

Less is more – medizinische Massnahmen mit tiefem klinischem Wert

Rationale Labortests in der stationären Allgemeinen Inneren Medizin

Martin Perrig^{a,d}, Thomas Beck^{a,d}, Maria Wertli^{b,d}, Jaques Donzé^{c,d}, Nicolas Rodondi^{c,d,e}, Drahomir Aujesky^{c,d}^a Dr. med.; ^b PD Dr. med.; ^c Prof. Dr. med.; ^d Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern; ^e Berner Institut für Hausarztmedizin (BIHAM), Universität Bern

Das verantwortungsvolle Verordnen von Laboruntersuchungen ist nicht nur aus Kostengründen wichtig, sondern auch, weil falsch positive Befunde zu Fehlinterpretationen, Unsicherheit und Folgeuntersuchungen führen können. Um die Behandlungsqualität zu verbessern, ist es deshalb wichtig, Laboruntersuchungen, die von tiefem klinischem Wert sind, zu kennen und zu vermeiden.

Anzahl und Kosten diagnostischer Abklärungen haben in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen mit einer Verdopplungszeit von ca. 10 Jahren [1, 2]. Zwar machen die Kosten für Laboruntersuchungen meistens weniger als 5% der Spitalbudgets aus, jedoch beeinflussen Laborresultate 60–70% der Entscheidungen zu weiteren Abklärungen und Therapien und haben so einen wichtigen Folgeimpact [2]. Etwa 20% der

Laboruntersuchungen sind unangebracht und generieren somit nur unnötige Kosten und Schaden [3]. Zu häufige und serielle Blutentnahmen sind nicht nur schmerzhaft, sondern induzieren auch iatrogene, teilweise transfusionsbedürftige Anämien [4–7]. Falsch positive Laborbefunde können zu Angst und Stress und Downstream zu unnötigen Folgeuntersuchungen (Diagnosekaskaden) und Therapien mit Komplikationsrisiko führen. Unnötige Laboruntersuchungen sind deshalb im Rahmen der verschiedenen Kampagnen zur Reduktion von tiefwertigen medizinischen Massnahmen (z.B. Choosing Wisely, Smarter Medicine) ein zentrales Thema [8]. Ein verantwortungsvolles Verordnen von Laboruntersuchungen basiert darauf, Untersuchungen mit geringer Aussagekraft und tiefem klinischem Wert zu kennen und zu vermeiden.

Die Literatur zeigt, dass Patienten in grossen Lehrspitälern signifikant mehr Laboruntersuchungen erhalten als in Nicht-Lehrspitälern [9]. Potentielle Gründe hierfür sind die geringere klinische Erfahrung der Weiterzubildenden sowie die Tendenz der Kaderärzte, nicht durchgeführte, nicht aber überflüssige Laboruntersuchungen zu beanstanden [9]. Um die Weiterzubildenden für das Thema unnötige medizinische Leistungen zu sensibilisieren, hat die Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin des Inselspitals Empfehlungen erarbeitet, um Laboruntersuchungen mit tiefem klinischem Wert zu reduzieren. Die Auswahl der Empfehlungen erfolgte aufgrund vorhandener wissenschaftlicher Evidenz, Häufigkeit stationärer Laborverordnungen, Kosten und der praktischen Anwendbarkeit im klinischen Kontext. Diese Empfehlungen dienen als Basis für spätere Implementierungsmassnahmen.

Résumé

Dans cet article est proposée une série d'examen de laboratoires qui peuvent être évités en médecine hospitalière en raison de leur faible valeur clinique ajoutée. Les 10 recommandations basées sur la littérature scientifique sont:

1. Pas d'hémoculture de routine chez des patients stables, immunocompétents avec une fièvre isolée ou leucocytose isolée;
2. Pas de formule sanguine ou CRP quotidienne lorsqu'un patient sous antibiotique y répond cliniquement;
3. Pas de culture d'urine en l'absence de symptomatologie urinaire;
4. Pas de culture de selles en cas de diarrhées apparaissant plus de 3 jours après l'admission à l'hôpital;
5. Pas de mesure des CK-MB en cas de suspicion d'infarctus du myocarde mais uniquement les troponines hautement sensibles;
6. Pas de mesure de l'amylase mais seulement des lipases en cas de suspicion de pancréatite;
7. Pas de mesure d'ammoniémie en cas d'encéphalopathie hépatique;
8. Mesurer d'abord les anticorps antinucléaires (ANA) sans effectuer les sous-sérologies en cas de suspicion de maladie rhumatologique auto-immune;
9. Mesurer les ANCA uniquement en cas de suspicion de vasculite associée aux ANCA;
10. Mesurer le facteur rhumatoïde uniquement en cas de suspicion d'arthrite rhumatoïde.

Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit für eine Bakteriämie in Abhängigkeit vom Kontext [26].

Infektion	% positive Blutkulturen
Erysipel	2
Patient mit Fieber in der Praxis	2
Ambulant erworbene Pneumonie	7
Patient mit Fieber, der hospitalisiert werden muss	13
Pyelonephritis	19–25
Akute bakterielle Meningitis	53

Die Empfehlungen umfassen zwei Grundprinzipien der Laborverordnung sowie 10 testspezifische Empfehlungen.

A Grundprinzipien der Laborverordnung

1. Verordnen Sie keine Laboruntersuchungen, die keinen Einfluss auf die Behandlung haben [10–16].

Laboruntersuchungen sollen grundsätzlich nur mit einer spezifischen Fragestellung, die für das Therapiekonzept Konsequenzen hat, verordnet werden. Ein Therapieentscheid kann oft unabhängig von einem Laborresultat gefällt werden, z.B. eine Langzeit-Antikoagulation bei unprovoked Lungenembolie. Die Resultate einer allfälligen Thrombophilie-Abklärung würden diesen Entscheid meistens nicht beeinflussen.

2. Verordnen Sie keine repetitiven Laboruntersuchungen bei klinisch stabiler Situation [17–20].

Repetitive Laboruntersuchungen bei stabilen Patienten haben keinen positiven Effekt auf den klinischen Verlauf bezüglich Mortalität, Aufenthaltsdauer und die Rehospitalisationsrate [18, 19].

B Testspezifische Empfehlungen

1. Verordnen Sie nicht routinemässig Blutkulturen bei klinisch stabilen, immunkompetenten Patienten mit isoliertem Fieber oder isolierter Leukozytose [16, 21–35].

Bis zu 50% positive Blutkulturen sind kontaminiert [35]. Falsch positive Blutkulturen führen zu unnötigen Antibiotikatherapien und erhöhen Aufenthaltsdauer und die Kosten. Deshalb soll vor Abnahme von Blutkulturen die klinische Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine Bakteriämie evaluiert werden.

Tabelle 2: SIRS-Kriterien.

Temperatur	<36 oder >38°C
Herzfrequenz	>90/min
Atmung	Atemfrequenz >20/min oder Blutgasanalyse: pCO ₂ <32 mm Hg
Blutbild	Leukozyten <4000/µl oder >12000/µl oder >10% unreife Granulozyten

lichkeit für eine Bakteriämie evaluiert werden. Tabelle 1 zeigt die Wahrscheinlichkeit einer Bakteriämie abhängig vom klinischen Kontext.

Bei immunkompetenten Patienten mit einem unkomplizierten Erysipel sollen gemäss Richtlinien keine Blutkulturen abgenommen werden [16]. Bei einer ambulant erworbenen schweren Pneumonie, die zu einer Hospitalisation führt, wird gemäss europäischen und schweizerischen Richtlinien die Abnahme von Blutkulturen generell empfohlen, die amerikanischen Richtlinien empfehlen die Abnahme von Blutkulturen in dieser Situation nur selektiv (Aufenthalt Intensivstation, Kavernenbildung, Leukopenie, Alkoholabusus, schwere Lebererkrankung, Asplenie, Pleuraerguss).

Zur Identifikation von Patienten mit tiefer Wahrscheinlichkeit für eine Bakteriämie können die SIRS-Kriterien (Tab. 2) oder der Shapiro-Score (Tab. 3) verwendet werden. Beide wurden prospektiv bei Patienten auf dem Notfall oder im stationären Setting

Tabelle 3: Shapiro-Score.

Major	Minor
V.a. Endokarditis	Temperatur 38,3 bis 39,3°C
Fieber >39,4°C	Alter >64 Jahre
Venöser Katheter	Schüttelfrost
	Erbrechen
	Systolischer Blutdruck <90 mm Hg
	Leukozyten >18000/µl
	Kreatinin >177 µmol/l
	Thrombozyten <150000/µl
	Neutrophile >80%
	Linksverschiebung >5%

validiert [30, 31, 34]. Patienten mit weniger als 2 SIRS-Kriterien haben eine sehr tiefe Wahrscheinlichkeit ($\leq 2\%$) für eine Bakteriämie, weshalb in dieser Situation auf die Abnahme von Blutkulturen meistens verzichtet werden kann [31, 34]. Patienten auf der Notfallstation, die gemäss Shapiro-Score kein Major-kriterium und weniger als 2 Minor-kriterien aufweisen, benötigen in der Regel keine Blutkulturen (Bakteriämie-Risiko von 0,6% in der Derivations-, 0,9% in der Validierungsstudie) [30]. Die SIRS-Kriterien und der Shapiro-Score dürfen zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für eine Bakteriämie nicht bei immunsupprimierten Patienten angewendet werden.

2. Verordnen Sie nicht täglich ein Differentialblutbild oder CRP, wenn der Patient klinisch auf eine antibiotische Therapie anspricht [36–42].

Tägliche Kontrollen des Differentialblutbildes und des CRP für die Beurteilung des Ansprechens auf eine antibiotische Therapie sind bei ambulant erworbener Pneumonie, Ventilator-assoziiierter Pneu-

monie, Bakteriämie und Sepsis nicht aussagekräftig [37, 42]. Eine Beurteilung des Therapieansprechens aufgrund des CRP ist frühestens nach 48 (Bakteriämie, Sepsis) bis 72 Stunden (ambulant erworbene, Ventilator-assoziierte Pneumonie) nützlich [38–41].

3. Führen Sie keine Urinkultur-Untersuchung durch, wenn klinische Zeichen für einen Harnwegsinfekt (HWI) fehlen [43–47].

Klinische Zeichen für einen unkomplizierten Harnwegsinfekt beinhalten Dysurie, Pollakisurie, Dranginkontinenz und suprapubischer Schmerz. Zusätzliche Symptome wie Fieber und/oder Flankenschmerzen sind Hinweise für einen komplizierten HWI. Ein übel riechender Urin allein ist kein Hinweis für einen HWI [47].

Eine asymptomatische Bakteriurie ist häufig (Tab. 4), weshalb bei fehlenden klinischen Zeichen für einen HWI keine Urinkultur abgenommen werden sollte. Eine Übertherapie bei asymptomatischer Bakteriurie führt zu einem erhöhten Risiko von Diarrhoe, Infektionen mit *Clostridium difficile* sowie zur Selektion resistenter Bakterienstämme. Diese Empfehlung gilt nicht für schwangere Frauen, für Männer vor einer Prostatektomie und transplantierte Patienten.

4. Bei Auftreten einer Diarrhoe mehr als 3 Tage nach Hospitalisationsbeginn sollte keine Stuhlkultur durchgeführt werden [48–50].

Die Wahrscheinlichkeit eines Nachweises von enteropathogenen Keimen in der Stuhlkultur liegt dann lediglich zwischen 0,2 und 1,3%. Ausnahmen sind Patienten mit einer verminderten Immunabwehr (z.B. Leberzirrhose, Immunsuppression, fortgeschrittene Nierenerkrankung, COPD, aktive entzündliche Darmerkrankung, HIV, Alter >65 Jahre etc.). Dies gilt nicht für die gezielte Suche nach *Clostridium difficile* (Toxin-Antigen-Test).

5. Bestimmen Sie bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt das hochsensitive Troponin und nicht die CK-MB [51–55].

Troponin-Erhöhungen haben eine deutliche höhere Sensitivität (95% nach 2 Stunden, 98% nach 6 Stun-

den) für einen Myokardschaden als die CK-MB (79% nach 2 Stunden, 81% nach 6 Stunden). Troponin wird bei Myokardschaden früher freigesetzt als CK-MB. Bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt sollte nur das hochsensitive Troponin gemessen und auf die CK-MB verzichtet werden.

6. Bestimmen Sie bei Verdacht auf eine akute Pankreatitis die Lipase, nicht die Amylase [56–61].

Die Lipase hat eine deutlich bessere Sensitivität (82–100%) als die Amylase (67–83%) für die Diagnose einer akuten Pankreatitis. Die Lipase erreicht ihren Maximalwert bereits nach 24 Stunden und bleibt 8 bis 14 Tage nachweisbar, die Amylase erreicht den Maximalwert erst nach 72 Stunden und sinkt in 3 bis 5 Tagen auf Normwerte. Eine gleichzeitige Bestimmung der Amylase und der Lipase erhöht die Kosten, ohne die diagnostische Genauigkeit zu steigern. Wiederholte Messungen der Pankreas-Enzyme eignen sich zudem nicht, um Aussagen über die Prognose zu machen, und sind daher zu vermeiden.

7. Bestimmen Sie bei Verdacht auf eine hepatische Enzephalopathie kein Ammoniak [62, 63].

Die Messung eines erhöhten Ammoniak-Spiegels hat keinen Mehrwert zur Bestätigung der Diagnose, Staging oder Prognose einer hepatischen Enzephalopathie.

Der Schweregrad einer hepatischen Enzephalopathie und die zu wählende Therapie beruhen primär auf klinischen Kriterien. Hingegen sollte die Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie bei einem normalen Ammoniak-Spiegel hinterfragt werden.

8. Bestimmen Sie bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine systemische autoimmune rheumatologische Erkrankung initial nur die Antinukleären Antikörper (ANA) und keine Subserologien [64–69].

Bis zu 15% der Gesunden weisen positive ANA auf. Für einen Systemischen Lupus erythematoses (SLE) hat der ANA-Test eine Sensitivität von 95–100%. Negative ANA schliessen einen SLE weitgehend aus. Erst bei positivem ANA-Test sollen die Anti-dsDNA (Spezifität 100%, Sensitivität 25–85%) und weitere Lupus-Subserologien bestimmt werden. Bei Verdacht auf Sklerodermie (60–90% ANA-positiv), Sjögren-Syndrom (40–70% ANA-positiv) und Dermatomyositis (40–70% ANA-positiv) sollen nur bei eindeutigen klinischen Befunden auch bei negativen ANA spezifische Subserologien erwogen werden.

Tabelle 4: Häufigkeit asymptomatischer Bakteriurie.

	% asymptomatische Bakteriurie
Prämenopausale Frauen	1–5
Postmenopausale Frauen	2,8–19
Bewohner von Altersheimen	15–50
Patienten mit Rückenmarksverletzungen	23–89
Dauerkatheter-Träger	100

9. Bestimmen Sie ANCA nur bei klinischem Verdacht auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis [70–72].

Die Bestimmung der anti-neutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (ANCA) erfolgt gemäss Richtlinien zur initialen Abklärung von spezifischen ANCA-assoziierten Vaskulitiden, wie der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der mikroskopischen Polyangiitis (MPA). Allerdings ist die Sensitivität der ANCA für die GPA (C-ANCA 64–77%) und die MPA (P-ANCA 58–89%) eher tief, während die Spezifität bedeutend höher (81–98%) liegt [70]. Die ANCA sollen nur bei klinischem Verdacht auf eine solche ANCA-assoziierte Vaskulitis (GPA und MPA) bestimmt werden, zum Beispiel bei Glomerulonephritis, pulmonaler Hämorrhagie, vaskulitischen Hautveränderungen, unklaren multiplen Lungenrundherden, chronischen Entzündungen der oberen Luftwege, chronischer Sinusitis oder Otitis, subglottischer Trachealstenose, Skleritis, retro-orbitalem Tumor oder Mononeuritis [72]. Aufgrund der hohen Spezifität kann der positive Nachweis von ANCA den klinischen Verdacht erhärten, der fehlende Nachweis schliesst jedoch eine Erkrankung nicht aus (mittlere Sensitivität).

10. Bestimmen Sie Rheumafaktoren (RF) nur bei klinischem Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis (RA) [73–79].

RF werden bei rheumatologischen Erkrankungen (z.B. RA RF positiv 26–90%), bei chronischen Infektionen (z.B. Hepatitis C RF positiv 54–76%), anderen entzündlichen Krankheiten (z.B. Sarkoidose RF positiv 16%), aber auch bei Gesunden (RF positiv bis zu 5%) nachgewiesen [73, 76–78]. Die durchschnittliche Sensitivität und Spezifität für eine RA beträgt 69 bzw. 85%. Ein normaler RF-Wert schliesst eine RA somit nicht aus. Am hilfreichsten ist der positive Nachweis von RF zur Erhärtung der Diagnose bei mittlerem bis hohem klinischem Verdacht auf eine RA. Der zusätzliche positive Nachweis von Antikörpern gegen zyklische citrullinierte Peptide (Anti-CCP) erhöht die Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer RA [79].

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.saez.ch.

10 Empfehlungen zu rationalen Laboruntersuchungen in der stationären Allgemeinen Inneren Medizin

1. Verordnen Sie nicht routinemässig Blutkulturen bei stabilen, immunkompetenten Patienten mit isoliertem Fieber oder isolierter Leukozytose.
2. Verordnen Sie nicht täglich ein Blutbild oder CRP, wenn der Patient klinisch auf eine antibiotische Therapie anspricht.
3. Führen Sie keine Urinkultur-Untersuchung durch, wenn klinische Zeichen für einen Harnwegsinfekt fehlen.
4. Bei Auftreten einer Diarrhoe mehr als 3 Tage nach Hospitalisationsbeginn sollte keine Stuhlkultur durchgeführt werden.
5. Bestimmen Sie bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt das hochsensitive Troponin und nicht die CK-MB.
6. Bestimmen Sie bei Verdacht auf eine akute Pankreatitis die Lipase, nicht die Amylase.
7. Bestimmen Sie bei Verdacht auf eine hepatische Enzephalopathie kein Ammoniak.
8. Bestimmen Sie bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine systemische autoimmune rheumatologische Erkrankung initial nur die Antinukleären Antikörper (ANA) und keine Subserologien.
9. Bestimmen Sie die ANCA nur bei klinischem Verdacht auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis.
10. Bestimmen Sie Rheumafaktoren nur bei klinischem Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis.

Korrespondenz:
Dr. med. Martin Perrig, MME
Chefarzt
Universitätsklinik für
Allgemeine Innere Medizin
Inselspital
CH-3012 Bern
Tel. 031 632 21 11