

Empfehlung des Arbeitskreises Klinische Toxikologie der GTFCh zur Verwendung einheitlicher Maßeinheiten bei Übermittlung von Ergebnissen im Rahmen der Klinischen Toxikologie

H. Andresen und H.H. Maurer unter Mitarbeit des Arbeitskreises Klinische Toxikologie der GTFCh

Verabschiedet vom Arbeitskreis Klinische Toxikologie am 06. 09. 2008

Genehmigt vom Vorstand der GTFCh am 16. 12. 2008

Die Untersuchungen im Rahmen der Klinischen Toxikologie unterliegen einigen Besonderheiten. So müssen die Analysen zu jeder Tages- und Nachtzeit und innerhalb kürzester Zeit erfolgen können. Bei den nachzuweisenden Substanzen handelt es sich unter Umständen um seltene Analyten oder sogar um sog. „Exoten“. Eine weitere Besonderheit liegt darin, dass die Ergebnisse in der Regel in den meisten Labors zunächst nur telefonisch übermittelt werden. Häufig geschieht dies in Verbindung mit einer Beratung bezüglich der Interpretation und möglicher Therapieoptionen. Diese Untersuchungen werden nicht nur festgelegten Auftraggebern angeboten, sondern stehen meist allen Kliniken im Einzugsbereich zur Verfügung.

Diese Rahmenbedingungen führen unter Umständen dazu, dass die Ergebnisse solcher Untersuchungen den Kliniken in unterschiedlichen Maßeinheiten übermittelt werden. Eine Gefahr besteht auch darin, dass die telefonisch in Empfang genommenen Ergebnisse seitens der Klinik fehlerhaft (ohne oder mit "hauseigenen" Maßeinheiten) dokumentiert werden. Werden diese Ergebnisse dann zwecks Interpretationshilfe oder klinischer Beratung an Dritte (GIZ, ärztliche Kollegen) weiter gegeben, so kann es hier möglicherweise zu gravierenden Fehleinschätzungen aufgrund einer nicht korrekten Einheit kommen. Wie viele dieser Fälle in Deutschland jährlich auftreten, ist bisher nicht ermittelt worden. Allerdings erleben klinisch tätige Toxikologen und vor allem Mitarbeiter der Giftinformationszentren häufiger solche Vorkommnisse. In Großbritannien wurde nach Bekannt werden zweier Todesfälle aufgrund falscher Einheiten ein Symposium veranstaltet mit dem Ziel der Vereinheitlichung der Maßeinheiten in der Klinischen Toxikologie (1).

Als besonders problematisch ist anzusehen, dass gerade in der Notfallanalytik - anders als bei Analysen mit forensischem Hintergrund - sehr schnell Entscheidungen getroffen werden müssen und Übertragungsfehler zu therapeutischen Konsequenzen führen können.

Der Arbeitskreis „Klinische Toxikologie“ der GTFCh hielt es im Sinne der Patientensicherheit für notwendig, dieses Problem zu diskutieren und eine Empfehlung für Labors, die in Deutschland im Bereich der Klinischen Toxikologie tätig sind, auszusprechen.

Derzeit werden klinisch-toxikologisch relevante Ergebnisse Deutschland-weit nicht einheitlich angegeben. Die verwendete Maßeinheit hängt unter anderem ab von dem durchführenden Labor, dem zu bestimmenden Analyten, dem untersuchten Material und teilweise auch dem jeweiligen Auftraggeber.

In einer ersten Zusammenschau stellte sich heraus, dass innerhalb der Labore des Arbeitskreises selbst unterschiedliche Einheiten verwendet werden. Einige wenige Labore verwenden konsequent nur eine Maßeinheit ($\mu\text{g/mL}$ oder mg/L), in vielen Labors ist derzeit die Verwendung von zwei bis drei verschiedenen Einheiten nebeneinander üblich.

Wünschenswert wäre eine einheitliche Dimension für alle toxikologischen Ergebnisse.

Um zu ermitteln, welche Einheit zu empfehlen wäre, wurde zunächst überprüft, ob es bereits national oder international Vorschläge oder Richtlinien gibt, an denen sich orientiert werden kann.

Das 2006 stattfindende „Meeting to discuss the mixture of units currently used in clinical toxicology practice“ ergab für Großbritannien einen ersten Konsensus bezüglich der Angabe von Masseneinheiten statt der Verwendung molarer Angaben (entsprechend der Guidelines (Association for Clinical Biochemistry (ACB) (2) / National Poisons Information (NPIS) (3)), die seit 2002 Masseneinheiten empfehlen). Ausnahmen bleiben hier Thyroxin, Methotrexat, Lithium und Eisen, bei denen die Angabe in molaren Einheiten weltweit verbreitet sei. Als Bezugsvolumen wurde der Liter festgelegt, mit den Ausnahmen des Ethanol (mg/dL) und des Bleis mg/dL (1).

In Deutschland besteht darüber hinaus die Pflicht, in klinisch-chemischen Laboratorien die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) einzuhalten. Mit der neuen Änderung (4) gilt diese Richtlinie für die Untersuchungen für lebende Patienten generell, auch wenn diese nicht in einem klinisch-chemischen Labor durchgeführt werden, wie z.B. in der Rechtsmedizin. Eine Übergangsfrist besteht bis zum 31.03.2010.

In dieser Richtlinie werden für einige Analyten Einheiten vorgegeben. So wird zum Beispiel festgelegt, ob die Analytkonzentration als Massenverhältnis, Stoffmengenkonzentration oder Massenkonzentration angegeben werden muss, oder ob beide letzteren Möglichkeiten parallel bestehen.

In der RiLiBÄK wird jedoch keine einheitliche Bezugsgröße für das Volumen vorgeschrieben. So ist es dem jeweiligen Labor bei vielen Analyten freigestellt, ob es dL oder L verwendet. Die Bezugsgröße mL wird in der Regel nicht verwendet. Des Weiteren gibt es bei vielen Analyten keine festen Vorgaben bezüglich der Dimension g/mg/µg/ng.

Für Labors, die dieselben Parameter sowohl für das Therapeutische Drug Monitoring (TDM), als auch für toxikologische Untersuchungen anbieten, ist es häufig weder technisch machbar (Laborsoftware), noch sinnvoll, je nach vorliegender Fragestellung unterschiedliche Maßeinheiten für denselben Analyten zu übermitteln. Allerdings sollen die wenigen für die Klinische Toxikologie möglicherweise relevanten Substanzen, die in der Tabelle der RiLiBÄK aufgeführt sind (Digoxin, Digitoxin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Theophyllin, Valproinsäure) – abgesehen von den Digitalisglycosiden – alle einheitlich in mg/L angegeben werden.

In Österreich und der Schweiz existieren ebenfalls zum Teil abweichende Vorgaben bezüglich zu verwendender Einheiten für bestimmte Analyten.

Ein weiterer Punkt, der in die Überlegungen mit aufgenommen wurde, war die Frage, welche Einheiten in den „Standardwerken“ der (Klinischen) Toxikologie verwendet werden. Eine Orientierung an diesen Vorgaben hat vor allem anderen den Vorteil, dass Umrechnungen zur Einstufung der nachgewiesenen Konzentrationen nicht nötig sind und somit eine weitere Fehlerquelle (auch seitens des Labors!) ausgeschlossen wird.

Als die aus Sicht des Arbeitskreises unverzichtbaren Quellen wurden die Einheiten aus Schulz und Schmoldt (5): µg/mL, Baselt (6): mg/L und µg/L, Clarke's (7): ebenfalls mg/L und µg/L und der TIAFT Liste (8): mg/L betrachtet.

In den darüber hinaus hilfreichen Fachinformationen der Arzneimittelhersteller werden alle erdenklichen Einheiten verwendet. Als Dimension bietet sich somit µg/mL oder mg/L am ehesten an, da ein Großteil der Standardwerke (einheitlich) dieses Größenverhältnis verwendet.

So wären keine Umrechnungen nötig, wodurch Zeit gespart und Fehlerquellen reduziert werden könnten.

Als weitere wichtige Entscheidung musste festgelegt werden, ob als Bezugsgröße Liter oder Milliliter verwendet werden soll. Die RiLiBÄK gibt hier (s.o.) keine Vorgaben, empfiehlt jedoch, sich an SI-Einheiten zu orientieren. In der Schweiz wird ebenfalls empfohlen, SI-Einheiten zu verwenden. Die SI-Einheit für das Volumen ist Liter. Zwei Drittel der Arbeitskreismitglieder verwendeten zum Zeitpunkt der Diskussion bereits die Einheit Liter, ein Drittel gab zu diesem Zeitpunkt die Dimension in Milliliter an.

Die Festlegung auf das Volumen Liter zog somit die Entscheidung der Einheit mg/L nach sich.

Die Empfehlung des Arbeitskreises lautet somit, Ergebnisse der Analysen, die im Rahmen der Klinischen Toxikologie erhoben werden, bevorzugt in der Einheit mg/L zu übermitteln.

Mit triftigem Grund darf von dieser Empfehlung abgewichen werden, wenn z.B. die Laborsoftware dies nicht erlaubt, der Auftraggeber eine andere Dimension wünscht (z.B. TDM-Bestimmungen für Neuroleptika und Psychopharmaka (9)), außerhalb Deutschlands andere nationale Vorgaben bestehen oder z.B. befürchtet werden muss, dass bei sehr niedrigen Konzentrationen (z.B. hochpotente Opioide / Neuroleptika, Digitalisglycoside) durch zu viele Stellen hinter dem Komma es zu Fehlinterpretationen kommen könnte. In Publikationen soll zukünftig nur noch die Konzentrationsangabe mg/L verwendet werden.

Zu betonen ist, dass diese Empfehlung nur für die Klinische Toxikologie aufgrund der oben dargelegten Besonderheiten ausgesprochen wird. Gerade im Rahmen der Befunderstellung der Forensischen Toxikologie kann die Auswahl anderer Einheiten sinnvoll / gewünscht sein (z.B. THC-Konzentrationsangaben in ng/mL).

Generell wird empfohlen, wenn möglich die Einheit Liter mit einem Großbuchstaben abzukürzen, damit keine Lesefehler durch Verwechslung von l mit 1 bei einigen Schrifttypen auftreten.

Empfohlen wird außerdem, in der Notfallanalytik nach der unbedingt erforderlichen telefonischen Übermittlung der Ergebnisse diese zusätzlich schriftlich (unter Angabe des therapeutischen Bereiches in derselben Einheit) per Fax oder – falls vorhanden – per krankenhausinterner Software zu übermitteln, damit zeitnah ein Übermittlungsfehler seitens der Klinik entdeckt werden kann.

Literatur

1. Watson, I. und Barth, J. Consensus Meeting on Units for Reporting Drug Concentrations (2006) ABC News Issue 522
2. Association for Clinical Biochemistry (ACB) <http://www.acb.org.uk/site/guidelines.asp>
3. National Poisons Information (NPIS) <http://www.npis.org>
4. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) Deutsches Ärzteblatt, Jg. 105, Heft 7, 15. Februar 2008
5. Schulz, M. und Schmoltdt, A. (2003) Therapeutic and toxic concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. Pharmazie 58: 447-474
6. Baselt, RC. (2004) Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 7th Ed. Biomedical Publications, Foster City, California
7. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons (2004) 3rd Ed. Pharmaceutical Press, London, Chicago
8. "TIAFT reference blood level list of therapeutic and toxic substances" September 2004 (e-Resources im GTFCh-Intranet)
9. Konsensus-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) (2005) Psychopharmakotherapie; 12:166-82