

Bedeutung der Vortestwahrscheinlichkeit im Praxislabor

Allgemeine und labormedizinische Stolpersteine im klinischen Alltag

Lorenz Risch^a, Vladimir Sibalic^b

^a Labormedizinisches Zentrum Dr. Risch, Liebefeld; ^b Innere Medizin FMH, St. Gallen

Im vorliegenden Artikel werden Fälle eines Workshops, der im Rahmen der *Swiss Family Docs Conference* stattgefunden hatte, vorgestellt. Diese haben das Ziel, häufige und labormedizinische Stolpersteine in der Praxis im Allgemeinen und das Zusammenspiel zwischen Vortestwahrscheinlichkeit und prädiktiven Werten im Speziellen aufzuzeigen.

Vortestwahrscheinlichkeit und Diagnose

Laborparameter des Praxislabors erlauben unter anderem eine effiziente Versorgung von Patienten, die sich mit medizinischen Problemen in der Grundversorgerpraxis melden. Mittels einer qualitätsgesicherten Analytik ist es möglich, zusammen mit klinischen Informationen Wahrscheinlichkeiten für das Vorhandensein einer Erkrankung zu erhalten. Man muss dabei sowohl die Charakteristika des eingesetzten Tests als auch die Vortestwahrscheinlichkeit der Krankheit bei einem Patienten kennen, um eine Erkrankung ein- oder ausschliessen zu können.

Die Wahrscheinlichkeit, mit der das Vorhandensein einer Krankheit ausgeschlossen oder nachgewiesen wird, kann in der Form von negativ (im Falle des Ausschlusses) und positiv (im Falle des Nachweises) prädiktiven Werten (NPV resp. PPV) angegeben werden. Der Zusammenhang zwischen Vortestwahrscheinlichkeit und prädiktiven Werten lässt sich mittels Formeln, die auf dem Bayes-Theorem beruhen, angeben (Tab. 1) [1].

Dabei wird klar ersichtlich, dass die prädiktiven Werte sowohl von den Testcharakteristika Spezifität und Sensitivität (Angabe jeweils in Prozent) als auch von Patientencharakteristika, die als Vortestwahrscheinlichkeit erfasst werden, abhängen. Die Vortestwahrscheinlichkeit kann empirisch mittels klinischer Erfahrung oder standardisierter Scores in Prozent geschätzt werden.

Aus den Formeln wird klar, dass je höher die Vortestwahrscheinlichkeit, umso höher der prädiktive Wert des positiven Resultats (PPV). Ein hoher PPV ist für ein sogenanntes «rule in» einer Diagnose geeignet. Umgekehrt gilt, je niedriger die Vortestwahrscheinlichkeit, umso höher der prädiktive Wert des negativen Testresultats (NPV). Ein hoher NPV eignet sich für ein sogenanntes «rule out», das heisst den Ausschluss einer Diagnose. Je spezifischer ein Test, umso höher der prädiktive Wert des positiven Resultats. Letztlich steigt der prädiktive Wert eines negativen Resultats mit zunehmender Sensitivität eines Labortests.

Die Zusammenhänge zwischen allen möglichen Vortestwahrscheinlichkeiten (von 0–100%) auf der x-

Tabelle 1: Formeln für die Berechnung von negativ und positiv prädiktiven Werten.

Positiv prädiktiver Wert (PPV):

$$\text{PPV} = \frac{\text{Vortestwahrscheinlichkeit} \times \text{Sensitivität} \times 100}{\text{Vortestwahrscheinlichkeit} \times \text{Sensitivität} + (100 - \text{Vortestwahrscheinlichkeit}) \times (100 - \text{Spezifität})}$$

Negativ prädiktiver Wert (NPV):

$$\text{NPV} = \frac{(100 - \text{Vortestwahrscheinlichkeit}) \times \text{Spezifität} \times 100}{(100 - \text{Vortestwahrscheinlichkeit}) \times \text{Spezifität} + \text{Vortestwahrscheinlichkeit} \times (100 - \text{Sensitivität})}$$

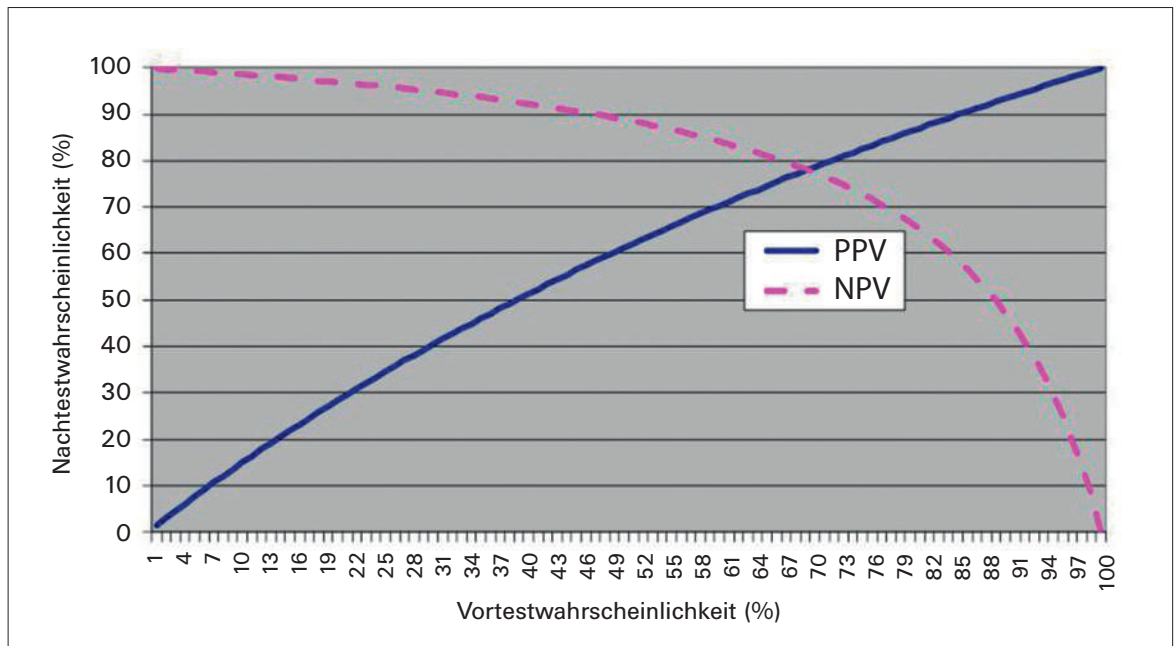


Abbildung 1: Positiv und negativ prädiktive Werte für einen Test mit einer Sensitivität von 95% und Spezifität von 40% in Funktion aller möglichen Vortestwahrscheinlichkeiten im Bereich von 0–100%.

Achse und alle damit verbundenen Nachtestwahrscheinlichkeiten, ausgedrückt als NPV und PPV, auf der y-Achse, sind für einen Test mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 40% in Abbildung 1 aufgezeigt. Dabei handelt es sich um Testcharakteristika, die zum Beispiel ein guter D-Dimer-Test aufweist. Die Abbildung zeigt, dass sich der PPV bei einem positiven Testresultat nur unwesentlich von der Vortestwahrscheinlichkeit unterscheidet. Deshalb kann ein positives D-Dimer-Testresultat für einen Nachweis eines thromboembolischen Geschehens als nutzlos gelten. Ganz anders präsentieren sich die Zusammenhänge bei einem negativen Resultat: Die NPV bleiben bis zu einer Vortestwahrscheinlichkeit von 30% über einem Wert von 95%. Das heisst, dass ein thromboembolisches Geschehen bei Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit bis 30% (entsprechend einer niedrigen und mittleren Vortestwahrscheinlichkeit) und einem negativen D-Dimer-Resultat mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 95% ausgeschlossen werden kann [2]. Diese Zusammenhänge gelten auch für alle anderen Labortests. Es ist deshalb wichtig festzuhalten, dass eine valide Interpretation von Laborresultaten lediglich in Kenntnis von sowohl Patienten- als auch Testcharakteristika geschehen kann.

Fallbeispiel 1

Eine 35-jährige Frau präsentiert sich nach einer sechsstündigen Flugreise mit akut aufgetretenen Schmerzen in der Wade links. Sie hat keine Massnahmen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) unternommen. Anamnese und klinische Unter-

suchung liefern einen Wells-Score von 4 Punkten, was einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit (75–85%) entspricht. Der Assistenzarzt im Notfalldienst des Bezirksspitals hat aufgrund eines negativen D-Dimer-Resultats ein thromboembolisches Ereignis ausgeschlossen und die Patientin mit nichtsteroidalen Antirheumatika nach Hause entlassen. Vier Tage später präsentiert sich die Patientin erneut auf dem Notfall mit Dyspnoe und Thoraxschmerzen, die in der Folge als Lungenembolie diagnostiziert und behandelt werden.

Bei diesem Fall wird deutlich (vgl. auch Abb. 1), dass bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit für eine tiefe Beinvenenthrombose selbst ein guter D-Dimer-Test keine ausreichenden NPV (50–80%) für einen sicheren Ausschluss der Diagnose ermöglicht.

Bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit kann deshalb generell auf einen D-Dimer-Test verzichtet und umgehend bildgebende Diagnostik zur weiteren Abklärung veranlasst werden.

Fallbeispiel 2

Ein 80-jähriger Pensionist präsentiert sich mit seit drei Tagen bestehenden rechtsseitigen atemabhängigen Thoraxschmerzen und leichter Anstrengungsdyspnoe beim Hausarzt. Die Vorgeschichte zeigt eine tiefe Beinvenenthrombose vor zehn Jahren. Zum Ausschluss einer Lungenembolie (LE) erhebt der Hausarzt den Wells-Score, der mit 1,5 Punkten eine niedrige Vortestwahrscheinlichkeit (entsprechend 5–13%) anzeigt. Zudem wird im Praxislabor umgehend ein D-Dimer-Test durchgeführt, der ein Resultat von 700 µg/l (Hersteller-cut-off für Ausschluss VTE <500 µg/l) ergibt. Der Patient wird einer bildgebenden Diagnostik zugewiesen, die eine LE ausschliessen konnte.

D-Dimere sind unter verschiedensten Umständen in erhöhten Mengen nachweisbar, so zum Beispiel bei Entzündungen oder Verletzungen nach Chirurgie. Aber – und das ist sehr wichtig, da die Inzidenz der VTE im Alter am höchsten ist – auch im Alter. So haben bei gesunden 80-Jährigen nur rund 10% D-Dimer-Werte $<500 \mu\text{g/l}$, bei 90% liegen höhere Werte vor. Dies bedeutet, dass die Spezifität eines D-Dimer-Tests bei einem herkömmlichen Cut-off von $<500 \mu\text{g/l}$ bei älteren Leuten wesentlich tiefer ist als bei jüngeren Personen. Studien konnten zeigen, dass bei über 50-jährigen Personen mit Verdacht auf VTE die Spezifität eines D-Dimer-Tests bei erhaltener Sensitivität erhöht werden kann, wenn altersspezifische Cut-offs nach folgender Formel berechnet werden:

Entscheidungsgrenze (Cut-off) D-Dimer = Alter \times 10 (in $\mu\text{g/l}$)

Dies ermöglicht, dass bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit das Ereignis einer VTE mit altersadaptierten Cut-offs sicher ausgeschlossen werden kann [3, 4]. Beim vorliegenden Patienten mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit wäre der altersadaptierte D-Dimer-Cut-off bei $<800 \mu\text{g/l}$ gelegen. Wäre nicht der vom Hersteller angegebene, sondern der altersadaptierte Cut-off verwendet worden, hätte ein VTE sicher ausgeschlossen werden können.

Bei älteren Personen sollte eine D-Dimer-Testung nur bei einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit und mit altersadaptierten Cut-offs vorgenommen werden [5].

Frequenz von Kontrollen

Fallbeispiel 3

Bei einem 57-jährigen Patienten mit Malaise und Gewichtsverlust wird bei einer Nüchtern glukose von $14,8 \text{ mmol/l}$ sowie einem HbA_{1c} von 9,7% ein Typ-2-Diabetes mellitus diagnostiziert [6, 7]. Vier Wochen nach einer Diätberatung wird das HbA_{1c} kontrolliert und beträgt 9,4%. Daraufhin wird mit Metformin begonnen. Nach weiteren sechs Wochen wird ein HbA_{1c} von 8,7% gemessen. Es wird eine mangelnde Kontrolle angenommen und zusätzlich Sulfonylharnstoff verordnet. Zwei Wochen nach der Einführung des Sulfonylharnstoffs kollabiert der Patient bei der Arbeit, wobei eine Hypoglykämie von $2,3 \text{ mmol/l}$ festgestellt wird. Der Sulfonylharnstoff wurde daraufhin abgesetzt. Eine Kontrolle nach zwei Monaten zeigte eine gute Einstellung mit einem HbA_{1c} von 7%. Hypoglykämien wurden keine mehr festgestellt.

Veränderungen im Therapieplan wurden in diesem Fall basierend auf der HbA_{1c} -Einstellung vorgenommen. Allerdings wurde bei diesem Patienten nicht beachtet, dass das HbA_{1c} lediglich das gewichtete Blutglukosemittel der vergangenen drei Monaten valide reflektieren kann. Wird vorher gemessen, sind die

HbA_{1c} -Werte bei Veränderung der glykämischen Kontrolle immer noch in Bewegung. Wäre für die Bestimmung drei Monate anstatt vier oder sechs Wochen gewartet worden, hätten sich tiefere HbA_{1c} -Werte gezeigt; die Einführung des Sulfonylharnstoffs wäre nicht nötig gewesen, der Kollaps hätte verhindert werden können.

Es wird empfohlen, bei HbA_{1c} -Kontrollen ausreichend lange (drei Monate) Intervalle einzuplanen [8]. Ähnliche Überlegungen gelten auch für andere Parameter mit ebenfalls längeren Reaktionszeiten, zum Beispiel für CRP oder für das Differentialblutbild.

Vermeidung von Überdiagnose

Fallbeispiel 4

Bei einer 55-jährigen Frau mit nephrologisch belasteter Familienanamnese wird eine Bestimmung von Kreatinin im Serum und Albumin im Harn durchgeführt. Die mit einer standardisierten Methode gemessene Kreatininkonzentration liegt bei 87 mmol/l . Da eine Kreatininkonzentration nicht alleine gebraucht werden soll, um die Nierenfunktion zu kontrollieren, wird eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) mittels der MDRD-Formel erhoben. Diese Berechnung liefert ein Resultat von $58 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; es zeigt sich keine Albuminurie. Diese Resultate konnten nach drei Monaten exakt reproduziert werden. In der Folge wurden eine chronische Nierenerkrankung CKD-Stadium 3A diagnostiziert und ergänzende Untersuchungen veranlasst.

Die Mitteilung der Diagnose war für die Patientin belastend. Wäre für die Berechnung der eGFR nicht die MDRD-Formel, sondern die neuere CKD-EPI-Formel verwendet worden, hätte sich eine eGFR von $65 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ergeben, was einer weitgehend normalen Nierenfunktion entspricht. Damit hätten der Patientin die Wiederholungsuntersuchung nach drei Monaten, die weitergehenden Abklärungen sowie eine Belastung durch eine Überdiagnose erspart bleiben können [9]. Die MDRD-Formel ist zwar populär, sie hat jedoch den Nachteil, dass sie bei Patienten mit normaler oder nur gering erniedrigter Nierenfunktion zu tiefe eGFR-Werte ermittelt. Dies ist unter anderem darin begründet, dass die MDRD-Formel in einem Kollektiv von kranken Personen evaluiert wurde. Die neuere CKD-EPI-Formel korrigiert für diesen methodologischen Nachteil der MDRD-Formel, was zur Folge hat, dass höhere eGFR-Werte berechnet werden. Es zeigte sich, dass die CKD-EPI-Formel besser mit der tatsächlichen Nierenfunktion übereinstimmt, und dass sie – besser als die MDRD-Formel – Komplikationen prognostisch vorzusagen vermag [10, 11]. Der systematische Ersatz der MDRD- durch die CKD-EPI-Formel resultiert des-

halb in einer substantiellen Verminderung von fälschlich gestellten Diagnosen chronischer Nierenerkrankungen [12].

Der Ersatz der MDRD-Formel durch die CKD-EPI-Formel ist für die Berechnung der eGFR nachdrücklich empfohlen.

Schlussfolgerungen

Das Praxislabor leistet in der Grundversorgerpraxis wertvolle Dienste. Dabei kann mittels Ausschluss eines Krankheitsverdachts zum Beispiel auf weitere Abklärungen oder Antibiotikagabe verzichtet werden. Dies spart Zeit, Aufwand und Ressourcen. Andererseits können aber auch speditiv relevante Diagnosen gestellt und rasch wichtige Massnahmen ergriffen werden. Für eine zweckmässige und differenzierte Interpretation der Laborresultate sind gleichsam Kenntnisse des Patienten wie auch des verwendeten Tests erforderlich. Des Weiteren sind auch differenzierte Kenntnisse über die Kinetik von Laborparametern, verwendeten Entscheidungsgrenzen sowie über die Rückführbarkeit auf Referenzmethoden von Relevanz.

Korrespondenz:
Prof. Dr. Lorenz Risch, MPH
Facharzt für Innere Medizin
FMH
Facharzt für medizinische
und chemische Labor-
diagnostik
Waldeggstrasse 37
CH-3097 Liebefeld
lorenz.risch[at]risch.ch

Literatur

- 1 Speich R. Der Diagnostische Prozess in der Inneren Medizin. *Swiss Med Wkly.* 1997;127:1263–79.
- 2 Risch L, Monn A, Luthy R, Honegger H, Huber AR. The predictive characteristics of d-dimer testing in outpatients with suspected venous thromboembolism: A bayesian approach. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2004;345:79–87.
- 3 Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted d-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f2492.
- 4 Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted d-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The adjust-pe study. *JAMA.* 2014;311:1117–24.
- 5 Risch L, Senn O. Symptomorientierte Notfalldiagnostik im Praxislabor. *Ther Umsch.* 2015;72:105–12.
- 6 Reynolds TM, Smellie WS, Twomey PJ. Glycated haemoglobin (hba1c) monitoring. *BMJ.* 2006;333:586–8.
- 7 Hagemann, P. Tiefes Glykohämoglobin. Präanalytische fälle, Vol. 1st ed. Berlin/Boston: De Gruyter. 2014.
- 8 Philippe JB, M; Carrel, J; Diem, P; Keller, U; Kuntschen, F; Ruiz, J; Stahl, M; Weissenberger, B; Spinass, GA; Massnahmen zur blutzuckerkontrolle bei patienten mit typ-2-diabetes-mellitus. *Swiss Med Forum.* 2009;9:50–5.
- 9 Moynihan R, Glasscock R, Doust J. Chronic kidney disease controversy: How expanding definitions are unnecessarily labelling many people as diseased. *BMJ.* 2013;347:f4298.
- 10 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.
- 11 Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the ckd-epi equation and the mdrd study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA.* 2012;307:1941–51.
- 12 Group. KdigoKCW. Kdigo 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150.