

Interpretation von Laborwerten

Für Beginner, Wiedereinsteiger und die, die es immer wieder einmal üben wollen¹

Edy Riesen, Bernhard Rindlisbacher²

Nach der Lektüre dieses Artikels werden Sie mehr darüber wissen, was vor dem Verordnen von Labor- (und anderen!) Untersuchungen zu bedenken ist und wie die Resultate interpretiert werden können. Sie werden anhand häufiger Beispiele verstanden haben, dass es nicht nur auf die einem Test inhärente Genauigkeit gemäss dem Testbeschrieb ankommt, sondern dass auch die spezifische Epidemiologie, die Vortestwahrscheinlichkeit, der getesteten Krankheit eine wesentliche Rolle spielt. Es lohnt sich, eine allfällige Abneigung gegen Statistik und ähnliches zu überwinden und die Beispiele durcharbeiten.

Après avoir lu cet article, vous saurez mieux ce à quoi il faut réfléchir avant de prescrire des analyses de laboratoires ou d'autres examens et comment en interpréter les résultats. Un certain nombre d'exemples fréquents vous permettront de comprendre que l'important n'est pas l'exactitude inhérente à la description d'un test mais l'épidémiologie spécifique, la probabilité avant le test et la maladie testée elle-même. Cela vaut la peine de surmonter une éventuelle antipathie contre les statistiques et d'étudier les exemples.

Regel Nr. 1

Vergessen Sie alte Weisheiten!

So sympathisch dies im Alltag ist, hier gilt nicht die Aussage «deine Rede sei ja, ja – nein, nein». Vielmehr ist es entscheidend, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, ob eine bestimmte Krankheit vorhanden oder abwesend ist. Haben Sie sich einmal an diese Regel gewöhnt, ist dies der erste Schritt zur Besserung.

Regel Nr. 2

Vertrauen ist gut, Misstrauen aber viel besser!

Die Aussagekraft von Laborwerten wird massiv überschätzt, während die Aussagekraft von Anamnese (inklusive Epidemiologie) und klinischer Untersuchung ebenso massiv unterschätzt wird. Misstrauen Sie also grundsätzlich jedem Laborwert, der Ihnen nicht plausibel erscheint. Abgesehen von der falschen Interpretation lauern auf dem Weg zum Resultat Fallstricke bei den Rahmenbedingungen, wie z.B. Stress des Patienten, Tageszeit der Ent-

nahme, beim Manipulieren durch die Medizinische Praxisassistentin und bei der Bedienung der Messgeräte.

Regel Nr. 3

Benützen Sie bei der täglichen Arbeit mit dem Patienten ruhig *Ihre Erfahrung, Ihre gute Nase, Ihren Riecher und Ihr «gut feeling»*.

Passen Sie aber auf, wenn Sie Tests einsetzen. Dann sollten Sie bei der Interpretation einen kühlen Kopf bewahren und Ihren Bauch ausschalten.

Sonst kann Ihnen nämlich Ihre so wertvolle Intuition einen Streich spielen!

¹ Vortrag «Welche Laboruntersuchungen braucht es vor dem Antibiotikum?» am Aroser Fortbildungskurs 2005 (17.–19. März 2005).

² Beispiele und Theorie zur Testinterpretation von Prof. Dr. med. Werner Zimmerli, Chefarzt Medizinische Universitätsklinik Liestal. – Spezieller Dank: Der Autor E.R. hat mit Hilfe des Referenten (W.Z.) einen neuen und einfachen Zugang zu diesem unbeliebten, aber nötigen Thema gefunden.

Regel Nr. 4**Suchen Sie keine Eisbären in der Sahara, d.h. suchen Sie gezielt!**

Nicht alles, was weiss und pelzig ist, ist immer und überall auf der Welt ein Eisbär. *Was ist wann, wo und bei wem wie häufig?* Ohne Kenntnis der Häufigkeit einer Krankheit in einer Population (auch *Vortestwahrscheinlichkeit* oder für Gruppen *Prävalenz* genannt) ist das Durchführen und Interpretieren von Laboranalysen wenig sinnvoll. Da die Prävalenzen fast aller Krankheiten bei einem Spezialarzt oder im Spitalumfeld ganz anders sind als in einer Hausarztpraxis, ist oft dasselbe Laborresultat ganz anders zu interpretieren, je nach dem, ob es in einer Hausarztpraxis, beim Spezialisten oder im Spital erhoben wurde!

Um zu wissen, ob z.B. ein POCT (point of care Test) zur Schnelldiagnose einer Grippe in einer Hausarztpraxis Sinn macht, müssen einige Überlegungen zur Epidemiologie und Klinik gemacht werden: Während der jährlichen Grippeepidemie ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient eine Grippe hat, 65–80%, wenn er sich mit plötzlichem Fieber, respiratorischen Symptomen und Myalgien beim Hausarzt meldet. Der QuickVue-Test (als einfaches Testkit erhältlich) hat beim Erwachsenen eine Sensitivität von lediglich 50–70%. Sie können sich somit mit Recht fragen, ob es sinnvoll ist, einen solchen Test einzusetzen.

Regel Nr. 5

Oft sind für Situationen in der Praxis keine Zahlen zur Vortestwahrscheinlichkeit bekannt. Dann halten Sie sich an die *«Drittelsregel»*:

Wenn die Wahrscheinlichkeit einer Krankheit sehr hoch oder sehr tief ist, geben die meisten Tests nach Erheben der Anamnese und des klinischen Befundes kaum mehr eine relevante zusätzliche Information. Im Gegenteil, sie können Sie *«in Teufels Küche»* bringen.

Das kennen Sie von Patientinnen mit Brustschmerzen, bei welchen Sie eine koronare Herzkrankheit suchen. Bei diesen Patientinnen schaffen Sie sich bei einer tiefen Vortestwahrscheinlichkeit Probleme, wenn Sie mit der Ergometrie einen pathologischen Befund erheben, der Test also nicht wie erwartet negativ ausfällt. Dies hängt mit der schlechten Spezifität dieses Tests zusammen. Bei tiefer Vortestwahrscheinlichkeit werden viele der positiven Befunde falsch positiv sein. Das Umgekehrte gilt bezüglich

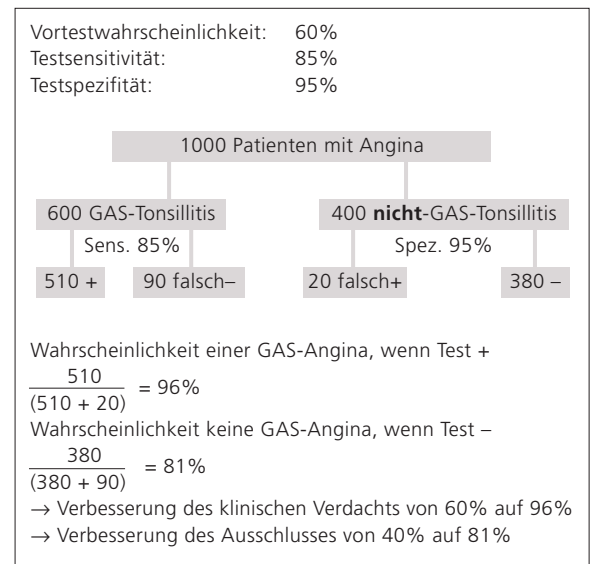
negativer Test-Befunde bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit, wie wir beim Beispiel des Erythema migrans sehen werden.

Diagnostisch am hilfreichsten sind Labor-tests bei der mittleren Wahrscheinlichkeit einer Krankheit.

Dazu das folgende Beispiel:

Bei der Frage nach dem Vorliegen einer Gruppe-A-Streptokokken-Angina bringt ein hoher Score (plötzliche Halsschmerzen, Malaise, Fieber, Kopfschmerzen, rote Tonsillen, Enanthem, Stippchen und Lymphknoten) eine Vortestwahrscheinlichkeit von etwa 60%.

Mit einem positiven Streptokokkenschelltest kann in dieser Situation die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Gruppe-A-Streptokokken-Angina von 60 auf 96% verbessert werden (Abb. 1). Somit ist bei dieser Patientengruppe der Schnelltest sehr sinnvoll, er erlaubt nämlich, mit hoher Wahrscheinlichkeit diejenigen Patienten zu erfassen, welche eine antibiotische Therapie brauchen.

**Abbildung 1.**

Interpretation des Streptokokken-A-Tests.

Dass der gleiche Test bei einer sehr niederen Vortestwahrscheinlichkeit, also beim Patienten, der weder typische Symptome noch klassische Befunde hat, keinen Sinn macht, zeigt das nächste Beispiel (Abb. 2). In dieser Situation ist die Wahrscheinlichkeit einer Gruppe-A-Streptokokken-Angina auch bei positivem Test lediglich 48%, 52% der positiv ausfallenden Tests sind in dieser Situation falsch positiv.

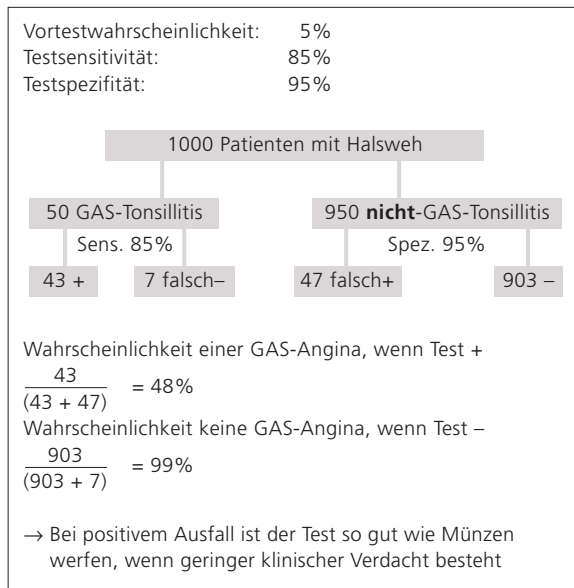


Abbildung 2. Interpretation des Streptokokken-A-Tests: niedrigere Vortestwahrscheinlichkeit.

Regel Nr. 6

Einem geschenkten Gaul schaut man nicht ins Maul! Dies sollten Sie eben doch tun!

Informieren Sie sich über die Empfindlichkeit und Genauigkeit der Tests, welche Sie kaufen oder verordnen! Angaben finden Sie in den Beipackzetteln oder in der Literatur. Manchmal gibt es Differenzen zwischen den Angaben des Herstellers und unabhängigen Fachpublikationen. Entscheiden Sie sich für Ihren Referenzwert.

Zur Interpretation eines Testresultates sollten Sie wissen, mit welcher Empfindlichkeit (Sensitivität) ein Test die Erkrankten richtig erkennt und ob ein positiver Test wirklich nur bei den Erkrankten positiv ist (Spezifität).

Die *Sensitivität* kann berechnet werden aus dem Quotienten der richtig positiven Tests dividiert durch alle getesteten Patienten mit der Krankheit ($100\% - \text{Sensitivität} = \text{Anteil der falsch negativen Tests}$).

Die *Spezifität* entspricht dem Quotienten der richtig negativen Tests dividiert durch alle getesteten Personen ohne die Krankheit ($100\% - \text{Spezifität} = \text{Anteil der falsch positiven Tests}$).

Nur am Rande sei hier erwähnt, dass selbst die in der Dokumentation zum Test angegebenen Werte für Sensitivität und Spezifität genau genommen nur für die spezifische Situation gültig sind, in welcher die Tests untersucht wurden, und das ist meist nicht

die Hausarztpraxis. Unsere Berner Hausartzkollegen haben im BMJ einen sehr interessanten Artikel zu Fragen der Testinterpretation publiziert. Wer sich noch etwas vertiefter damit befassen will, dem sei dieser direkt im Internet zugängliche Artikel [1] sehr empfohlen.

Im folgenden Beispiel wird besprochen, was es mit einer Patientin auf sich hat, die mit einem typischen Erythema migrans zu Ihnen in die Praxis kommt. Soll man eine serologische Untersuchung veranlassen oder die Patientin allein auf Grund der Klinik behandeln? Dazu müssen wir noch Hilfe in Anspruch nehmen.

Regel Nr. 7

Bleiben Sie dran, Sie haben es bald geschafft! Es tauchen jedoch noch zwei Begriffe auf, die Sie sich merken sollten, nämlich der *positiv prädiktive Wert (PPV)* und der *negativ prädiktive Wert (NPV)*.

Der positiv prädiktive Wert entspricht den richtig positiven Tests dividiert durch alle positiven Tests und der negativ prädiktive Wert den richtig negativen Tests dividiert durch alle negativen Tests.

Die *Genauigkeit* eines Tests ist definiert als Quotient der Summe der richtig positiven Tests plus richtig negativen Tests dividiert durch alle durchgeführten Tests.

Am Beispiel der Serologie für die Lyme-Borreliose kann verstanden werden, dass ein Test durchaus mehr Probleme schaffen kann, als er löst. Die klinische Wahrscheinlichkeit (Prävalenz) des Vorliegens

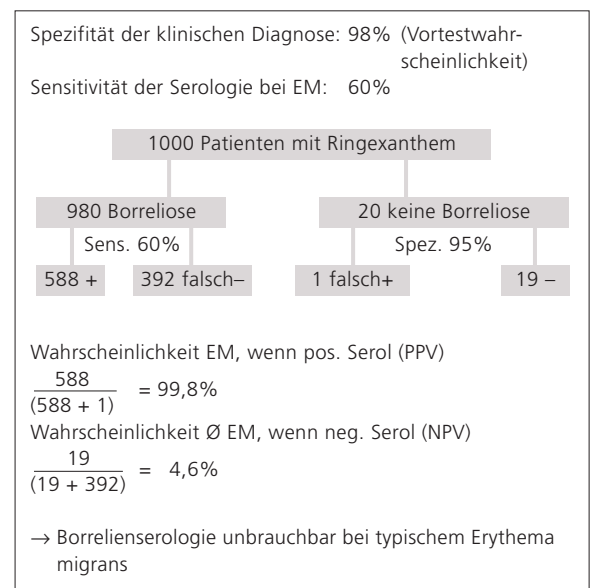


Abbildung 3. Serologie zur Diagnose der Lyme-Borreliose bei Erythema migrans.

eines Erythema migrans beträgt beim klassischen klinischen Hautbefund bei ca. 98%. Dies entspricht der sogenannten Vortestwahrscheinlichkeit. Wird nun bei diesen Patienten eine Serologie veranlasst, dann kann mit dem negativen Resultat eine Lyme-Borreliose nicht ausgeschlossen werden, da die Sensitivität des Tests in dieser Situation lediglich 60% beträgt. Von 411 negativen Testbefunden werden 392 falsch negativ und nur 19 richtig negativ sein (Abb. 3).

Regel Nr. 8

Sie sind auf der Zielgeraden! Oft wird heute der Begriff «likelihood ratio» (LR) gebraucht, um auszudrücken, wie viel Mal häufiger ein positives Testresultat bei Personen mit der Krankheit vorkommt im Vergleich zu Personen ohne Krankheit, das heisst, wie viel Mal häufiger ein positiver Befund richtig positiv ist als falsch positiv. Umgekehrt drückt die negative LR das Verhältnis zwischen falsch negativen und richtig negativen Befunden aus. Die LR eines Tests dient dazu, ausgehend von der Vortestwahrscheinlichkeit die Nachtest-Wahrscheinlichkeit zu errechnen. Die Definition finden Sie in den Abbildungen 4 und 5.

Sensitivität / 100 minus Spezifität	
<i>Erythema migrans</i> : Sens. 60% Spez. 95%	→ +LR 12 (60% / [100%–95%])
Vortestwahrscheinlichkeit 98% → Nachtestwahrscheinlichkeit >99%	
<i>Polyradikulitis</i> : Sens. 95% Spez. 95%	→ +LR 19 (95% / [100%–95%])
Vortestwahrscheinlichkeit: ohne bekannte Exposition 5% → Nachtestwahrscheinlichkeit: 48% mit bekannter Exposition 20% → Nachtestwahrscheinlichkeit: 82%	

Abbildung 4. Lyme-Borreliose: Likelihood ratio für positives Testresultat.

100 minus Sensitivität / Spezifität	
<i>Erythema migrans</i> : Sens. 60% Spez. 95%	→ – LR 0,42 ([100%–60%] / 95%)
Vortestwahrscheinlichkeit 98% → Nachtestwahrscheinlichkeit 95%	
<i>Polyradikulitis</i> : Sens. 95% Spez. 95%	→ – LR 0,05 ([100%–60%] / 95%)
Vortestwahrscheinlichkeit 5% → Nachtestwahrscheinlichkeit: <0,1%	

Abbildung 5. Lyme-Borreliose: Likelihood ratio für negatives Testresultat.

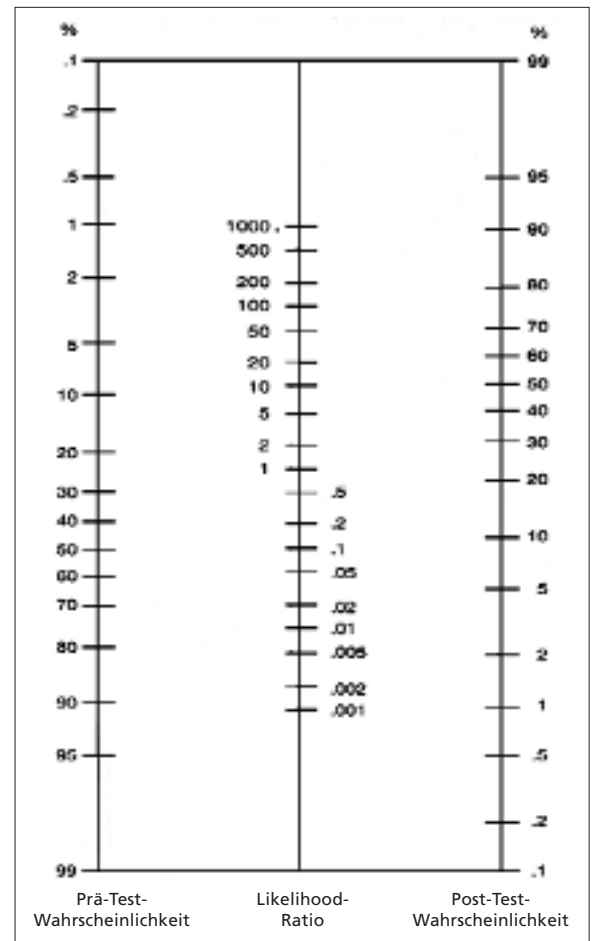


Abbildung 6. Nomogramm zur Ableitung der Nachtestwahrscheinlichkeit aus der Vortestwahrscheinlichkeit.

Für ein positives Testresultat ist eine +LR des Tests von über 10 (Verhältnis richtig pos. zu falsch pos. >10/1) gut, d.h. im klinischen Alltag nützlich. Für ein negatives Testresultat ist eine –LR des Tests von unter 0,1 (Verhältnis falsch neg. zu richtig neg. <1/10) klinisch hilfreich.

Es wird nun abschliessend ein typisches, verzwicktes Laborproblem vorgestellt, bei dem es nicht ohne etwas Kopfrechnen geht (Abb. 4 und 5). Es braucht Angaben zur Prävalenz, Testsensitivität und -spezifität sowie ein Nomogramm (Abb. 6).

Fallbeispiel: Ein 48jähriger Kaufmann klagt über Leistungsknick, Kopfschmerzen und sehr schmerzhaft Parästhesien am rechten Bein. Er fragt Sie, ob diese Symptome nicht mit einer «Zeckenkrankheit» zusammenhängen könnten. Sie wissen als Hausarzt, dass der Patient seit vielen Jahren begeisterter Orientierungsläufer ist. Sie vereinbaren mit dem beratenden Infektiologen, dass mit der Frage nach einer Neuroborreliose eine Lumbalpunktion durchgeführt werden soll.

Rechnen Sie bitte nach, mit welcher Wahrscheinlichkeit dieser Mann eine durch Borrelien verursachte Polyradikulitis hat, und vergleichen Sie den Nutzen dieser Laboruntersuchung mit derjenigen beim oben erwähnten Erythema migrans (Abb. 4 und 5). Für die Beispiele müssen Sie nach Berechnung der «likelihood ratio» (aus Sensitivität und Spezifität des Tests) das Nomogramm in Abbildung 6 benützen, um aus der Vortestwahrscheinlichkeit die Nachtestwahrscheinlichkeit abzuleiten.

Gratulation ...

... Sie sind am Ziel und haben eine Pause verdient! Wie wäre es, wenn Sie im nächsten Qualitätszirkel ein eigenes Beispiel durchgehen würden? Kein Mensch rechnet während einer Sprechstunde solche

Dinge durch. Wenn Sie jedoch bei einem nächsten Laborwert stolpern, weil er ihnen nicht plausibel scheint, haben Sie nun einige Werkzeuge zur Hand, um ein solches Resultat zu interpretieren. Zudem werden in gewissen Situationen gar keine Laboranalyse mehr veranlassen, falls voraussehbar ist, dass die anamnestischen Angaben und klinischen Befunde zuverlässiger als die Laborwerte sind.

Literatur

- 1 Pewsner D, Battaglia M, Minder C, Marx A, Bucher HC, Egger M. Ruling a diagnosis in or out with "SpIn" and "SnNOut": a note of caution. *BMJ* 2004;329:209-13. Internet: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/329/7459/209>

Dr. med. Edy Riesen
Facharzt FMH für Allgemeinmedizin
Hauptstrasse 79
CH-4417 Ziefen



FLYER ZUR INFORMATION AN DIE BEVÖLKERUNG BETREFFEND TAMIFLU®

Wie Sie aus dem Mailing der FMH vom 15. Oktober 2005 wissen, haben die FMH und der SAV ein Flugblatt vorbereitet, das Sie im Wartezimmer auflegen können. Damit soll eine seriöse, verständliche und klare Information an die Bevölkerung gegeben werden.

Das Flugblatt finden Sie auf den folgenden Heftseiten als Fotokopier-Vorlage; eine PDF-Datei ist auf der Website www.fmh.ch zum Download aufgeschaltet.

Die gemeinsamen Empfehlungen der FMH und des SAV an die Ärzte und Apotheker aus dem oben erwähnten Mailing finden Sie ebenfalls auf der Website www.fmh.ch.

AVIS A LA POPULATION CONCERNANT TAMIFLU®

Comme l'annonçait le courrier de la FMH du 15 octobre 2005, la FMH et la SSPh ont préparé un avis à la population, que vous pouvez déposer dans votre salle d'attente. Le but est de fournir à la population une information sérieuse, compréhensible et claire sur Tamiflu®.

Vous trouverez le papillon dans les pages suivantes, d'où vous pouvez le photocopier. Vous pouvez également le télécharger à partir du site www.fmh.ch (sous forme de PDF).

Vous trouverez également à cette adresse les recommandations de la FMH et de la SSPh à l'intention des médecins et des pharmaciens.