

Kommentar zur

Qualitätskontrolle

**für Laboruntersuchungen
in der Arztpraxis**

**nach der Rili-BÄK 2008
(vom 23.11.2007)**

**Laborkommission der Kassenärztlichen Vereinigung
Sachsen-Anhalt
Dr. rer. nat. Friedrich Brune
Fachchemiker der Medizin**

Rili-BÄK Labor 2008 – Was ist neu oder anders?

1. Grundsätzliches

Die folgenden Ausführungen sollen für jeden, der labormedizinische Untersuchungen vornimmt, zum Verständnis des Originaltextes der Richtlinie Hilfestellung geben und eine Hilfe bei der Anwendung sein. Die einzelnen Punkte können weitgehend unabhängig voneinander gelesen werden. Das intensive Studium der neuen „Richtlinie zur Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungen“ kann dadurch nicht ersetzt werden! Diese Darlegungen richten sich in erster Linie an niedergelassene Kollegen, die in ihrer Praxis Laboruntersuchungen vornehmen oder von eigenem Personal vornehmen lassen. Eine Wertung der Rili-BÄK ist vom Verfasser dieses Textes nicht beabsichtigt.

Besonders Teil A muss durch den Anwender Punkt für Punkt abgearbeitet werden (z.B. A 6. Labormedizinische Untersuchungen, oder A 7. Qualitätsmanagementsystem). Daher wird im Folgenden nur bedingt darauf eingegangen und nicht der komplette Originaltext zitiert, sondern nur darauf verwiesen. Der Originaltext sollte daher stets parallel gelesen werden! Das Verstehen der neuen Richtlinie wird durch das Kennen der alten Richtlinie vom 24.08.2001 wesentlich erleichtert.

Wenn im Nachfolgenden von einer „Kontrollprobe“ geredet wird, dann ist darunter stets eine konfektionierte Probe zu verstehen. Im Beipackzettel („Sollwertblatt“) des Herstellers sind Zielwerte für einzelne Untersuchungen sowie „Vertrauensbereiche“ (zulässige Fehlergrenzen) angegeben. In diesen Vertrauensbereichen sollte das medizinische Laboratorium den Wert der Kontrolle wiederfinden. Kontrollproben können gebrauchsfertig (flüssig) oder lyophilisiert (gefriergetrocknet) sein. Sowohl auf der Verpackung der Kontrollprobe als auch auf jedem Fläschchen ist eine Produktionsnummer (Charge, Lot) aufgedruckt. Nur Kontrollproben gleicher Charge haben identische Zielwerte! Der Beipackzettel enthält ferner Angaben zur Methode der Untersuchung, dem Verfallsdatum der Kontrollprobe sowie detaillierte Angaben zur Rekonstitution der Kontrollprobe (z.B. durch Zugabe eines definierten Volumens destillierten/demineralisierten Wassers) und ihrer allgemeinen Behandlung (Lagerung nach dem Rekonstituieren, Lichtschutz, Lagertemperatur). Das Einhalten dieser Hinweise ist eine Voraussetzung für das Gelingen der Kontrollmessung und damit der gesamten Qualitätskontrolle. Nach dem Ablauf des Verfallsdatums dürfen Kontrollproben nicht mehr verwendet werden.

1.1. Einleitung

Nach dem Beschluss vom 23.11.2007 wurde die neue „Richtlinie zur Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungen“ der Bundesärztekammer im Deutschen Ärzteblatt (Heft 7, Jg. 105) am 15.02.2008 veröffentlicht. Sie richtet sich an jeden, der in der Heilkunde Laboruntersuchungen vornimmt. Anders als mit der alten Rili-BÄK werden nicht nur quantitative Laboruntersuchungen erfasst, sondern alle, auch qualitative, mikrobiologische usw.. Es besteht nun mit dem Teil A die Verpflichtung, für alle diese Laboruntersuchungen ein Qualitätsmanagementsystem auszuarbeiten.

1.2 Wie ist die Rili-BÄK aufgebaut?

Die Rili-BÄK unterteilt sich in einen allgemeinen Teil A und spezielle Teile B – G.

Teil A enthält grundlegende allgemeine Erklärungen und Forderungen und muss von jedem beachtet werden, der medizinische Laboruntersuchungen vornimmt oder vornehmen lässt.

Teil B enthält die speziellen Teile B 1 bis B 5 und untergliedert sich in die verschiedenen Untersuchungsarten quantitative- und qualitative Laboruntersuchungen, Direkter Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern, Ejakulatuntersuchungen und Leistungen der molekulargenetischen- und zytogentischen Diagnostik.

Die Teile C (Beirat), D (Fachgruppen) und E (Referenzinstitutionen) sind für das tägliche Anwenden der Richtlinie in der Praxis ohne Bedeutung. Teil F enthält Übergangsregelungen und im Teil G wird das Inkrafttreten zum 1. April 2008 festgelegt.

Was enthält Teil A?

Nach dem Festlegen des Geltungsbereichs (in der Heilkunde) und des Ziels der Richtlinie (nicht nur Sicherung der eigentlichen Laboruntersuchung, sondern auch der Prä- und der Postanalytik) werden wichtige Begriffe definiert. Die Struktur des medizinischen Labors ist zu dokumentieren, ebenso wie die Ressourcen (Personal, Leitung). Anforderungen an die Laborräume und an die Laborausrüstung werden ausführlich behandelt.

Kapitel A 6. befasst sich mit labormedizinischen Untersuchungen. Präanalytische Anforderungen (A 6.1) werden detailliert dargestellt; es sind alle Einflüsse zu erfassen und zu beachten, die in irgendeiner Weise Einfluss auf die Laboruntersuchung nehmen können. Im Kapitel A 6.2 „Verfahren für die Durchführung labormedizinischer Untersuchungen“ wird für jede Laboruntersuchung eine detaillierte „Verfahrensanweisung“ verlangt, Einzelpunkte s. Originaltext. Es sind nur validierte Untersuchungsverfahren einzusetzen und die Anweisungen der Hersteller (Labordiagnostika, Laborgeräte) zu befolgen. Die Postanalytik (A 6.3) schreibt die technische und medizinische Validation der Untersuchungsergebnisse und die Darstellung der „Berichte“ vor.

Kapitel A 7. behandelt das Qualitätsmanagementsystem (QM-System). Das QM-Handbuch ist wohl der schwierigste Teil der neuen Richtlinie und wird mit viel Arbeit für den Anwender verbunden sein. Hier ist das gesamte medizinische Labor detailgetreu zu beschreiben und alle Prozesse im Labor müssen nachvollziehbar niedergelegt sein. Es sei hier auf den Originaltext verwiesen. Ein besonderer Schwerpunkt ist dabei das Beschreiben der Prozesse. Dort müssen auch die o.g. Verfahrensanweisungen einfließen. Wenn das medizinische Laboratorium Teil einer Einrichtung ist, in welcher bereits ein QM-System existiert, dann kann das Labor dort eingebunden werden und man braucht kein eigenes QM-Handbuch zu erstellen (7.1.2). In den speziellen Fragen zum Teil A (s.u.) finden sich viele Hinweise aus der Sicht des Labors.

Was enthalten die Teile B1 bis B5?

B1 hat quantitative Laboruntersuchungen zum Inhalt. Hier werden die interne und externe Qualitätskontrolle ausführlich behandelt. Die interne Kontrolle quantitativer Untersuchungen hat in der neuen Richtlinie völlig neue Inhalte! Die zulässigen Fehlergrenzen sind in der Tabelle B1 a – c niedergelegt. Siehe auch „Spezielle Fragen zu Teil B1“. Dort findet man auch einige wichtige Hinweise aus der Sicht des Labors.

B2 beinhaltet die qualitativen Laboruntersuchungen. Dieser Richtlinienteil findet keine Anwendung auf qualitative Untersuchungen von Gewebe und auf Untersuchungen, für die Anforderungen an die interne und externe Qualitätssicherung in weiteren speziellen Teilen des Abschnitts B formuliert sind.

Werden unit use-Reagenzien und die entsprechenden Messsysteme für die patientennahe Sofortdiagnostik angewendet, erfolgt die interne Qualitätssicherung hinsichtlich der Art und Häufigkeit der Durchführung nach den Vorgaben des Herstellers, wenn eine Verfahrenskontrolle im Test integriert ist, welche die Ausgabe fehlerhafter Untersuchungsergebnisse anzeigt.

In die externe Qualitätssicherung sind die Differenzierung des Blutausstrichs, der Schwangerschaftsnachweis mittels Teststreifen und die mikroskopische Beurteilung des Urinsediments einbezogen.

B3 gilt für den Direkten Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern. Hinsichtlich Art und Häufigkeit der Durchführung der internen Qualitätssicherung sind die Vorgaben des Herstellers zu beachten.

Unabhängig davon ist die interne Qualitätssicherung hinsichtlich ihrer Häufigkeit für die in den Tabellen B 3-1 und B 3-1a aufgeführten Parameter bzw. für dort nicht aufgeführte Parameter ausreichend und regelmäßig entsprechend der medizinischen Notwendigkeit und der Untersuchungsfrequenz von Patientenproben, durchzuführen. Dies gilt als erfüllt, wenn in dem angewandten Analysesystem entsprechende Kontrollen integriert sind, welche die Richtigkeit des Ergebnisses sicherstellen. Die Untersuchungen in den Tabellen sind getrennt nach Art der Erreger oder der angewandten Methodik aufgeführt.

Außerdem ist die interne Qualitätssicherung nach Eingriffen in das Untersuchungsverfahren durchzuführen.

Alle in den Tabellen B 3-2 und B 3-2a aufgeführten Untersuchungen und Analyte unterliegen der externen Qualitätssicherung.

B4 beinhaltet für Ejakulatuntersuchungen ein Basisprogramm für die regelmäßige interne und externe Qualitätssicherung. Die Ejakulatuntersuchungen sind nach der Spermienkonzentration, -mortalität und -morphologie in Form von Doppelbestimmungen durchzuführen. Zur internen Qualitätssicherung wird die Berechnung des Mittelwertes aus den Ergebnissen der Doppelbestimmungen und eine Bewertung der Abweichung dieser Doppelwerte beschrieben. Pro Halbjahr ist die Teilnahme an einem Ringversuch vorgeschrieben. Das Zertifikat hat eine Gültigkeit von zwölf Monaten.

B5 gilt für die molekulargenetische- und zytogenetische Diagnostik. Die interne Qualitätssicherung ist für die in den Tabellen B 5-1 und B 5-2a aufgeführten Parameter bzw. für dort nicht aufgeführte Parameter ausreichend und regelmäßig entsprechend der medizinischen Notwendigkeit und der Untersuchungsfrequenz von Patientenproben, durchzuführen. Dies gilt als erfüllt, wenn in dem angewandten Analysesystem entsprechende Kontrollen integriert sind, welche die Richtigkeit des Ergebnisses sicherstellen.

Außerdem ist die interne Qualitätssicherung nach Eingriffen in das Untersuchungsverfahren durchzuführen.

Alle in der Tabelle B 5-1 in Spalte 7 dieses Teils gekennzeichneten Untersuchungen und die in Tabelle B 5-2b aufgeführten Prüfgrößen unterliegen der externen Qualitätssicherung. Für molekulargenetische Untersuchungen, die nicht in Tabelle B 5-1 Spalte 7 gelistet sind, ist die externe Qualitätssicherung durch die Teilnahme an einem Ringversuch, welcher die angewandte Methodik überprüft, zu belegen, sofern ein solcher Ringversuch angeboten wird. Satz 2 gilt als erfüllt, wenn die angewandte Methodik durch einen in Tab. B 5-1 aufgeführten Ringversuch erfasst und an diesem teilgenommen wird.

Für wen gilt die neue Rili-BÄK Labor?

Zum Umsetzen der neuen Rili-BÄK ist jeder verpflichtet, der in der Heilkunde Laboruntersuchungen vornimmt und als selbsterbrachte Leistung nach dem EBM abrechnet, bzw. nach der GOÄ, Kapitel M I – IV, liquidiert. Er muss ein QM-System nach Teil A ausarbeiten und die speziellen Teile B1 - B5 realisieren.

Wann ist die neue Rili-BÄK in Kraft getreten?

Die neue Richtlinie ist am 1. April 2008 in Kraft getreten.

Welche Übergangsregelungen gibt es?

- B1** - Das interne QM-System ist bis zum 31. März 2010 umzusetzen.
 - Bis zum 31. März 2010 kann bei der Qualitätskontrolle (intern und extern) nach der alten Richtlinie vom 24.08.2001 gearbeitet werden.
 - Ringversuche werden allerdings ab 01.01.2009 nach der neuen Richtlinie bewertet (Tabelle B1 a – c, Spalte 5).
- B2** Die Anforderungen sind spätestens bis zum 01.07.2013 zu erfüllen.
B3 Die Anforderungen sind spätestens bis zum 01.04.2015 zu erfüllen.
B4 Die Anforderungen sind spätestens bis zum 01.01.2013 zu erfüllen.
B5 Die Anforderungen sind spätestens bis zum 01.10.2013 zu erfüllen.

2. Spezielle Fragen zu Teil A: Grundlegende Anforderungen**2.1 Begriffsbestimmungen**

Teil A enthält 43 Begriffsdefinitionen. Damit gibt es verbindliche Festlegungen.

Wie lang ist ein Kontrollzyklus?

Ein Kontrollzyklus umfasst in der Regel 1 Kalendermonat, mindestens jedoch 15 Kontrollproben-einzelmessungen (im Nachfolgenden **KPEM** genannt). Hat man weniger als 15 KPEM in drei Monaten, dann gelten gesonderte Regelungen (s. B 2.1.6 der Rili-BÄK, Messgrößen mit geringen Analysenfrequenzen).

Was ist eine Messabweichung?

Das ist die Abweichung des Kontrollwertes vom „wahren“ Wert der Kontrollprobe, d.h. vom Zielwert x_0 der Kontrolle. Der Hersteller der Kontrollprobe weist den Zielwert auf dem Sollwertblatt aus. Der Hersteller der Kontrolle ist für den Zielwert verantwortlich. Das Wiederfinden des Zielwertes der Kontrolle wird wesentlich von der ordentlichen Behandlung der Kontrollprobe beeinflusst, siehe oben. Man achte darauf, dass auf dem Sollwertblatt für eine Untersuchung ggf. mehrere methodenspezifische Zielwerte angegeben sein können, die sich u.U. in den Zahlenwerten erheblich unterscheiden!

Die relative Messabweichung ergibt sich durch Division der Messabweichung durch den Zielwert.

Die gleiche Sorgfalt wie für die Kontrollproben gilt für die Kalibratoren der Untersuchungsmethode. Die Kontrollblätter mit Sollwertsangaben sind für spätere Nachprüfungen mindestens 5 Jahre aufzubewahren.

Was bedeutet der „quadratische Mittelwert der Messabweichung (Δ)“?

Das ist der zentrale Begriff für die Bewertung der Messabweichung am Ende eines Kontrollzyklus. Er errechnet sich aus den einzelnen Kontroll-Messwerten (x_i) und dem Zielwert der Kontrolle (x_0) nach:

$$\Delta = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - x_0)^2}$$

$x_i - x_0$ = Messabweichung des einzelnen Kontrollwertes
 (n = Anzahl der Kontrollprobeneinzelmesswerte)

Der Begriff ist unglücklich gewählt, denn nach dem Wurzelziehen ist der Wert kein „quadratischer“ mehr. Im englischen Schrifttum wird in diesem Zusammenhang „root mean square“ verwendet, d.h. „Wurzel aus dem gemittelten Quadrat“.

Der quadratische Mittelwert Δ ist für sich noch nicht aussagefähig. Erst die Beziehung zum Zielwert der Kontrollprobe ergibt den „relativen quadratischen Mittelwert“ (s. dort), der dann direkt mit dem „zulässigen relativen quadratischen Mittelwert“ verglichen werden kann, wie ihn die Tabelle B1 a – c, Spalte 3, vorgibt.

Wichtig ist die Tatsache, dass in die Berechnung von Δ nur die einzelnen Kontrollwerte und der Zielwert der Kontrolle eingehen. Das unterstreicht die Bedeutung des Zielwertes der Kontrolle und das Beachten aller Einflüsse, die die Zuverlässigkeit und Stabilität der Kontrollprobe beeinträchtigen und damit das Wiederfinden des Zielwertes beeinflussen könnten.

Was bedeutet „relativer quadratischer Mittelwert der Messabweichung (Δ_{rel})“?

Dies ist der eigentliche Wert zum Beurteilen der Abweichung von dem vorgegebenen Zielwert am Ende eines Kontrollzyklus. Er wird in % angegeben und errechnet sich aus dem quadratischen Mittelwert Δ und dem Zielwert x_0 nach:

$$\Delta_{rel} = \Delta * 100 / x_0 \quad [\%]$$

Die Vorgabe der zulässigen relativen Messabweichung des Einzelwertes **und** des relativen quadratischen Mittelwertes [%] findet man in der Tabelle B1 a – c in der Spalte 3. Um den erlaubten Wertebereich einer Kontrolle zu ermitteln, ist die zulässige relative Messabweichung (%-Wert Spalte 3) zum Zielwert sowohl zu addieren als auch zu subtrahieren.

<u>Beispiel:</u>	Zielwert Glucose einer Kontrollprobe:	5,60 mmol/l
	Vorgabe Tab. B1 a, Glucose, Spalte 3:	11,0 % (11 % von 5,6 = 0,62)
	Ergibt den zulässigen Kontrollbereich von:	4,98 bis 6,22 mmol/l (5,60 \pm 0,62)

Was ist eine Probenvorbereitung?

Eine Probenvorbereitung ist jede Veränderung des entnommenen Untersuchungsmaterials durch denjenigen, der die Probe entnimmt, oder durch den Untersucher. Dazu gehören z.B. eine Hämolyatbereitung (z.B. das Auffangen von Blut in einer Kapillare mit definiertem Volumen, das Einwerfen dieser gefüllten Kapillare in ein Gefäß mit einer Vorlagelösung, Verschließen des Gefäßes, Schütteln, eine vorgegebene Zeit abwarten; erst danach kann diese Probe weiter untersucht werden); analog dazu das Verdünnen in eine Vorlagelösung; das Zentrifugieren zum Gewinnen von Serum oder Plasma. Eine einfache Volumenabmessung (z.B. ein Gerät saugt ein definiertes Kapillarblut-Volumen an und startet dann den Messvorgang) ist keine Probenvorbereitung. Ebenso ist es keine Probenvorbereitung, wenn das Entnahmesystem vom Hersteller eingebrachte Zusätze enthält (z.B. Citrat, EDTA, Heparin).

Was sind „Unit-use-Reagenzien“?

Unit-use-Reagenzien sind solche Reagenzien, die für Einzelbestimmungen portioniert und mit einer Bestimmung verbraucht sind. Typische Beispiele sind so genannte „Kassetten-Systeme“ oder „intelligente“ Teststreifen, die oft elektrochemisch arbeiten.

Diese Rili-BÄK kennt nur die patientennahe Sofortdiagnostik mit Unit-use-Reagenzien und favorisiert Geräte, die elektronische/physikalische Standards anwenden und so oder durch eine andere integrierte Prüfung der Gerätefunktion verhindern, dass fehlerhafte Messergebnisse ausgegeben werden können.

Was bedeutet „patientennahe Sofortdiagnostik“?

Das sind labormedizinische Untersuchungen,

- die ohne Probenvorbereitung vorgenommen werden,
- die unmittelbar als Einzelprobenmessung durchgeführt werden, und deren Resultate
- zur unmittelbaren Ableitung therapeutischer Konsequenzen dienen.

Der dritte Punkt wird als wesentliches Kriterium hervorgehoben.

Der Begriff „POCT“ (point of care testing) wird in dieser Rili-BÄK nicht mehr verwendet.

Welche Bedeutung hat jetzt der Zielwert der Kontrolle?

Der zentrale Begriff der internen Qualitätskontrolle ist die (relative) Messabweichung. Dieser Wert wird aus den einzelnen Kontrollmesswerten u und dem Zielwert errechnet. Das heißt, jede einzelne Kontrollmessung wird mit dem Zielwert verglichen. Daher hat der Zielwert der Kontrollprobe eine eminente Bedeutung. Alle Einflüsse, die diesen Zielwert beeinträchtigen können, sind daher sorgfältigst zu beachten.

Was bedeutet „empirische Standardabweichung (s_{ep})“?

Die empirische Standardabweichung (Präzisionsabweichung) wird zur Ermittlung der laborinternen Fehlergrenze gebraucht. Sie errechnet sich aus den KPEM der Ermittlungsperiode (eine Kontrollperiode, mindestens 15 Tage, ein Kontrollwert pro Tag) nach:

$$s_{ep} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

wobei

n = Anzahl der Kontrollprobeneinzelmesswerte

x_i = Messwert der KPEM

\bar{x} = Mittelwert der Kontrollprobeneinzelmesswerte in der Ermittlungsperiode

(ep steht für Ermittlungsperiode)

Was bedeutet „empirische systematische Messabweichung (δ_{ep})“?

Die empirische systematische Messabweichung (Richtigkeitsabweichung) wird zur Ermittlung der laborinternen Fehlergrenze gebraucht. Sie errechnet sich aus den KPEM des Ermittlungszyklus (eine Kontrollperiode, mindestens 15 Tage, ein Kontrollwert pro Tag) nach:

$$\delta_{ep} = \bar{x} - x_0$$

wobei

\bar{x} = Mittelwert der Kontrollprobeneinzelmesswerte für die Ermittlungsperiode

x_0 = Zielwert der Kontrollprobe

2.2 Personal**Wer darf labormedizinische Untersuchungen durchführen?**

Nach A 5.2 der Rili-BÄK dürfen labormedizinische Untersuchungen nur von den hierfür nach den gesetzlichen Vorschriften qualifizierten Personen durchgeführt werden. Das sind nach dem MTA-Gesetz Medizinisch-Technische Laborassistenten/-innen. Ausgenommen davon sind „... einfache klinisch-chemische Analysen...“ (§9 MTA-G). Sicher sind dazu die Untersuchungen bei der patientennahen Sofortdiagnostik hinzuzurechnen. In der alten Rili-BÄK war dies ausdrücklich benannt.

3. Spezielle Fragen zum Teil B1: Quantitative Laboruntersuchungen

3.1 Allgemeines

Teil B1 enthält Mindestanforderungen zur internen und externen Qualitätssicherung quantitativer labormedizinischer Untersuchungen. **Alle** quantitativen Untersuchungen unterliegen der internen Qualitätskontrolle. Für alle in der Tabelle B1 a – c aufgeführten Untersuchungen besteht die Pflicht für eine externe Qualitätskontrolle (Ringversuche).

Gibt es Ausnahmen von der Pflicht zur Qualitätskontrolle?

Ja, nicht kontrollpflichtig sind:

- Kammerzählung korpuskulärer Bestandteile in Körperflüssigkeiten
- Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
- pH-Teststreifenuntersuchung

3.2 Interne Qualitätskontrolle

Was ist die „interne Qualitätskontrolle“ und für welche Untersuchungen trifft sie zu?

Die interne Qualitätskontrolle erfasst die analytische Messabweichung bei quantitativen Untersuchungen in der Laborroutine und erfolgt nach den Vorgaben der Rili-BÄK in Eigenverantwortung des Labors bzw. des Verantwortlichen. Dazu kauft das Labor die Kontrollproben, bereitet sie nach den Angaben des Herstellers vor und untersucht sie wie Patientenproben.

Alle quantitativen Untersuchungen, die das Labor vornimmt, unterliegen der internen Qualitätskontrolle (Ausnahmen s. oben). Wird die Untersuchung an mehreren Geräten im Labor vorgenommen, dann muss die interne Qualitätskontrolle unabhängig für jedes Gerät durchgeführt und ausgewertet werden. Die in der Tabelle B1 a – c aufgeführten Untersuchungen sind unabhängig voneinander nach Art des Untersuchungsmaterials zu kontrollieren (Plasma/Serum/Vollblut; Urin; Liquor cerebrospinalis).

Wo finde ich die zulässigen Fehlergrenzen, was enthält die Tabelle B1 noch?

Die zulässigen Fehlergrenzen für die interne Qualitätskontrolle finden wir in der Tabelle B1 in der Spalte 3. Diese %-Werte sind vom jeweiligen Zielwert der Kontrollprobe auszurechnen und dem Zielwert zuzufügen bzw. abzuziehen.

<u>Beispiel:</u>	Zielwert Albumin einer Kontrollprobe	27,2 g/l
	Vorgabe Tab. B1 a Albumin, Spalte 3:	12,5 %
		(12,5 % von 27,2 = 3,4)
	Ergibt zulässigen Wertebereich von	23,8 bis 30,6 g/l
		(27,2 ± 3,4 g/l)

Dieser Bereich gilt ebenso für die Beurteilung des Messwertes unmittelbar nach der KP EM (relative Abweichung des Einzelwertes) wie für die Auswertung des Kontrollzyklus (Abweichung des relativen quadratischen Mittelwertes). Man beachte, dass bei verschiedenen Analyten konzentrationsabhängige zulässige Fehlergrenzen definiert sind, beispielsweise beim Digoxin, pO₂, Thrombozyten und anderen!

Die in Spalte 4 angegebenen Gültigkeitsbereiche beziehen sich sowohl auf die interne Qualitätskontrolle (Spalte 3) wie auch auf die externe Qualitätskontrolle (Spalte 5). Hat eine Kontrollprobe Zielwerte außerhalb dieses Gültigkeitsbereiches (Spalte 4), sind laborinterne Fehlergrenzen zu ermitteln. Bei Kontrollproben mit Zielwerten unterhalb des Gültigkeitsbereiches kann aber auch mit den Angaben des Herstellers der Kontrollprobe gearbeitet werden. Spalte 4 enthält in vielen Fällen sowohl SI- als auch konventionelle Konzentrations- bzw. Aktivitätsangaben. Die in Spalte 5 aufgezeigten zulässigen Abweichungen werden nur bei exter-

nen Qualitätskontrollen (Ringversuche) angewendet. Darauf bezieht sich auch Spalte 6, wobei SW für „methodenspezifischen Sollwert“ steht und RMW für „Referenzmethodenwert“.

Abb.: Auszug aus der Tabelle B1 der Rili-BÄK Labor 2008

TABELLE B 1 a

Analyte in Plasma/Serum /Vollblut

1 lfd.	2 Analyt	3 Zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des rela- tiven quadratischen Mittelwertes	4 Gültigkeitsbereich der Spalten 3 und 5			5 Zulässige rela- tive Abweichung beim Ringversuch	6 Zielwertart beim Ringversuch
			von	bis	Einheit		
1	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	10,5 %	20	120	s	18,0 %	SW
2	Alanin-Aminotransferase (ALT bzw. GPT) EC 2.6.1.2	11,5 %	20 0,33	300 5,0	U/l µkat/l	21,0 %	RMW
3	Albumin	12,5 %	20	70	g/l	20,0 %	SW
4	Alkalische Phosphatase (AP) EC 3.1.3.1	13,0 %	20 0,33	600 10	U/l µkat/l	21,0 %	SW

Wie oft muss eine „Kontrollprobeneinzelmessung“ (KPEM) vorgenommen werden (B1: 2.1.1)?

Wenn Patientenproben untersucht werden, muss an diesem Tag eine KPEM bei der internen Qualitätskontrolle vorgenommen werden:

1. Mit dem Start des Messverfahrens
2. Mindestens zweimal innerhalb 24 Stunden, mindestens jedoch nach 16 Stunden
3. Nach jedem Eingriff in das Messsystem, das sind:
 - Neustart nach völligem Abschalten des Gerätes
 - Kalibration durch den Anwender
 - Durchführung von Reparatur oder Wartung
 - Reagenzchargenwechsel

Welche Anforderungen werden an die Kontrollprobe gestellt?

Die Kontrollprobe soll den untersuchten Patientenproben so ähnlich wie möglich sein. Wenn die Patientenprobe Eiweiß enthält (Serum, Plasma, Vollblut), dann soll man für die Kontrolle keine wässrige Lösung verwenden.

Kalibrier- und Kontrollmaterial dürfen im selben Messverfahren nicht identisch sein.

Müssen Kontrollen in unterschiedlichen Konzentrationsbereichen verwendet werden?

Ja, es sind bei der internen Qualitätskontrolle alternierend Kontrollproben mit Zielwerten in mindestens zwei unterschiedlichen Konzentrationsbereichen im Wechsel einzusetzen. Das gilt auch für die patientennahe Sofortdiagnostik!

Wie ist das Resultat der Kontrollprobeneinzelmessung (KPEM) sofort zu bewerten (B1: 2.1.2)?

Unmittelbar nach der KPEM ist das Messergebnis anhand der Vorgaben der Spalte 3 in der Tabelle B1 a – c zu beurteilen. Der gültige Bereich ist der Zielwert \pm zulässige relative Abweichung.

Gleiches gilt für laborinterne Fehlergrenzen bzw. für den Gültigkeitsbereich des Herstellers der Kontrollprobe.

Was passiert, wenn der Wert der KPEM größer als die zulässige relative Abweichung ist?

Dann ist das Messverfahren für die weitere Messung von Patientenproben gesperrt. Die Ursache ist zu suchen und zu beseitigen. Durch erneutes Messen einer Kontrolle ist die Funk-

tionssicherheit des Messverfahrens nachzuweisen und dann wieder freizugeben. Der ganze Vorgang ist zu protokollieren.

Allerdings kann die „verantwortliche Person“ entscheiden, ob das Untersuchungsverfahren wieder freigegeben werden kann und ob noch weitere Maßnahmen getroffen werden müssen.

Wie muss die KPEM dokumentiert werden (B1: 2.1.7)?

Unter B1 2.1.7 werden die Anforderungen an die Dokumentation dargestellt. Für jeden Analyten, für jeden Messplatz, für jede Art des Probenmaterials ist ein gesondertes Protokoll anzufertigen. Das Protokoll muss enthalten:

- Bezeichnung des medizinischen Laboratoriums
- Bezeichnung des Messplatzes
- Datum und Uhrzeit der Messung
- Analyt, Probenmaterial, Einheit
- Messmethode
- Kontrollprobenmesswert
- Zielwert der Kontrollprobe
- relative oder absolute Abweichung vom Zielwert und die Bewertung gemäß Tabelle B1 a – c, Spalte 3, bzw. der laborinternen Fehlergrenze bzw. des Gültigkeitsbereiches des Herstellers
- Freigabe- oder Sperrvermerk
- Ergriffene Korrekturmaßnahmen
- Hersteller, Bezeichnung und Chargennummer der Kontrollprobe
- Name/Namenszeichen oder Unterschrift des Untersuchers

Sinnvoll wäre ferner das Anführen der zulässigen relativen Abweichung gemäß Tabelle B1 a – c, Spalte 3, bzw. der relativen oder absoluten laborinternen Fehlergrenze bzw. des Gültigkeitsbereichs des Kontrollprobenherstellers. Schließlich wäre auch ein Kontrollvermerk des Verantwortlichen am Schluss des Kontrollzyklus sinnvoll.

Als Dokument ist das Protokoll mindestens 5 Jahre aufzubewahren und bei Kontrollen vorzuweisen.

Wie muss die Auswertung am Ende des Kontrollzyklus erfolgen (B1: 2.1.3)?

Unverzüglich nach Beendigung des Kontrollzyklus ist aus den einzelnen Messwerten der relative quadratische Mittelwert zu berechnen und an Hand der Tabelle B1 a – c, Spalte 3, zu bewerten. Es sind alle Kontrollmessungen in die Auswertung einzubeziehen, die zur Freigabe von Patienten-proben geführt haben.

Überschreitet der relative quadratische Mittelwert die Vorgabe, dann ist das Messverfahren für das weitere Messen von Patientenproben gesperrt. Die Ursache ist zu suchen und zu beseitigen. Erst danach ist durch einen geeigneten Nachweis der Funktionsfähigkeit (KPEM) das Messverfahren wieder freizugeben. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

Überschreitet der relative quadratische Mittelwert in darauf folgenden Kontrollzyklus erneut die Vorgabe nach Tabelle B1 a – c, Spalte 3, und wurden Ursachen, die der Anwender zu vertreten hat, ausgeschlossen, dann ist die zuständige Bundesbehörde zu informieren!

Für Analyte, die nicht in der Tabelle B1 stehen, gilt analog die laborinterne Fehlergrenze bzw. der angegebene Fehlerbereich des Herstellers der Kontrollprobe.

Wie soll die graphische Darstellung der Kontrollmessungen aussehen?

Unter B1 2.1.7 (3) wird aufgeführt: „Zusätzlich sollen die Kontrollprobenmesswerte grafisch dargestellt werden.“ Die Rili-BÄK macht keine weiteren Angaben.

Die grafische Darstellung sollte jedoch mindestens enthalten:

- Verlauf der Messwerte der Kontrollprobe
- Zielwert der Kontrollprobe
- Untere zulässige relative Abweichung
- Obere zulässige relative Abweichung

Bei der Ermittlung der laborinternen Fehlergrenze wäre ggf. anstelle der oberen und unteren zulässigen relativen Abweichung einzutragen:

- Obere Bereichsgrenze des Herstellers der Kontrollprobe
- Untere Bereichsgrenze des Herstellers der Kontrollprobe

Müssen Präzision und Richtigkeit wie bisher für jeden Kontrollzyklus bewertet werden?

Nein, Präzision (Standardabweichung) und Richtigkeit (systematische Messabweichung) braucht man nur noch zum (einmaligen) Bestimmen der laborinternen Fehlergrenze.

Was ist eine laborinterne Fehlergrenze?

Gemäß der Festlegung in der Rili-BÄK müssen alle quantitativen Laboruntersuchungen intern kontrolliert werden (Ausnahme s.o.). Da es aber für Parameter, die nicht in der Tabelle B1 stehen, zunächst keine Fehlergrenzen nach Spalte 3 gibt, muss man diese Fehlergrenzen selber bestimmen. Das ist dann die laborinterne Fehlergrenze (korrekter Begriff: „laboratoriumsinterne Fehlergrenze“). Sie dient analog zur Spalte 3 als „zulässige Abweichung des Einzelwertes“ und auch für den „relativen quadratischen Mittelwert“. Für den Zeitraum der Ermittlung der laborinternen Fehlergrenze gilt der Gültigkeitsbereich des Kontrollproben-Herstellers.

Wann muss eine laborinterne Fehlergrenze berechnet werden?

Nur bei quantitativen Laboruntersuchungen, die **n i c h t** in der Tabelle B1 a – c aufgeführt sind, wird eine laborinterne Fehlergrenze benötigt.

Aber auch bei Kontrollmaterialien, deren Zielwert außerhalb der in Spalte 4 genannten Gültigkeitsbereiche liegt, ist eine laborinterne Fehlergrenze erforderlich. Die relative laborinterne Fehlergrenze (s. unten) ist nach ihrer Ermittlung für die jeweilige Untersuchung analog zu den Vorgaben der Tabelle B1 a – c, Spalte 3, als zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes anzuwenden.

Wie wird eine laborinterne Fehlergrenze ermittelt (B1: 2.1.4)?

Dazu wird während eines Kontrollzyklus täglich eine KPEM der Untersuchung herangezogen, mindestens jedoch 15. Aus diesen Kontrollwerten werden dann die empirische Standardabweichung und die systematische Messabweichung berechnet (s. dort). Aus diesen Ergebnissen ermittelt man dann die maximale laborinterne Fehlergrenze Δ_{\max} nach folgender Formel:

$$\Delta_{\max} = \sqrt{k^2 \cdot s_{ep}^2 + \bar{\delta}_{ep}^2}$$

k = Erweiterungsfaktor = 3 (vergl. „3-fache Standardabweichung“)

s_{ep} = empirische Standardabweichung (s. oben)

$\bar{\delta}_{ep}$ = empirische systematische Messabweichung (s. oben)

Die laborinterne Fehlergrenze dieser Kontrollprobe ergibt sich aus dem Zielwert zuzüglich und abzüglich Δ_{\max} .

Um die laborinterne Fehlergrenze dieser Untersuchung auf weitere Kontrollproben anwenden zu können, ist aus Δ_{\max} und dem Zielwert der Kontrollprobe x_0 noch die **relative laborinterne Fehlergrenze** zu errechnen. Sie wird als %-Wert angegeben:

$$\Delta_{\text{rel}} = \Delta_{\max} * 100 / x_0 \quad [\%]$$

Dieser Wert ist analog zu den Angaben in Spalte 3 der Tabelle B1 anzuwenden. Die relative laborinterne Fehlergrenze ermöglicht das Verwenden der einmal ermittelten laborinternen Fehlergrenze auch für andere Chargen der Kontrollprobe mit anderen Zielwerten.

Die so gewonnene laborinterne Fehlergrenze darf dem Betrag nach nicht größer sein als die Herstellerangabe und kann bei Bedarf neu ermittelt werden.

Für Kontrollproben mit einer Chargenlaufzeit von weniger als 12 Wochen ist keine laborinterne Fehlergrenze erforderlich. Hier gelten die Bereiche des Herstellers der Kontrollprobe.

3.3 Patientennahe Sofortdiagnostik mit Unit-use-Reagenzien (B1: 2.1.5)

Diese Rili-BÄK kennt nur die patientennahe Sofortdiagnostik mit Unit-use-Reagenzien. Die Geräte sind nach den Herstellerangaben zur Qualitätskontrolle zu prüfen.

Teil B1: Wie sind Geräte mit Unit-use-Reagenzien bei der patientennahen Sofortdiagnostik zu kontrollieren?

Nur wenn die Geräte zur patientennahen Sofortdiagnostik „benutzungstäglich“ (d.h., wenn Patientenproben gemessen werden sollen) elektronische oder physikalische Standards anwenden und so oder durch eine andere integrierte Prüfung der Gerätefunktion verhindert wird, dass fehlerhafte Messergebnisse ausgegeben werden können, ist einmal pro Woche eine Kontrollmessung vorzunehmen und zu dokumentieren (wenn in dieser Woche Patientenproben gemessen werden).

Bei Geräten, die keine elektronischen oder physikalischen Standards anwenden, und bei denen keine andere integrierte Prüfung der Gerätefunktion verhindert, dass fehlerhafte Messergebnisse ausgegeben werden können, muss folgendermaßen kontrolliert werden:

An Tagen, an denen Patientenproben untersucht werden, mindestens zweimal innerhalb 24 Stunden, mindestens jedoch nach 16 Stunden;

Auch bei der patientennahen Sofortdiagnostik ist nach jedem Eingriff in das Messsystem zu kontrollieren, das ist nach:

- a) Kalibration durch den Anwender
- b) Durchführung von Reparatur oder Wartung
- c) Reagenzchargenwechsel

Es sind alternierend Kontrollen in unterschiedlichen Konzentrationen einzusetzen, die in ihrer Zusammensetzung der untersuchten Patientenprobe so ähnlich wie möglich sein sollen, s.o.

Teil B1: Wie sind die Kontrollmessungen bei der patientennahen Sofortdiagnostik auszuwerten?

Auch für die patientennahe Sofortdiagnostik gelten die Vorgaben der Tabelle B1 a – c Spalte 3. Für Parameter, die dort nicht aufgeführt sind, gelten die Herstellerangaben für die Kontrollprobe. Laborinterne Fehlergrenzen müssen in diesen Fällen nicht ermittelt werden.

Die Beurteilung des Resultates der KPEM erfolgt an Hand dieser vorgegebenen Grenzen.

Alle Kontrollwerte sind wie oben angegeben zu dokumentieren und zu bewerten. Am Ende des Kontrollzyklus braucht der quadratische Mittelwert **nicht** berechnet und ausgewertet zu werden. Eine grafische Darstellung ist ebenfalls **nicht** erforderlich.

Teil B1: Was muss ich machen, wenn mein POCT-Gerät nicht mit Unit-use-Reagenzien arbeitet?

In diesem Falle ist die komplette Qualitätskontrolle (intern und extern) zu absolvieren.

Teil B1: Gibt es für die patientennahe Sofortdiagnostik eigene Fehlergrenzen?

Nein, es gibt keine eigenen Fehlergrenzen für diese Untersuchungen.

So gibt es z.B. auch keine eigenen Fehlergrenzen für das Bestimmen von Glucose und anderen Parametern im Kapillarblut („Vollblut“) mehr. Tabelle B1 a enthält Untersuchungen im Plasma, Serum **und** Vollblut. Die zulässige Abweichung bei Glucose beträgt nur noch 11 % für alle Untersuchungsmethoden im Plasma, Serum und Vollblut.

3.4 Externe Qualitätskontrolle Teil B1

Die Teilnahme an einem Ringversuch pro Quartal ist Pflicht für jede Messgröße, die in der Tabelle B1 a – c aufgeführt ist, wenn das Labor diese Untersuchung bereithält.

Das Labor erhält (d.h. muss kaufen) von einer **Referenzinstitution** (s.u.) Kontrollproben und hat diese unter Routinebedingungen zu untersuchen. Entscheidend für das Resultat ist das Beachten der Hinweise der Referenzinstitution zur Behandlung der Kontrollprobe, zu seiner Rekonstitution und Haltbarkeit.

Selbstredend darf das Labor die Ringversuchsproben nicht an einen Dritten (Laborarzt, Laborgemeinschaft) zur Untersuchung geben.

K e i n e Ringversuchspflicht besteht für Untersuchungen aus dem Teil B1 mit **Unit-use-Reagenzien** bei der patientennahen Sofortdiagnostik:

- a) in Praxen niedergelassener Ärzte sowie bei medizinischen Diensten ohne Zentrallabor,
- b) in Krankenhäusern, wenn das Zentrallabor die Verantwortung für die Durchführung der internen Qualitätssicherung trägt und diese Untersuchung auch selbst bestimmt.

Für die Auswertung der Ringversuche gelten die zulässigen relativen Abweichungen, die in der Tabelle B1 a – c, **Spalte 5**, aufgeführt sind.

Beim Bestehen des Ringversuches erhält das Labor ein Zertifikat, das eine Gültigkeit von 6 Monaten hat. Es ist mindestens 5 Jahre aufzubewahren und bei Kontrollen vorzuweisen.

Das Zertifikat ist für den niedergelassenen Arzt die Grundlage für die Abrechnung der Untersuchung bei der Kassenärztlichen Vereinigung. Eine Kopie des Zertifikates ist daher unaufgefordert der Kassenärztlichen Vereinigung zuzuleiten.

Derzeitige Referenzinstitutionen (BÄK, Stand April 2012):

1. Referenzinstitut für Bioanalytik Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)
Friesdorfer Straße 153 Tel. 0228/926895-0
53175 Bonn Fax 0228/926895-29
E-Mail: info@dgkl-rfb.de
www.dgkl-rfb.de
2. Institut für Standardisierung u. Dokumentation im medizinischen Laboratorium e.V. (INSTAND e.V.)
Ubierstr. 20 Tel. 0211/1592130
40223 Düsseldorf Fax 0211/15921330
E-Mail: instand@instand-ev.de
www.instandev.de
3. QuaDeGA GmbH
Qualitätskontrolle der Deutschen Gesellschaft für Andrologie
cc: Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstraße 11 Tel. 0251/835-6445 oder -2047
48149 Münster Fax 0251/8354800
E-Mail: info@quadega.uni-muenster.de

Literatur:

„Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“

B1: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 105, Heft 7, 15.02.2008, S. A 341 – A 355

B4: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 108, Heft 1-2, 10.01.2011, S. C 43 – C 46

B2: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 108, Heft 30, 29.07.2011, S. A 1647 – A 1651

B5: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 108, Heft 43, 28.10.2011, S. A 2298 – A 2304

B3: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 110, Heft 12, 22.03.2013, S. A 575 – A 582

Auf der Internetseite der Bundesärztekammer: www.bundesaerztekammer.de > Richtlinien, Leitlinien, Empfehlungen Richtlinien Labor – gültig ab 01.04.2008

Anlage:

Muster-Dokumentation patientennahe Sofortdiagnostik mit Unit-use-Reagenzien

