. Plasma glucose reference interval in a low-risk population. 2. Impact of the new WHO and ADA recommendations on the diagnosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:181–90.
8. Arzideh F, Gurr E. Personal communication.
9. Haeckel R, Wosniok W, Arzideh F. A plea for intra-laboratory decision limits. Part 1. General consideration and concepts for determining decision limits. *Clin Chem Lab Med* 2007;45: 1033–42.
10. Arzideh F, Brandhorst G, Gurr E, Hinsch W, Hoff T, Roggenbuck L, et al. Ein verbesserter indirekter Ansatz zur Bestimmung von Referenzgrenzen mittels intra-laboratoriellen Datensätze am Beispiel von Elektrolyt-Konzentrationen. *J Lab Med* 2009;33:52–66.
11. CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline – third edition. CLSI document C28-P3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008;28:1–50.
12. Ross JW. Reporting enzyme measurement results in relative units. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:373–5.
13. Zylka-Menhorn V. Verwechslungsgefahr. Eine einheitliche Kalibration von Glucosemessgeräten zum Point-of-Care-Testing auf Plasma würde die Therapiesicherheit verbessern. *Dt Arztebl* 2010;107:C281.
14. Fraser CG. *Biological variation: from principles to practice*. Washington: AACC Press, 2001:1–151.
15. Gaddum JH. Lognormal distributions. *Nature* 1945;156:463–6.