

Matthias Orth*, Johannes Aufenanger, Georg Hoffmann, Ralf Lichtenhagen, Yuriko Stiegler und Dirk Peetz, für die Sektion Labormanagement der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Chancen und Risiken von e-Health in der Labormedizin

Possibilities and risks of e-health in laboratory medicine

DOI 10.1515/labmed-2016-0040

Eingang 2.6.2016; Akzeptanz 18.7.2016; vorab online veröffentlicht
5.8.2016

Zusammenfassung

Aus dem Lifestyle- und Wellnessbereich werden den Kunden vielfältige Apps angeboten, die die Kundendaten ansprechend digital präsentieren. Auch der politische Wille fordert die Digitalisierung in der Medizin mit dem sog. „E-Health-Gesetz“. In der nationalen elektronischen Patientenakte sollen dazu auch Laborbefunde gespeichert werden. Dafür notwendig ist allerdings eine ausreichende Harmonisierung von Prä-Präanalytik (Terminologie, Testprofile, Testungsintervalle), Präanalytik (Abnahmzeiten, Patientenvorbericht, Probentransport und Probenlagerung), Analytik (Probenqualität, Methode, Kalibration, Qualitätssicherung) bis hin zur Postanalytik (Einheiten, Datenformate, Referenzintervalle, Entscheidungswerte). Diese Harmonisierung kann aufgrund der vielen verschiedenen Laboruntersuchungen und parameterspezifischen Besonderheiten trotz weitreichender nationaler und internationaler Aktivitäten noch nicht als abgeschlossen gelten. Andere Herausforderungen elektronischer Patientenakten liegen bei der Datensicherheit (d.h. der Integrität der Laborbefunde) und dem

Datenschutz unter Berücksichtigung der informationellen Selbstbestimmung der Patienten und weiterer Gesetze wie dem Gendiagnostikgesetz (GenDG).

Empfehlung: Wir empfehlen aus Gründen der Patientensicherheit, sich bei der nationalen elektronischen Patientenakte auf wenige ausgewählte Laborbefunde zu beschränken, die unmittelbar zur Dosisanpassung von Medikamenten notwendig sind und die so den elektronischen Medikationsplan unterstützen.

Schlüsselwörter: Datenschutz; e-Health; elektronische Patientenakte; Gendiagnostikgesetz; genetische Untersuchungen; Harmonisierung; Patientensicherheit; Point of care testing; Standardisierung.

Abstract

Commercial providers in wellness and lifestyle offer their customers numerous apps for the presentation of customers' health data. In Germany, the government patronizes the use of nation-wide electronic health records by the so-called "E-health legislation". This electronic health record should also contain laboratory reports. However, a prerequisite in laboratory medicine for this electronic record is the harmonization of pre-preanalytics (terminology, testing profiles, testing intervals), preanalytics (time of sampling, patient preparation, transport and storage of samples, analytics (sample quality, method, calibration, quality assurance) up to postanalytics (units, data format, reference intervals, decision values). Because of the high number of tests and the test specifications in laboratory medicine, this harmonization process is still ongoing despite numerous long-term national and international activities. Other challenges of electronic health records are related to data security (i.e. the integrity of laboratory reports) and to data privacy in particular with respect to the informational self-determination of the patients and the German Gene Diagnostics Act (GenDG).

*Korrespondenz: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Orth, Institut für Laboratoriumsmedizin, Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH, Postfach 103163, 70199 Stuttgart, Deutschland.
E-Mail: matthias.orth@vinzenz.de
<http://orcid.org/0000-0003-2881-8384>

Johannes Aufenanger: Klinikum Ingolstadt GmbH, Institut für Laboratoriumsmedizin, Ingolstadt, Deutschland

Georg Hoffmann: Trillium GmbH Medizinischer Fachverlag, Grafrath, Deutschland

Ralf Lichtenhagen: Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Chemie, Hannover, Deutschland

Yuriko Stiegler: Institut für Labormedizin, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin, St.-Johannes-Hospital Dortmund, Dortmund, Deutschland

Dirk Peetz: Institut für Labormedizin, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Deutschland

Recommendation: We recommend for reasons of patient safety to include only a few, selected laboratory tests which are commonly used to adjust the medication of the patient in the national electronic health record.

Keywords: data security; electronic health record; genetic diagnostic law; genetic testing; harmonization; patient safety; point of care testing; standardization.

Einleitung

Mit dem Aufkommen der Wearables (u.a. zur Messung von Blutdruck, Puls oder der Temperatur) und der Fitness-Apps besteht patientenseitig der Wunsch, neben den Messdaten der Geräte auch die eigenen Laborbefunde in einer elektronischen Akte zu führen. [Wearables (kurz für wearable computers) sind Computer, die am Körper getragen werden zur Unterstützung einer Tätigkeit in der realen Welt; App ist die Kurzform von einer, in der Regel mobilen, Applikation (Computerprogramm)]. Auch aus der Politik kommen starke Anstrengungen zu einer Digitalisierung der Patientenbehandlung. Das „Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen“ vom 21.12.2015, das sogenannte „E-Health-Gesetz“, enthält einen Fahrplan für die Einführung einer digitalen Infrastruktur und von Anwendungen auf der elektronischen Gesundheitskarte. Da Laborbefunde schon seit Jahrzehnten flächendeckend und sicher von den Laboratorien zu den anfordernden Ärzten übertragen werden, ist das Thema digitale Infrastruktur für die Laboratoriumsmedizin zweitrangig und wird in dieser Arbeit nur am Rande behandelt. Die elektronische Gesundheitskarte dagegen stellt eine große Herausforderung dar, wenn sie – wie geplant – als elektronische Patientenakte auch die Laborbefunde des Patienten enthalten soll. Die Herausforderungen liegen hierbei sowohl im geänderten Arzt-Patientverhältnis wie auch im konkreten Format der in der elektronischen Akte gespeicherten Befunde.

Die Möglichkeiten der Vernetzung (Schlagwort “The internet of things”), die permanente Verfügbarkeit von medizinischen Daten sowie das Nichtmehrwahrnehmen von nationalen Grenzen im Handel wie auch beim Informationstransfer beeinflussen das Verhältnis zwischen Arzt und Patient. Auch in der Heilkunde wird von einigen Patienten eine ähnliche Innovationsfreude beim Einsatz von neuen Technologien erwartet wie in anderen Bereichen des Alltags [1]. Zusätzlich besteht der Wunsch, dass bei medizinischen Entscheidungen wie beim Screening oder bei der Prävention die Patienten aktiv mit

eingebunden werden im Sinne von „shared decision making“ und „patient-centered care“ [2, 3].

Allerdings weist die Heilkunde deutliche Besonderheiten im Vergleich zum Handel und zu anderen Dienstleistungen auf, die Hürden für die Einführung einer solchen elektronischen Akte darstellen: So stehen an erster Stelle das Patientenwohl und die ärztliche Schweigepflicht. Dieses Patientenwohl und die besondere Situation zwischen Arzt und Patienten [4] werden reguliert durch ethische Richtlinien wie die Deklaration von Genf der WHO. Auch wenn viele dieser Richtlinien universal gelten, so ist als Besonderheit gegenüber vielen anderen Bereichen die Heilkunde streng auf der nationalen Ebene organisiert mittels eines sehr differenzierten Systems von Gesetzen und Verordnungen. So darf z.B. die EU für die Heilkunde keine Vorgaben machen, die die Souveränität der Einzelstaaten einschränken. Allerdings soll eine Migration von Patienten wie auch medizinischem Personal zwischen den Staaten möglich sein. Insbesondere wenn, wie bei digitalen Lösungen, die nationalen Grenzen unsichtbar werden, führt das oft zu schwer nachvollziehbaren gesetzlichen Regelungen der Einzelstaaten.

Gerade bei der *in vitro* Diagnostik ist auch die Definition der Heilkunde nicht einfach. Neben den heilkundlichen Laborleistungen gibt es den Graubereich zwischen dem Gesundheitswesen und dem Parallelmarkt im Fitnessbereich (Schlagwort direct to consumer testing [DTCT]). Da der Kunde der unmittelbare Befundempfänger ist, obliegt ihm auch die Testinterpretation, unter Umgehung des Arztes [5]) sowie die Selbsttestung von Patienten (meist aus medizinischen Gründen und nach ärztlicher Anordnung) oder auch die Selbstmessung zur Befriedigung der eigenen Neugier. Die Dienstleistungen im Wellness bzw. Fitnessbereich (wie beispielsweise die Lactatbestimmung im Fitnessstudio zur Trainingsoptimierung oder der HIV-Schnelltest zur Selbsttestung) unterliegen dabei nicht den Einschränkungen und dem besonderen Patientenschutz wie labormedizinische, d.h. heilkundliche, Dienstleistungen.

Die Befriedigung der eigenen Neugier ist im Bereich der *in vitro* Diagnostik ein starker Trigger für Innovationen: Durch die Verfügbarkeit von sehr umfangreichen Parameterlisten, insbesondere bei den Untersuchungen auf molekulare Marker, durch innovative Vertriebswege und neuartige Wege zur Datenpräsentation wird ein deutscher Druck erzeugt, diese Datenpräsentation („elektronische Kundenakte“), wie sie aus der Lifestyle-Testung bekannt ist, auch innerhalb der Heilkunde für richtige labormedizinische Tests als „elektronische Patientenakte“ verfügbar zu haben. Große Konzerne wie Theranos

oder 23andMe treten hier sehr öffentlichkeitswirksam mit scheinbar innovativen Tests und Befunden auf [6, 7].

Bei der Einführung neuer Technologien in der Heilkunde sind weitere Besonderheiten ausreichend zu beachten. So besteht eine asymmetrische Situation zwischen dem Arzt mit seinem Wissensvorsprung und dem in der Regel weniger informierten Patienten, es müssen medizinische Daten besonders geschützt werden (Schweigepflicht), auch um Diskriminierung z.B. aufgrund des Gesundheitszustandes zu vermeiden und die Ärzte müssen Sorge tragen, das menschliche Leben zu achten. Wenn nun – zum Zweck der Heilkunde – eine solche elektronische Patientenakte entwickelt werden soll, muss dabei ein vielschichtiges Regelwerk aus Gesetzen und Verordnungen, Selbstverpflichtungen wie der ärztlichen Berufsordnung und allgemein anerkannten ethischen Grundsätzen beachtet werden.

Das Verhältnis zwischen Arzt und Patient war bislang geprägt durch den unmittelbaren Kontakt und durch den Arztvorbehalt des sog. „Medical Act“, d.h. einer Begrenzung der Heilkunde (konkret der Diagnose von Krankheiten, der Anordnung von diagnostischen Untersuchungen, der Durchführung von diagnostischen Untersuchungen, die invasiv oder risikobehaftet sind, der Anordnung von Therapien, der Verordnung von Arzneien, der klinischen Überwachung kritischer Patienten, der Schwangerschaftsbetreuung sowie bestimmter seuchenhygienischer Maßnahmen) auf Ärzte [8]. Die Notwendigkeit des unmittelbaren Kontaktes zeigt sich beim in Deutschland geltenden Fernbehandlungsverbot, das die ausschließlich telemedizinische Behandlung untersagt. Der Einsatz elektronischer Medien weicht diesen unmittelbaren Kontakt auf und öffnet noch ein weiteres großes Problem, wenn Dienstleister aus dem IT-Bereich in die Behandlung entscheidend eingebunden werden und so den Arztvorbehalt zumindest teilweise in Frage stellen.

Das Verhältnis zwischen Arzt und Patient ging bislang in der ambulanten Medizin davon aus, dass die Mitarbeiter in der Arztpraxis unter unmittelbarer Verantwortung und Aufsicht durch den Praxisinhaber stehen. Es wird auch davon ausgegangen, dass die Patientenakten physikalisch – in digitaler oder Papierform – in der Praxis aufbewahrt werden. Dazu passen auch die gesetzlichen Regelungen zur Aktenarchivierung nach der Beendigung der Praxistätigkeit. Eine Übertragung dieser Aufgaben an Dienstleister, die die Patientenakten außerhalb der Praxis oder sogar in der Cloud führen, ist nicht vorgesehen. Im stationären Bereich gelten vergleichbare Regelungen.

Dazu gehört auch, dass bei „virtuellen Daten“ die bislang verwendeten Methoden zur Überprüfung der Validität von medizinischen Daten nicht mehr gültig sind. Ein äußerst wichtiges Thema ist dabei, dass lokale

Gepflogenheiten und Konventionen keine Rolle mehr spielen, sondern vielmehr die Patientendaten in einem allgemein gültigen, nationalen Standard in der elektronischen Akte präsentiert werden und die Herkunft der einzelnen Daten oft unklar sein kann. Darüber hinaus betrifft es beispielsweise auch die Fragen zum Eigentum und zur Archivierung von Befunden und die Sorgfaltspflichten im Umgang mit diesen Befunden.

Harmonisierung in der Labormedizin

Voraussetzung für eine elektronische Patientenakte ist eine möglichst weitgehende Harmonisierung der (Labor-)Befunde. Harmonisierung wird vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) definiert als „the process of recognizing, understanding, and explaining differences while taking steps to achieve uniformity of results, or at a minimum, a means of conversion of results such that different groups can use the data obtained from assays interchangeably“ [9]. Die Harmonisierung im Bereich der Labormedizin ist vielfältig und reicht von der Prä-Präanalytik wie Terminologie, Parameterprofilen [10], Untersuchungsintervallen [11] über die Präanalytik wie Abnahmezeiten, Patientenvorbereitung, Probentransport und Probenlagerung über die Analytik wie Kontrolle der Probenqualität und den analytischen Kriterien (Methode, Kalibrator, Qualitätssicherung) bis hin zur Postanalytik wie Einheiten und Datenformaten, Referenzintervallen und Entscheidungswerten [12].

Die Harmonisierung im Bereich der Laboratoriumsmedizin ist seit vielen Jahrzehnten eine zentrale Aufgabe unseres Faches und vielfältige nationale und internationale Arbeitsgruppen, Komitees und Standardisierungsinstitute, die vor allem von den wissenschaftlichen Gesellschaften getragen werden, haben hier schon große Erfolge erreicht. Allerdings bleibt die Harmonisierung bei der sehr großen Anzahl der komplexen biologischen Substanzen wie auch der meistens sehr heterogenen individuellen Probleme bei den einzelnen Analyten eine äußerst langwierige Aufgabe [13], die schwerlich durch staatliche Diktation zu einem bestimmten Zeitpunkt als abgeschlossen deklariert werden kann.

Historie der Labordatenübertragung in Deutschland

Laborergebnisse waren neben den administrativen Daten die ersten Daten, die in Krankenhäusern strukturiert

elektronisch gespeichert wurden. Im ambulanten Bereich ist seit den neunziger Jahren weit verbreitet der LDT (Labordatentransfer) Standard, bei dem die Befunde im Labor elektronisch bereitgestellt werden und zunächst über das Telefonnetz mittels Modem (analog oder ISDN) oder aktuell über das Internet abgerufen werden. LDT ist Teil des xDT/KVDT mit einer textorientierten Zeilensyntax und einem Feldverzeichnis. Der LDT-Standard bezieht sich allerdings nur auf das Format der Datenübertragung und nicht auf die Inhalte der übertragenen Felder (wie Parameterbezeichnung, Referenzintervall oder Einheit). Diese müssen von jedem Teilnehmerpaar entsprechend individuell parametrisiert werden. Als Nachfolger des LDT-Standards ist in der derzeitigen Entwicklung der LDT 3.0. Zwar enthält dieser Standard auch keine Vorgabe für die jeweiligen Inhalte der nicht-administrativen Felder, seine Vorteile gegenüber dem Vorläufer liegen neben einer moderneren Datenarchitektur v.a. bei einer umfassenderen Verwendbarkeit wie z.B. für Tier oder Hygieneuntersuchungen, bei Erweiterungen im administrativen Bereich und in Bezug auf die Angabe von weiteren Geschlechtern (männlich, weiblich, unbekannt, unbestimmt) in der Möglichkeit, das jeweils referenzintervallrelevante Geschlecht anzugeben.

Im stationären Bereich weit verbreitet ist der HL7-Standard. HL7 wurde 1987 in den USA gegründet, um eine Industrienorm (engl.: Standard) für klinische Informationssysteme zu verfassen. HL7, Inc. ist eine von mehreren amerikanischen Normengruppen mit Schwerpunkt in der Datenverarbeitung für medizinische Daten und Verwaltungsdaten. HL7 als Normengremium arbeitet als assozierte Organisation im Joint Initiative Council des ISO TC 215 mit, in Deutschland hat sich als Spiegel dieser Initiative das Kompetenznetz zu eHealth Standards zusammengeschlossen. In Deutschland wird HL7 praktisch nur innerhalb von Krankenhäusern eingesetzt.

Während LDT wie auch HL7 für den Datentransfer von kurzen Ergebnissen gut geeignet sind, so sind sie nur sehr eingeschränkt geeignet für komplexere Befunde wie z.B. mikrobiologische Befunde, Befunde mit eingebetteten Grafiken oder Befunde mit mehreren Proben im zeitlichen Verlauf [14].

Benennung der Parameter

Bei der Übertragung von Laborbefunden zwischen verschiedenen Einrichtungen muss sichergestellt sein, dass die korrekte Terminologie bei Anforderung, Messung und Befundübermittlung verwendet werden. Dazu wurde zur

Vereinheitlichung der Messgrößenbezeichnung LOINC (Logical Observation Identifier Names and Codes) entwickelt [15]. LOINC besteht aus 6 Achsen zur Messgrößenkennzeichnung. Diese Achsen sind 1. Komponente (Analyt) – z.B. Kalium, Hämoglobin, Hepatitis-C Antigen, 2. Gemesene Eigenschaft (Messgröße) – z.B. Stoff-Konzentration, Enzymaktivität, 3. Zeitangaben – (bestimmter Zeitpunkt oder z.B. 24-Stunden-Urin), 4. Art der Probe – z.B. Urin, Vollblut, Plasma, Liquor, 5. Art der Skalierung – (quantitativ, ordinal, nominal) und 6., sofern erforderlich, die Angabe der Methode (wie IFT, Blot, ELISA). Aus diesen 6 Achsen wird eine eindeutige sechsteilige Zahl gebildet. LOINC ist sehr umfangreich und wird in den USA v.a. innerhalb von Verbünden verwendet. Einem weitergehenden Einsatz steht allerdings ein unüberwindliches Problem entgegen: so können im LOINC System zwar sehr viele verschiedene Probenmaterialien abgebildet werden, allerdings fehlt die Angabe der Messmethode, die zur Bewertung vieler nicht-standardisierbarer Methoden unabdingbar ist. So gibt es in LOINC zwar 39 Einträge für das PSA, die sich aber nur in Bezug auf das Material, die Einheiten, ob gesamt/frei oder komplexiert unterscheiden: Die Angabe des Herstellers des Kits bzw. das Gerätesystems, wie er beispielsweise für die Bewertung von Ringversuchen zwingend notwendig ist („Auswertung nach peer group“) [16] oder die auf den Befunden angegeben werden muss [17] oder wie sie auch beim Troponin in der Myokardinfarktdiagnostik unabdingbar ist [18], ist im LOINC System nicht vorgesehen. Im Patientenverlauf ist bei der Verwendung von LOINC so nicht erkennlich, ob die Schwankungen nur durch unterschiedliche Assays vorgetäuscht oder tatsächlich durch die Klinik verursacht wurden [19]. Darüber hinaus hat LOINC systematische Schwächen im Bereich der Immunhämatologie und der Mikrobiologie. LOINC wird aus diesen Gründen in Deutschland weder bei den Ringversuchen verwendet noch hat der Code in der vorliegenden Form eine Bedeutung zur Leistungserfassung und zur Kosten- und Leistungsrechnung im medizinischen Laboratorium.

Ähnlich wie LOINC ist der gemeinsam von IFCC und IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) entwickelt NPU (Nomenclature, Property and Units) mit derzeit mehr als 24.000 Einträgen [20, 21]. Ebenso wie bei LOINC können von NPU der verwendete Messkit/Methode aber nicht mitcodiert werden. Als unglücklich bei NPU wird angesehen, dass nur das Patientenmaterial abgebildet werden kann, aber nicht das prozessierte Material, in dem die Messung erfolgt, wie Serum oder Plasma. Der Einsatz von NPU würde daher voraussetzen, dass hier für viele Analyte auch eine Vereinheitlichung des Untersuchungsmaterials (wie Bestimmung der

Elektrolyte ausschließlich aus Plasma anstelle aus Serum [22] oder wie beim komplexen Problem der Glukosebestimmung [23]) erfolgt.

Einheiten der Parameter

Besonders in Deutschland ist eine große Herausforderung elektronischer Patientenakten das Nebeneinander unterschiedlicher Einheiten. Die Verwendung von SI- und von konventionellen Einheiten ist in der Medizin weit verbreitet und keine Besonderheit der Laboratoriumsmedizin. Versuche, in Deutschland eine Standardisierung mit der Verwendung ausschließlich von SI-Einheiten zu erreichen, waren nicht erfolgreich: Deutschland hat zwar zumindest teilweise die SI-Einheiten, zuletzt in 2009 mit der Einführung des Katal mit der „Dritten Verordnung zur Änderung der Einheitenverordnung vom 25. September 2009“ eingeführt. Allerdings war die Einführung von SI-Einheiten nicht konsequent, weil z.B. mmHg weiterhin für den Blutdruck als offizielle Einheit verwendet werden muss. Für die Angabe der Enzymaktivitäten konnte sich das Katal wegen der sehr kleinen Zahlen aufgrund des Umrechnungsfaktors von 6×10^{-7} nicht durchsetzen [24], so dass die Enzymaktivitäten weiterhin mehrheitlich als U (mol/min – mol und min sind nach der Einheitenverordnung zulässige Einheiten –) angegeben werden. Keine weite Umsetzung erhalten hat auch die Forderung zur Angabe der Substanzmenge in mol anstelle der Massenangaben bei komplexen Proteinen wie beim Hämoglobin.

Es ist nicht anzunehmen, dass ein erneuter Versuch zur kompletten Umstellung aller Messgrößen auf SI-Einheiten erfolgreicher sein wird, da sowohl die Ärzteschaft die Umstellung ablehnt wie auch bei vielen gesundheitspolitischen Aktionen wie beim Lipid- oder beim Diabetescreening in der Bevölkerung nahezu ausschließlich die konventionellen Einheiten verwendet werden [2]. Der hohe Aufwand und die Probleme bei der Umstellung und die mögliche Patientengefährdung zeigte sich klar bei der Umstellung des HbA_{1c} von der National Glycohemeglobin Standardization Program (NGSP) auf die International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Kalibration [25]. Aufgrund falscher Umrechnungen bei der Patientenselbstmessung ereigneten sich in der Vergangenheit schwerwiegende Zwischenfälle [26].

Referenzintervalle

Eine weitere große Herausforderung insbesondere bei der kumulativen Darstellung von Befunden in einer

elektronischen Akte ergibt sich bei der Berücksichtigung des zutreffenden Referenzintervall es bzw. des Entscheidungswertes. Bei der bisherigen Datenübertragung über LDT oder HL7 kann zwar das für den jeweiligen Messwert gültige Referenzintervall mitübertragen werden und so der einzelne Messwert entsprechend als erhöht oder vermindert gekennzeichnet werden. Gerade bei stark altersabhängigen Parametern oder nach geänderten Konsensusempfehlungen wie bei den Blutlipiden [27] oder nach Änderungen des Kalibrators wie beim Creatinin [28] ist eine kumulative Darstellung mit Angabe des jeweils gültigen Referenzintervall es bzw. des Entscheidungswertes äußerst problematisch.

Dies ist insofern von großer Bedeutung, als nach der DIN EN ISO 15189 die Referenzintervalle fortwährend überprüft und ggf. angepasst werden müssen. Die Norm lässt allerdings offen, ob diese Anpassung tatsächlich aufgrund von Veränderungen bei den Probanden/Patienten erfolgt oder ob dabei nur der analytische Bias überprüft werden soll [29]. Unter der Annahme, dass Referenzintervalle sich zwischen ethnischen Gruppen unterscheiden, würden erst ausgesprochen starke Migrationen einen Effekt auf die Referenzintervalle haben [30]: Bei den üblichen Verfahren zur Bestimmung von Referenzintervallen (mit 120 relativ gesunden Probanden laut den Vorgaben der IFCC für eine umfassende Festlegung oder sogar nur mit 20 Probanden zur Überprüfung einer stabilen analytischen Qualität [31, 32]) haben geringe Veränderungen in der Zusammensetzung der Population alleine schon aus theoretischen Überlegungen heraus keinen Effekt auf die Referenzintervalle.

Für wenige Parameter gelöst werden konnte dies durch die Verwendung von wissenschaftlich fundierten und „allgemein akzeptierten Referenzintervallen“, so wie sie in Deutschland für die nach IFCC-standardisierten Enzymmessungen verwendet werden [33, 34]. Teilweise wird das Problem umgangen durch die pragmatische Festlegung von allgemein akzeptierten Referenzintervallen, auch vor dem Hintergrundwissen, dass methodenspezifische Unterschiede bestehen [35] und dass die DIN EN ISO 15189 allgemein akzeptierte Referenzintervalle nicht unterstützt.

Ansätze zu einer Lösung dieser Herausforderung kommen aus zwei Richtungen. Zum einen ist die automatische Schätzung von Referenzintervallen anhand von Routinedaten zwar statistisch herausfordernd, aber technisch realisierbar. Mit dieser Methode können auch altersspezifische Referenzintervalle erstellt werden [36]. Ein zweiter Ansatz besteht in der Normalisierung der Referenzintervalle. Hierzu stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung [37, 38]. Normalisierungen von

Laborergebnissen beruhen in der Regel auf dem z-Wert (d.h. die Abweichung vom Mittelwert des Referenzkollektivs in Vielfachen der Standardabweichung). Zur Berücksichtigung unterschiedlicher Verteilungen der Messwerte sind teilweise weitere Umformungen wie Logarithmierung notwendig.

Mithilfe des z-Wertes können durch Transformation andere Quotienten wie der Ergebnisquotient, in Analogie zum Intelligenzquotient, gebildet werden [38, 39]. Der z-Wert eignet sich für eine methodenunabhängige, nur auf dem Referenzintervall basierende Standardisierung numerischer Ergebnisse (Ausnahme: negative Werte können nicht dargestellt werden). Allerdings ist die Darstellung von gegenüber dem Referenzintervall erniedrigten Werten als negative Zahl ungewohnt und hat sich in der Medizin bislang nicht durchgesetzt. Die Darstellung als Ergebnisquotient ist intuitiver, da bei allen Parametern das Referenzintervall von 80–120 liegt und die Ergebnisse in der kumulativen Darstellung sehr einfach farbcodiert werden können. Problematisch sind hier allerdings stark verminderte Werte, wenn sich dort ein Ergebnis von <0 errechnet.

Ein Ansatz für eine elektronische Akte wäre, dass für jede Untersuchung das Ergebnis in der im jeweiligen Labor verwendeten Dimension und dem dazu gehörenden Referenzintervall übertragen wird und zusätzlich noch der z-Wert. Mit dem z-Wert könnten dann die Verläufe dargestellt werden. Gerade bei Parametern, bei denen ein sehr niedriger oder auch stark erhöhter Wert medizinische Relevanz hat und keine Normalverteilung vorliegt (wie beim TSH oder PSA), ist eine Datentransformation vor der Berechnung des z-Wertes unerlässlich.

Befundung

Unbefriedigend sind derzeit noch die Möglichkeiten, Laborbefunde strukturiert in andere Datensysteme aufzunehmen. Nach den Vorgaben der Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK) ist das medizinische Labor verpflichtet, einen strukturierten medizinischen Befund zu erstellen und dem Einsender zu übermitteln [17]. Diese Befunde müssen mindestens enthalten (1) das Datum und – soweit erforderlich – die Uhrzeit der Befundausgabe, (2) die Identifizierung des Patienten, (3) den Namen oder eine andere Identifizierung des Einsenders und – falls erforderlich – dessen Anschrift; gegebenenfalls die vom Einsender abweichende Empfängeranschrift für den Bericht, (4) die Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums, das Datum und die Uhrzeit des Eingangs des Untersuchungsmaterials im medizinischen Laboratorium, (6) das Datum

und die Uhrzeit der Gewinnung des Untersuchungsmaterials, wenn diese Angaben zur Verfügung stehen und für die Interpretation des Untersuchungsergebnisses von Bedeutung sind, (7) die Art des Untersuchungsmaterials, (8) die Bezeichnung der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen und die angewandten Methoden, wenn letzteres für die Interpretation der Untersuchungsergebnisse von Bedeutung ist, (9) die Untersuchungsergebnisse und – falls zutreffend – die dazu gehörenden Einheiten, (10) die Referenzintervalle oder andere Hinweise zur Interpretation der Untersuchungsergebnisse und (11) die Identifikation des für die Freigabe des Befundes Verantwortlichen.

Technische Möglichkeiten für die Übermittlung von Einzelbefunden in eine elektronische Akte bestehen bereits und sind ähnlich wie bei der Übertragung von digitalen Arztbriefen. Gerade bei chronisch Kranken kommt von Seiten der Patienten wie auch ihrer behandelnden Ärzte der Wunsch, die Werte auch kumulativ darzustellen. Eine Lösung wäre hier, dass das Laboratorium Kumulativbefunde erstellt und zusätzlich zum Papier- oder Faxbefund in die elektronische Akte einstellt. Die Alternative, dass nur die Messwerte übertragen werden und dass durch das empfangende System die kumulative Darstellung erfolgt, ist ausgesprochen risikoreich in Bezug auf die Patientensicherheit: abgesehen davon, dass die vorhandenen Praxisverwaltungssysteme mehrheitlich die gesetzlichen Vorgaben der RiliBÄK nicht komplett erfüllen, besteht eine besondere Gefahr, wenn bei der kumulativen Darstellung Werte wie „<0,001“, „>10.000“, „negativ“ oder Titer nicht dargestellt werden und somit dem behandelnden Arzt entgehen.

Diese Verlaufsdarstellungen werden gerade von den Anbietern im Wellnessbereich gerne verwendet, da so den Kunden Erfolge einer „Therapie“ oder diätischen Intervention dargestellt werden können. Wenn allerdings medizinische Entscheidungen anhand dieser Verläufe gefällt werden müssen, ist diese kumulative Darstellung nur in den Fällen sinnvoll und geeignet, in denen Untersuchungsergebnisse aus einem Labor bzw. einem Labornetzwerk mit identischen Methoden dargestellt werden. Wegen der Herausforderungen bei der Benennung der Untersuchungen, der Einheiten und der Referenzintervalle erscheint die kumulative Darstellung bzw. graphische Darstellung des Verlaufes von Ergebnissen verschiedener Labormethoden somit hoch komplex bis unmöglich. Auf die bei der Normalisierung diskutierten Aspekte, insbesondere auch auf die Art der Messwertverteilung [39], wird verwiesen.

Eng verbunden mit der kumulativen Darstellung bzw. der Verlaufskurven steht der Wunsch der Patienten, neben den qualitätsgesicherten labormedizinischen

Befunden auch Messwerte aus anderen Quellen mit sehr unterschiedlichen Leistungsspezifika der verwendeten Methoden in seiner elektronischen Akte zu speichern. Hierunter fallen einmal die direkt vom Patienten im Rahmen der Selbstmessung erhobenen Daten wie die Blutglucosewerte bei der Selbstmessung [40] oder auch die POCT-INR-Werte [41]. Andere Messwerte könnten z.B. von Heilpraktikern stammen oder von außerhalb der Heilkunde, wie die Testungen aus der Apotheke. Abgesehen davon, dass die Qualität der Testkits, die außerhalb der Heilkunde verwendet werden, zu hinterfragen ist und dass bei Heilpraktikern Testergebnisse auch mittels Methoden, die in der naturwissenschaftlich geprägten Labormedizin keinen Eingang gefunden haben und den Vorgaben der RiliBÄK nicht genügen, eingesetzt werden, ist die Schreib- und Leseberechtigung für die elektronischen Akte für jedermann hochgradig problematisch.

Datensicherheit und Datenschutz

Wenn nur die ärztlichen, qualitätsgesicherten Befunde in der Akte gespeichert werden sollen, dann ist für die Datensicherheit vor allem die Integrität der gespeicherten Daten zu sichern. Diese Sicherheit ist grundsätzlich gewährleistet, wenn beispielsweise der Patient mit seiner elektronischen Versichertenkarte und einer PIN und der Arzt mit elektronischen Heilberufsausweis und PIN zeitgleich an einem Terminal die Arztbefunde in die elektronische Akte schreiben bzw. die Befunde von Ärzten ohne unmittelbaren Patientenkontakt wie Laborbefunde, Röntgenbefunde oder Pathologiebefunde für die Übertragung in die Patientenakte auswählen.

Probleme werden vor allem dann gesehen, wenn der Patient Inhalte aus seiner Akte entfernen oder sperren lassen möchte. Dieses betrifft unter anderem (potentiell) diskriminierende Laborbefunde. Diese Möglichkeit zum Sperren ist im Sinne einer informationellen Selbstbestimmung notwendig und sinnvoll. Schwierig ist allerdings für den Arzt, der sich auf die elektronische Akte bei der Weiterbehandlung verlässt, dass beim Sperren einzelner Parameter unklar ist, ob systematisch bestimmte Ergebnisse gefiltert wurden und somit dieser Teil der elektronischen Akte unbrauchbar für die aktuelle Behandlung ist. Auch müssen die Möglichkeiten zum Sperren einfach und differenziert sein: Beispielsweise ist die aktuelle Lithiumkonzentration für die Behandlung beim Kieferchirurgen nicht relevant und könnte gesperrt werden, der aktuelle INR Wert dagegen wäre für den Kieferchirurgen hoch relevant.

Deutlich schwieriger ist allerdings die Notwendigkeit, dass falsche Befunde – wie sie bei einer fehlerhaften Zuordnung von Probe und Patient bei der Blutentnahme in recht hoher Häufigkeit vorkommen [42] – nachträglich korrigiert, d.h. gelöscht, werden müssen. Es ist zu erwarten, dass Laborbefunde tatsächlich physikalisch in dieser elektronischen Patientenakte dupliziert werden und es ist auch zu erwarten, dass von der Patientenakte noch ein Backup angelegt wird. Insbesondere wenn mit den übertragenen Einzelbefunden in der elektronischen Akte Verläufe dargestellt werden, scheint das zuverlässige nachträgliche Löschen von fehlerhaften Befunden bzw. von Laborergebnissen technisch herausfordernd zu sein.

Wenn auch der Patient für die Selbstmessung eine Schreibberechtigung für seine Akte bekommen soll, wie bei der Dokumentation der Blutglucosewerte, kommen hinzu auch die Probleme des Datenschutzes: Gerade beim sehr häufigen Eintragen von Messwerten muss ein Kompromiss gefunden werden zwischen der Bequemlichkeit in der Anwendung und dem Schutz vor Manipulation bei der Dateneingabe und Datenlöschung, z.B. auch durch Dritte. Hierzu gehören auch die Möglichkeiten, mittels Apps z.B. auf dem Smartphone medizinische oder Lifestyle-Daten zu erfassen und in die medizinische Patientenakte zu übertragen. Der Nachweis der notwendigen Manipulationssicherheit solcher Kopplungen ist sehr aufwändig, da dabei letztlich das Smartphone wie auch die Apps den Status eines medizinischen Gerätes besitzen müssen. Als ausgesprochen gefährlich angesehen wird die automatische berührungslose Datenübernahme in die Akte, wie sie bei Wearables schon gebräuchlich ist.

Im Gegensatz zu Papierpatientenakten, wo zwar mit einfachen Mitteln aber dann nur geringe Datenmengen illegal abgegriffen werden können, birgt die elektronische Akte die große Gefahr, dass hier sehr sensible Patientendaten mit einem gewissen technischen Aufwand aber dann in nahezu unbegrenzter Menge illegal abgegriffen werden können und sehr effizient, zum maximalen Schaden der betroffenen Patienten, missbraucht werden können.

Nicht zu unterschätzen ist die Gefahr, dass durch unzureichend anonymisierte Befunde durch Kombination mit anderen Datenquellen Patienten identifiziert werden können [43] und dass Patientendaten aus Versehen oder Unkenntnis der informationellen Selbstbestimmung der Patienten entzogen werden [44]. So wurden die kompletten Patientendaten einer britischen Region mit 1,5 Millionen Patienten ohne Zustimmung der Patienten an Google Deep Mind übergeben, damit dort daraus ein

Algorithmus für die akute Niereninsuffizienz entwickelt werden kann [45].

Besonders kritisch sind die Datenschutzaspekte in Bezug auf genetische Befunde [46]. Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) setzt sehr strenge Rahmenbedingungen für den Zugang zu einer solchen Akte. Insbesondere wegen der Pflicht zur Datenlöschung nach 10 Jahren (GenDG §12), verbietet es sich von vornherein, genetische Befunde in der elektronischen Akte zu speichern [47]. Dieses Thema ist insofern extrem wichtig, da gerade bei genetischen Befunden die Untersuchungen für die nachbehandelten Ärzte von Relevanz sind. Wegen der bei vielen Medikamenten möglichen pharmakogenetischen Untersuchungen [48] muss besonders darauf hingewiesen werden, dass die strengen Einschränkungen des GenDG auch bei der Datenspeicherung pharmakogenetischer Untersuchungen gelten.

Zusammenfassung und Empfehlungen für die Speicherung von Laborbefunden in der elektronischen Akte

Seit Jahrzehnten konnte dank aufwändiger nationaler und internationaler Arbeiten in sehr vielen Bereichen der Laboratoriumsmedizin eine weitgehende Standardisierung erreicht werden. Allerdings ist, nicht zuletzt aufgrund der großen Anzahl der Laborparameter und der komplexen parameterspezifischen Besonderheiten, eine komplett Standardisierung in der Laboratoriumsmedizin nicht in absehbarer Zeit zu erreichen. Von einer Übertragung aller labormedizinischen Befunde in eine elektronische Akte sollte abgesehen werden, da dies eine Patientengefährdung darstellen würde.

Als eine der ersten Applikationen der elektronischen Gesundheitskarte ist der Medikationsplan angedacht, wie er im Aktionsplan des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) festgelegt wurde. Unmittelbares Ziel dieses Planes ist unter der Federführung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, dass neben der Medikation des Patienten auch Laborbefunde, die für die Dosierung bzw. für die Vermeidung von unerwünschten Wirkungen entscheidend sind, in der elektronischen Akte gespeichert werden.

Diese ausgewählten Laborbefunde sollten einmal Untersuchungen sein, die für die Dosisanpassung der

Medikamente sinnvoll sind (wie Creatinin, Cystatin C, errechnete glomeruläre Filtrationsrate, Blutbild) sowie andere ausgewählte Parameter, die hochstandardisiert gemessen werden können und die regelmäßig zur Therapiekontrolle benötigt werden wie Cholesterin und HbA_{1c} (Tabelle 1). Ggf. interessant sein könnten Parameter wie anti-HB_s oder Röteln IgG zur Ergänzung des Impfpasses.

Für die Speicherung von Notfalldaten (wie irreguläre Antikörper, Hinweise auf Koagulopathien u.ä.) erscheint der Einsatz der elektronischen Akte dem aktuellen Notfallausweis als unterlegen, so dass diese Daten wie bislang dem Patienten auf Papier mitgegeben werden sollten: Gerade in Notfallsituationen wäre die Notwendigkeit, ein Lesegerät und ggf. die Signaturkarte verfügbar zu haben, für das Abrufen dieser Informationen eine deutliche Erschwerung.

Bei einer Beschränkung der auf der Karte zu speichernden Parameter kann eventuell erreicht werden, dass diese Parameter nicht als diskriminierend angesehen werden, so dass ein Sperren einzelner Befunde durch den Patienten nicht notwendig wird.

Es wird empfohlen, für die auf der Karte zu speichern den Untersuchungen eine einheitliche Nomenklatur festzulegen, die sich an LOINC bzw. NPU orientieren kann. Wegen der Problematiken von Einheit und Referenzintervall wird dringend empfohlen, bei Parametern mit zu berücksichtigenden Referenzintervallen den z-Wert in Ergänzung zu dem jeweiligen Messwert in die elektronische Akte zu übertragen. Selbst bei einer Beschränkung auf lediglich 22 Untersuchungen bzw. berechneter Parameter (Tabelle 1) müssen weitere technische Spezifikationen festgelegt werden. Dazu gehört die grundsätzliche Verwendung von allgemeinen Referenzintervallen, die Berücksichtigung der Altersabhängigkeit bei den Referenzintervallen und ggf. auch bei den Entscheidungsgrenzen, die Berechnung der z-Werte (nach logarithmischer Transformation) und weitere parameterspezifische Details wie die Zusammenfassung der verschiedenen Creatininbestimmungen und beim HbA_{1c} die Festlegung auf nur eine Einheit.

Aus Gründen der Patientensicherheit sollten die Befunde ausschließlich von Ärzten in die elektronische Akte geschrieben werden, d.h. die Ergebnisse von Selbstmessungen oder von außerhalb der Heilkunde erfolgten Messungen sollten nicht mit den ärztlichen Befunden vermischt werden. Abgewartet werden müssen Lösungen von Seiten der IT-Industrie, wie die derzeit vorhandenen umfangreichen Probleme des Datenschutzes und der Datensicherheit im Zusammenhang mit der elektronischen Patientenakte gelöst werden.

Tabelle 1: Vorschlag für in der elektronischen Patientenakte zu speichernde Laborbefunde.

Analyt	Einheit	Literaturstelle bzw. Kalibrator	Nachkom- mastellen	Entscheidungswert
Leukozyten	g/L	PTB	1	
Erythrozyten	T/L	PTB	1	
Hämoglobin	g/dL	PTB	1	
Hämatokrit	L/L	PTB	3	
MCV	fL	PTB	1	
Thrombozyten	g/L	PTB	0	
Neutrophile (abs.)	g/L	PTB	1	
Lymphozyten (abs.)	g/L	PTB	1	
Monozyten (abs.)	g/L	PTB	1	
Eosinophile (abs.)	g/L	PTB	1	
Basophile (abs.)	g/L	PTB	1	
Creatinin (Jaffé)	mg/dL	IDMS-rückführbar	2	
Creatinin (enzymatisch)	mg/dL	IDMS-rückführbar	2	
Cystatin C	mg/dL	ERM-DA471/IFCC	2	
GFR (berechnet nach MDRD)	mL/min 1,73 m ²	[49]	1	60,0
GFR (berechnet nach CKEPI)	mL/min 1,73 m ²	[50]	1	60,0
GFR (berechnet aus Cystatin C)	mL/min 1,73 m ²	[51]	1	60,0
HbA _{1c} (NGSP)	%	NGSP=[(0,09148* IFCC]+2,152)	1	6,5
HbA _{1c} (IFCC)	mmol/mol	[52]	1	47,5
Cholesterin	mg/dL	[27]	0	190
Triglyceride	mg/dL	[27]	0	175
LDL Cholesterin	mg/dL	[27]	1	115

Für die zellulären Bestandteile werden die Einheitsvorgaben der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt verwendet [44], wobei die Schreibweise der Einheiten sich nach der deutschen Übersetzung der „*Le Système international d'unités/The International System of Units (8th edition, 2006)*“ richtet [53]. Die Forderungen aus der Rilbæk zur Struktur des labormedizinischen Befundes müssen in jedem Fall miterfüllt werden.

Autorenbeteiligung: Alle Autoren tragen Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Artikels und haben der Einreichung des Manuskripts zugestimmt.

Forschungsförderung: Keine.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. Hood L, Auffray C. Participatory medicine: a driving force for revolutionizing healthcare. *Genome Med* 2013;5:110.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889–934.
3. Barry MJ, Edgman-Levitin S. Shared decision making—pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med* 2012;366:780–1.
4. Brandell B, Ford C. Diabetes professionals must seize the opportunity in mobile health. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1616–20.
5. Orth M, Luppa PB. Direct-To-Consumer-Testing: Fluch oder Segen für die Patienten? *Dtsch Arztebl International* 2015;112:A-174.
6. Diamandis EP. Theranos phenomenon: promises and fallacies. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:989–93.
7. Ioannidis JP. Stealth research and theranos: reflections and update 1 year later. *J Am Med Assoc* 2016. Doi:10.1001/jama. 2016.6986. [Epub ahead of print].
8. Beard JA. To what extent did the 1858 Medical Act bring unity to the British medical profession? *J Med Biogr* 2013;21:95–9.
9. Harmonized Terminology Database [database on the Internet]. [cited 24.5.2016]. Available from: <http://htd.clsi.org/default.asp>.
10. Smellie WS, Association for clinical biochemistry's clinical practice. Time to harmonise common laboratory test profiles. *Br Med J* 2012;344:e1169.
11. Orth M, Aufenanger J, Hoffmann G, Hofmann W, Klosson R, Lichtenhagen R, et al. Recommendations for the frequency of ordering laboratory testing. *LaboratoriumsMedizin* 2014;38:231–8.
12. Plebani M. Harmonization in laboratory medicine: the complete picture. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:741–51.

13. Bossuyt PM. Room for improvement in national academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines. *Clin Chem* 2012;58:1392–4.
14. Wurtz R, Cameron BJ. Electronic laboratory reporting for the infectious diseases physician and clinical microbiologist. *Clin Infect Dis* 2005;40:1638–43.
15. Jakob R. LOINC im medizinischen Laboratorium. LOINC in the medical laboratory. *LaboratoriumsMedizin* 2005;29:6–10.
16. Miller WG, Jones GR, Horowitz GL, Weykamp C. Proficiency testing/external quality assessment: current challenges and future directions. *Clin Chem* 2011;57:1670–80.
17. Revision of the “Guideline of the German Medical Association on Quality Assurance in Medical Laboratory Examinations – Rili-BAEK” (unauthorized translation). *LaboratoriumsMedizin* 2015;39:26–69.
18. Sandoval Y, Apple FS. The global need to define normality: The 99th percentile value of cardiac troponin. *Clin Chem* 2014;60:455–62.
19. Kort SA, Martens F, Vanpoucke H, van Duijnhoven HL, Blankenstein MA. Comparison of 6 automated assays for total and free prostate-specific antigen with special reference to their reactivity toward the WHO 96/670 reference preparation. *Clin Chem* 2006;52:1568–74.
20. Lehmann HP, Fuentes-Arderiu X, Bertello LF. Glossary of terms in quantities and units in Clinical Chemistry (IUPAC-IFCC Recommendations 1996). *Pure Appl Chem* 1996;68:957.
21. NPU terminology [database on the Internet]. [cited 24.5.2016]. Available from: <http://www.npu-terminology.org/npu-database/>.
22. Miles RR, Roberts RF, Putnam AR, Roberts WL. Comparison of serum and heparinized plasma samples for measurement of chemistry analytes. *Clin Chem* 2004;50:1704–6.
23. Yagmur E, van Helden J, Koch A, Jadem J, Tacke F, Trautwein C. Effektive Glykolyse-Inhibition im Citrat-gepufferten venösen Vollblut und Plasma. *LaboratoriumsMedizin* 2012;36:169–77.
24. Units of Enzyme Activity. *Eur J Biochem* 1979;97:319–20.
25. Sacks DB. Measurement of hemoglobin A(1c): a new twist on the path to harmony. *Diabetes Care* 2012;35:2674–80.
26. Weinert K, Gyorda P, Rifai N, Evans S, Kaufman HW, Eby CS, et al. Triangulating dynamic of clinical laboratory testing. *Clin Chem* 2015;61:1320–7.
27. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;62:930–46.
28. Parrinello CM, Grams ME, Couper D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Eckfeldt JH, et al. Recalibration of blood analytes over 25 years in the atherosclerosis risk in communities study: impact of recalibration on chronic kidney disease prevalence and incidence. *Clin Chem* 2015;61:938–47.
29. Algeciras-Schimminich A, Bruns DE, Boyd JC, Bryant SC, La Fortune KA, Grebe SK. Failure of current laboratory protocols to detect lot-to-lot reagent differences: findings and possible solutions. *Clin Chem* 2013;59:1187–94.
30. Petersen PH, Jensen EA, Brandslund I. Analytical performance, reference values and decision limits. A need to differentiate between reference intervals and decision limits and to define analytical quality specifications. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:819–31.
31. Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem* 2009;46:8–17.
32. CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline, 3rd ed. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
33. Ceriotti F, Henny J, Queralto J, Ziyu S, Ozarda Y, Chen B, et al. Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transferase (GGT) in serum: results from an IFCC multicenter study. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1593–601.
34. Panteghini M, Ceriotti F, Schumann G, Siekmann L. Establishing a reference system in clinical enzymology. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:795–800.
35. Berg J. The UK Pathology Harmony initiative; The foundation of a global model. *Clin Chim Acta* 2014;432:22–6.
36. Zierk J, Arzideh F, Rechenauer T, Haeckel R, Rascher W, Metzler M, et al. Age- and sex-specific dynamics in 22 hematologic and biochemical analytes from birth to adolescence. *Clin Chem* 2015;61:964–73.
37. Hoffmann G, Zapata M, Findeisen P, Wörner S, Martus P, Neumaier M. Data-Mining in klinischen Datensätzen – Bericht der Arbeitsgruppe Bioinformatik der DGKL. *LaboratoriumsMedizin* 2010;34:227–33.
38. Haeckel R, Wosniok W, Hoffmann G. Standardisierung von Laborergebnissen: Ergebnisquotient. *LaboratoriumsMedizin* 2010;34:95–8.
39. Haeckel R, Wosniok W, Postma T. Quantity quotient reporting. Comparison of various models. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1921–6.
40. Hellman R. Glycemic variability in the use of point-of-care glucose meters. *Diabetes Spectrum* 2012;25:135–40.
41. Patel MR, Hellkamp AS, Fox KA. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. *N Engl J Med* 2016;374:785–8.
42. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Peloso M, Chiozza Maria L. Performance criteria and quality indicators for the pre-analytical phase. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:943–8.
43. Gymrek M, McGuire AL, Golan D, Halperin E, Erlich Y. Identifying personal genomes by surname inference. *Science* 2013;339:321–4.
44. Williams H, Spencer K, Sanders C, Lund D, Whitley EA, Kaye J, et al. Dynamic consent: a possible solution to improve patient confidence and trust in how electronic patient records are used in medical research. *JMIR Med Inform* 2015;3:e3.
45. We are very excited to announce the launch of DeepMind Health. [database on the Internet]. [cited 31.5.2016]. Available from: <https://deepmind.com/health>.
46. Delaney SK, Hultner ML, Jacob HJ, Ledbetter DH, McCarthy JJ, Ball M, et al. Toward clinical genomics in everyday medicine: perspectives and recommendations. *Expert Rev Mol Diagn* 2016;16:521–32.
47. Orth M, Rost I, Hoffmann GF, Klein H-G. Practical Implications of the German Genetic Diagnostics Act (GenDG) for Laboratory Medicine, the Human Genetics Laboratory and for Genetic Counseling. *LaboratoriumsMedizin* 2011;35:243–53.
48. Vivot A, Boutron I, Ravaud P, Porcher R. Guidance for pharmacogenomic biomarker testing in labels of FDA-approved drugs. *Genet Med* 2015;17:733–8.
49. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study

- equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53:766–72.
50. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
51. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Bjork J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem* 2014;60:974–86.
52. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:78–89.
53. Amtliche Bekanntmachungen: Das Internationale Einheitensystem (SI). *PTB-Mitteilungen* 2007;117:148–80.