



## **Bericht über die BNLD-Fortbildung „Laborleitung und Management“ in Hildesheim**

Am 17./18. Oktober 1997 fand in Hildesheim die 2. Fortbildung der Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik e.V. (BNLD) „Laborleitung und Management“ statt. Eingeladen hatte der Vorsitzende der Arbeitsgruppe Weiterbildung der BNLD, PD Dr. Norbert Gässler, St. Bernward-Krankenhaus Hildesheim, alle Laborleiter/innen und sonstige Interessenten, um an der Tagung mit dem Thema „Therapeutisches Drug Monitoring“ (TDM) teilzunehmen.

Am Anreiseabend gegen 18.00 Uhr wurden die Anwesenden durch einen Einführungsvortrag von Dr. Dieter Hannak (Inst. für Klin. Chemie, Klinikum Mannheim gGmbH) mit dem Titel „Labororganisation und Rationalisierung beim Therapeutischen Drug Monitoring“ auf das Thema eingestimmt. Der Anteil der Laborkosten an der Krankenversorgung ist in Deutschland mit 5.3 Mrd DM (entsprechend 2.1%) im Vergleich zu den Gesamtkosten der gesetzlichen Krankenversicherung mit 248 Mrd DM als minimal anzusehen. Andererseits spielen die Ergebnisse der Laboruntersuchungen mit 64% eine maßgebliche Rolle bei der Erstellung von klinischen Diagnosen.

Die Labordiagnostik im Krankenhaus weist im Vergleich zum niedergelassenen Labor einige Besonderheiten auf: -Viele Notfälle, - hoher Anteil an akut und schwerkranken Patienten, - Analytik und Beratung rund um die Uhr und - höhere Vorhaltungskosten aufgrund von Kapazitätsreserven. Für ein Kostenmanagement im Labor muß die Leistungsstruktur mit Anforderungsstatistik und der durch Sekundäranalytik (Kalibration, Qualitätskontrolle, Wiederholungen) erforderlichen Aufwandsrelation mit den entsprechenden Kosten pro Leistung bekannt sein. Da Notfalluntersuchungen intern wegen hoher Vorhaltungskosten um den Faktor 3-6 höher bewertet werden müssen als Routineuntersuchungen, sollten unnötige Eilproben vermieden werden. Andererseits kann es erforderlich sein, auch Untersuchungen, die extern kostengünstiger erstellt werden könnten, im eigenen Hause vorzuhalten, da durch verzögerte Befundübermittlung und daraus resultierender Verlängerung der Liegezeit des Patienten die Gesamtkosten des Behandlungsfalles insgesamt höher lägen.

Der Ist-Zustand beim TDM ist momentan geprägt durch speziell für diese Analytik ausgelegte Immunoassay-Systeme, in größeren Labors ergänzt durch Systeme für die Hochdruck-flüssigkeitschromatographie (HPLC). Jede Aufteilung von Untersuchungen in verschiedene Testgruppen (Klinische Chemie, Toxikologie, Hormone, ...) verursacht Kosten durch Probenröhrchen, Untersuchungsanträge, Aliquotierung und Transport im Labor. Ebenso erhöht jedes zusätzliche Instrument im Labor die Kosten durch separate Kalibration, Qualitätskontrolle, Wartung, EDV-Anschluß usw.. Daher führt allein die Reduzierung der Anzahl der Instrumente zu einer Kostenreduktion, die bei über 200 000 DM/Jahr liegen kann, wenn von 6 Geräten auf 3 Geräte mit entsprechendem Untersuchungsspektrum gewechselt wird. Die Diagnostika-Industrie hat sich diesen Anforderungen gestellt mit der Adaptation von Immunoassay-Methoden auf Geräte, die bisher typische klinisch-chemische Untersuchungen durchführten. Festzuhalten bleibt jedoch, daß jede angeforderte Leistung (auch Röntgen, EKG, etc.) zu Kosten führt, und die Entscheidung für diese Leistung der behandelnde Arzt fällt. Nur eine direkte Zuordnung der Kosten auf den Anfordernden im Zuge einer innerbetrieblichen Kostenverrechnung kann die Kostenexplosion wirksam eindämmen.

Nach dem Abendessen führten die Teilnehmer noch bis 23.00 Uhr eine angeregte Round Table-Diskussion zum Thema „Durchführung von TDM und toxikologischer Analytik – vor Ort oder an speziellen Zentren“.

Am zweiten Tag standen vier Vorträge auf dem Programm. Zunächst stellte Herr Dr. Hannak „Berechnungen zur Kosten-Nutzen-Relation beim TDM“ vor. Die Therapieüberwachung mittels Konzentrationsbestimmung von Medikamenten ist für viele Substanzen inzwischen unverzichtbar geworden. Eine Antiepileptika-Therapie ohne TDM-Überwachung ist als Kunstfehler anzusehen, und die Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika, Immunsuppressiva oder Methotrexat kann den Patienten bei rein schematischer Dosierung ohne TDM u.U. vital gefährden. Das TDM führt zu niedrigeren Gesamtkosten über eine Verkürzung der Liegezeit, Verringerung unerwünschter Nebenwirkungen, verminderte Morbidität und Mortalität und eine Verringerung der Medikamentenkosten. Für eine positive Kosten-Nutzen-Relation des TDM liegen inzwischen viele verlässliche Studien vor, so z.B.auch für die Aminoglykosid-Therapie: bei einer TDM-kontrollierten Therapie gegenüber einer Standard-Dosierung liegt die Einsparung bei 785 DM pro Patient mit einer zusätzlichen Verkürzung der Liegezeit um 2.7 Tage. Diese Einsparung kann durch parallele Überwachung mit Tal- und Peak-Spiegeln um weitere 581 DM erhöht werden. Optimal ist die Kosten-Nutzen-Relation (Einsparung 2098 DM / Patient) bei Dosisoptimierung über ein pharmako-kinetisches Computer-Programm auf der Basis der gemessenen Serumspiegel unter Berücksichtigung patientenspezifischer Daten. Der behandelnde Arzt wird die Dosierungsempfehlung – genau wie alle anderen konsiliarischen Ratschläge – auf Plausibilität überprüfen und danach seine Therapieentscheidung treffen.

Herr Dr. Degel (Inst. für Klin. Chemie u. Laboratoriumsmedizin, Städt. Kliniken Nürnberg) berichtete über die „Organisation von Screening- und Bestätigungstests in der Drogenanalytik“. Für die Durchführung gruppenspezifischer Screeningtests werden die cut-offs in Anlehnung an die Empfehlungen der NIDA (National Institute on Drug Abuse) eingestellt. Wichtig bei der Befundausgabe ist, daß der Einsender erkennt, daß es sich bei den Untersuchungen um immunologische Gruppentests handelt, die einzelne Verbindungen einer Substanzgruppe mehr oder weniger empfindlich erfassen. Positive Ergebnisse bedürfen bei entsprechender Fragestellung einer späteren Bestätigung durch spezifische Tests mit anderen Methoden. Wichtig ist auch, daß der Analytiker die Störmöglichkeiten und die zum Teil bewußte Beeinflussung der Analytik durch die zu untersuchenden Personen kennt. Für einige Substanzgruppen (Amphetamine, Kokain und Cannabinoide) sind Bestätigungstests ohne großen apparativen Aufwand mittels Dünnschichtchromatographie möglich und ausreichend. Andere Gruppen, z. B. die Opiate, erfordern in jedem Fall eine Bestätigung durch aufwendige Verfahren wie HPLC oder Gaschromatographie / Massenspektrometrie (GC/MS).

Herr Dr. Jürgen Hallbach (Inst. für Klin. Chemie, Städt. KH Bogenhausen, München) hob zu Beginn seines Vortrages „Labororganisation und Rationalisierung bei der toxikologischen Analytik“ besonders die Bedeutung der unverzüglichen Asservierung von Untersuchungsmaterial (Vollblut bzw. Serum, Urin, Mageninhalt) in ausreichender Menge bzw. von Tablettenresten etc. hervor. Unabdingbar für ein sinnvolles Vorgehen sei ferner eine möglichst umfassende Information durch den aufnehmenden Arzt. Er betonte, daß auch in einem kleineren Labor vor allen solche Parameter in das Spektrum der toxikologischen Untersuchungen einbezogen werden sollten, für die eine spezifische Antidot-Therapie existiert. Da die aufgrund der Analysenergebnisse sofort eingeleitete Therapie oft lebensrettend ist, ist es dringend erforderlich, daß der Arzt spätestens 1-2 Std. nach der Anforderung der Untersuchungen zumindest einen vorläufigen Befund erhält. Besonders wichtig ist auch, an Vergiftungen mit Präparaten zu denken (Paracetamol), deren Erkennen dadurch erschwert ist, daß der Patient längere Zeit asymptomatisch ist. Es gibt eine Reihe leicht durchzuführender Vorproben, mit deren Hilfe eine Einordnung in Substanzgruppen möglich ist. Parallel dazu sollte jedoch auch die Spezialanalytik mit aufwendigeren Methoden (HPLC, GC/MS) – so im eigenen Hause vorhanden – anlaufen. Gerade kleineren Krankenhäusern mit geringerer Ausstattung für toxikologische Untersuchungen empfahl der Referent, parallel zu den eigenen Tests, eine ausreichende Menge von Untersuchungsmaterial ohne Zeitverzögerung in ein Speziallabor zu senden.

Bei einem kleinen Imbiß wurde angeregt weiterdiskutiert, bevor Prof. Dr. Donald Uges (Apotheke, Academisch Ziekenhuis Groningen, NL) in seinem Vortrag „Organisation von TDM und toxikologischer Analytik im Nachbarland Niederlande“ das dortige System erklärte. In Klinischen Labors in den Niederlanden wird eine Unterteilung der Analyte in endogene Stoffe, die im Klinisch-Chemischen Labor bestimmt werden, und in exogene Stoffe vorgenommen, deren Untersuchung (TDM, Toxikologie) im Pharmazeutischen Labor erfolgt. Die Weiterbildung zum Krankenhaus-Apotheker erfolgt nach Abschluß des Pharmaziestudiums und beinhaltet auch praktische Arbeit auf klinischen Stationen. Nach Prof. Uges läßt sich das TDM in 5 Teile aufgliedern:

1. Indikation für die Analyse und Auswahl des Untersuchungsmaterials
2. Auswahl der analytischen Methoden, Analyse mit oder ohne Metabolite, Empfindlichkeit, Geschwindigkeit
3. Erforderliche pharmakokinetische Berechnungen
4. Untersuchung der Gründe bei Abweichungen zwischen erwarteten und gemessenen Medikamenten und deren Konzentrationen
5. Ausgabe von Therapie- und Dosierungsempfehlungen

Leider, so der Referent, seien die Analysenergebnisse nicht immer hilfreich für den Einsender. Dies kann u.a. folgende Gründe haben: Falsche Probe oder zu geringe Probenmenge; Interferenzen mit der Methode; Methode nicht empfindlich genug oder ungeeignet; unbekanntes Medikament; es wird nicht an das richtige Medikament gedacht; falsche Interpretation; die Ergebnisse kamen zu spät; Analyse zu schwierig oder es wurden dumme Fehler gemacht. Er führte Beispiele für „gefährliche“ analytische Befunde auf:

- a) Keine toxische Verbindung gefunden -> eine lebensrettende Behandlung wird eingestellt
- b) Ein „Geisterpeak“ wird als toxische Verbindung interpretiert -> Beginn einer gefährlichen Behandlung
- c) Ein Talspiegel wird als Peakspiegel interpretiert -> eine zu hohe Dosis wird noch weiter gesteigert

Jede Analyse muß bestimmten Kriterien genügen, d. h.: Schriftliche Anweisung, alle Schritte der Analyse müssen nachvollziehbar und die Methoden erprobt sein. Auch die Anforderungen der internen und externen Qualitätskontrolle müssen erfüllt sein. Die genannten Punkte bedeuten, daß die Analyse entsprechend der GLP (Gute Labor-Praxis) - Richtlinien durchgeführt wurde. Als Ausblick nannte Prof. Uges folgende Punkte: eine toxikologische Analyse muß durch einen 24-Stunden-Service innerhalb vernünftiger Zeit qualitativ und quantitativ durchgeführt werden können. Kooperation, Spezialisierung und Zentralisierung werden zunehmen, ebenso die Zahl der Tests auf Drogenmißbrauch. Schließlich gilt bei geringer werdenden Mitteln: es müssen weniger Bestimmungen, aber diese mit höherer Effizienz durchgeführt werden.

Es war eine gelungene Veranstaltung auf hohem wissenschaftlichem Niveau, von der die Teilnehmer viele Anregungen für die eigene Arbeit mit nach Hause nehmen konnten. Die BNLD wird auch weiterhin Fortbildungsveranstaltungen dieser Art in regelmäßigen Abständen durchführen. Da die Stärkung der interdisziplinären Zusammenarbeit eines der Ziele der BNLD ist, sind Interessenten unterschiedlicher Fachrichtungen gerne willkommen.

Dr. Clemens Kaiser, Pressereferent BNLD