

PRÄANALYTIK und GERINNUNG

„Einfach zum Nachdenken...“

Michael Halbmayer

Laborfehler

Table 1. Laboratory mistakes in stat testing.

Department	Samples	Tests ^a	Mistakes	Frequency, % (95% CI)
	No.	No.	No.	
Intensive care	1 115	14 646	58	0.39 (0.294–0.493)
Surgery	1 785	7 704	32	0.42 (0.322–0.523)
Medicine	1 895	8 803	54	0.61 ^b (0.507–0.706)
Nephrology	1 660	9 337	45	0.48 (0.379–0.582)
Total	6 455	40 490	189	0.47 (0.369–0.572)

^a The number of tests is greater than the number of samples because more than one test was performed on a sample.

^b Statistically different ($P < 0.05$) from that for surgery and intensive care departments.

Laborfehler

Table 2. Laboratory mistakes in stat testing.

Department	Types of mistakes					
	Preanalytical		Analytical		Postanalytical	
	No.	%	No.	%	No.	%
Intensive care	39	67	6	10	13	23
Surgery	26	81	5	16	1	3
Medicine	33	61	9	17	12	22
Nephrology	31	69	5	11	9	20
Total	129	68.2	25	13.3	35	18.5

Plebani et al. Clin Chem 1997; 43

Table 3. Laboratory mistakes in stat testing.

Defects detection steps	Defects found	
	No.	Frequency, %
<i>Preanalytical</i>		
Wrong name of patient given	5	2.6
Erroneous specification of hospital unit	36	19.0
Physician's order missed	34	18.1
Order misinterpreted	6	3.2
Inappropriate container used	5	2.6
Specimen collection incorrect	4	2.1
Specimen collected from infusion route	39	20.6
Subtotal	129	68.2
<i>Analytical</i>		
Isolated malfunctioning of instrument	5	2.6
Lack of specificity of the method	4	2.1
Unacceptable performance	16	8.5
Subtotal	25	13.3
<i>Postanalytical</i>		
Correction of erroneous finding overlooked	9	4.8
Keyboard entry error	5	2.6
Turnaround time exceeded	6	3.2
Physician not notified of problem	15	7.9
Subtotal	35	18.5

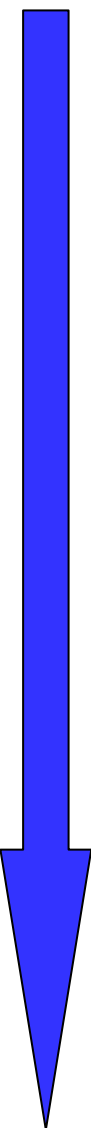
Laborfehler

Table 2. Error frequency and types: a comparison between data from 2006 and 1996.

	Absolute frequency, ppm		Relative frequency, %	
	1996	2006	1996	2006
Total errors	4667	3092		
Preamalytical	3186	1913	68.2	61.9
Analytical	617	464	13.3	15.0
Postanalytical	864	715	18.5	23.1

Carraro P and Plebani M, Clin Chem 2007; 53

PRÄANALYTIK



Station/Ambulanz

Blutabnahme Blutentnahmetechnik (?!)

Identifizierung (Beschriftung Röhrchen), Anforderung



Transport

Träger / Rohrpost / ...

Zeitfaktor, Temperatur, mechan. Gewalt



LABOR

Probe+Anweisung

NOTFALL- DRINGEND - ROUTINE (Anforderung EDV/Schein,...)

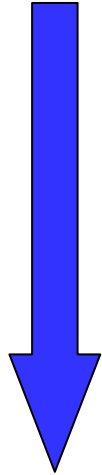
Identifizierung (KIS-LIS:Labornummer/bar code)

Zentrifuge (Serum/Plasma) nicht für BB (EDTA)



BEARBEITUNG - ARBEITSPLÄTZE LABOR

ANALYTIK



Arbeitsplätze

Haematologie
Klinische Chemie
Immunologie
Haemostaseologie
Toxikologie
Molekularbiologie

Messungen und Kontrollen

Ergebnisse

Kontrolle, Interpretation, ärztliche Vidierung



Befundversand

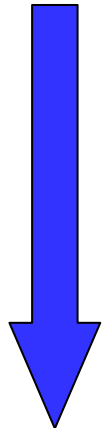
Träger, Rohrpost
FAX, EDV-online



Station

Eintragen in **Fieberkurve**
Ablegen in **Patientenmappe**
Beurteilung bei **Visite**

POSTANALYTIK



PRÄANALYTIK - Definition

- Auftrag des Arztes (Indikation, Information (Diagnose?), BA-Zeitpunkt...)
- Vorbereitung d. Patienten (Patienten-ID, **Einflussgrößen* s.u.**)
- Probenentnahme
- Probentransport
- Vorverarbeitung der Probe vor der Analytik

*

Tabelle 53.1-1 Einflussgrößen

	Nicht beeinflussbar	Beeinflussbar
Permanent	Geschlecht, interindividuale Variation, Rasse	
Langfristig	Alter Sozialer Status Klima Geografie Intraindividuale Variation Defekte Krankheiten	Gewicht (?) Lebensgewohnheiten? Exposition (Beruf)
Kurzfristig	Krankheiten Menstruation Schwangerschaft Laktation	Chronobiologie Orthostase Körperliche Belastung Nahrungsaufnahme Genussmittel Stress Operative Eingriffe Diagnost. Verfahren

PRÄANALYTIK - Definition

- Patientenidentifikation bis Analysebeginn

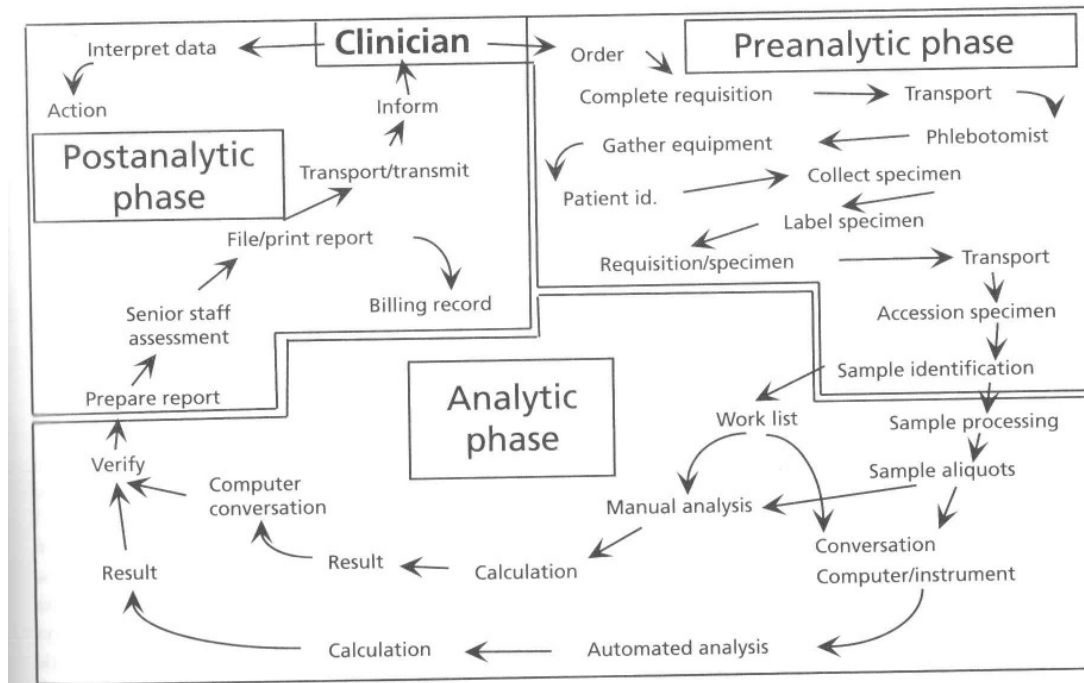


Fig. 1.1: Olson JD. General quality planning in the hemostasis laboratory

Adcock DM, Sample integrity and preanalytical variables. In: Kitchen S, Olson JD, Preston FE. Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis. 2009 Blackwell, Oxford

Definition Präanalytik

Recherche im Internet: Auszug aus der Info eines renommierten Labors (D)....

Die Präanalytik umfasst alle Faktoren, die nicht zum eigentlichen Bestimmungsverfahren gehören aber dennoch das Analysenergebnis oder seine Beurteilung nachhaltig beeinflussen können.

Präanalytische Fehler liegen auf der Zeitachse **vor** der Analyse und können auf verschiedenen Ebenen entstehen:

- Probenverwechslungen bei Blutabnahme (Häufigkeit ca. 0,2 –0,5 %),
- falscher Vorbereitung des Patienten vor der Blutabnahme,
- schlechte Abnahmetechnik,
- Abnahme eines inadäquaten Materials,
- nachlässige Kennzeichnung der Probe,
- zu langsamer Probentransport.....

Zu den **präanalytischen Einflussgrößen** zählen beim Patienten die **unveränderlichen individuellen Eigenschaften** des wie: Alter, Geschlecht, Hautfarbe (Rasse) und genetische Disposition sowie die **veränderlichen individuellen Eigenschaften** wie: Körpergewicht, Körpergröße, Nahrungsaufnahme, Ernährungsgewohnheiten, Arzneimittel, Life-Style-Medikamente, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkohol- oder Drogenabusus. (→ Thomas ??)

(Fremd)Zuweisung: „postoperative Blutungsneigung“

Beispiel aus dem KH Hietzing

Parameter	Ergebnis
PTZ	*30 %
aPTT	*72 s
TZ	*>90 s
Fib	*21 mg/dl
AT Act	83
FII	* 11%
FV	105%
FVII	*64%
FX	*58%
FVIII	*35%
FIX	*19%
FXI	*28%
FXII	*29%
anti-Xa	0,02 U/ml
D-Dim	*1177 ng/ml
dRVVT	* 134s
dRVVT-Ratio	*1,42 (<1,30)
PFA-100 Epi	85s
vWF-Akt	*292%
F XIII Act	*17%
PLT	*120 G/l

- OAC/Vit K Mangel? (Fib, endog F, FXIII...?)
- DIC? (F V, AT, PLT,...?)
- post-OP Dilution +/- Substitution (AT, F V,... ?)
- Hepatopathie? (AT, F V,...?)
- Heparin Artefakt? (anti-Xa,...?)
- Lupus-AC ? (F XIII, Fib, .. LA-Ratio ?)
- Thrombin-Hemmkörper? (FXIII ? F V?)
- ??? → TELEFON !!!

Zuweisung: „postoperative Blutungsneigung“

Parameter	Ergebnis
PTZ	*30 %
aPTT	*72 s
TZ	*>90 s
Fib	*21 mg/dl
AT Act	83
FII	* 11%
FV	105%
FVII	*64%
FX	*58%
FVIII	*35%
FIX	*19%
FXI	*28%
FXII	*29%
a-Xa	*17 U/ml
D-Dim	*1177 ng/ml
dRVVT	* 134s
dRVVT-Ratio	*1,42 (<1,30)
PFA-100 Epi	85s
vWF-Akt	*292%
F XIII	*17%
PLT	*120 G/l

- Hochdosierte Therapie mit Argatroban (Argatra) bei HIT-II....post-op
- Syntheth. anti-IIa-Hemmer
- AT-III über Xa...
- F XIII zwar nicht koagulometrisch, (NADH→NAD), aber 1. Stufe im Test: Fibrinogen→ Fibrin über Thrombin als Reagenz...!

„Information in Zuweisung“ = „Präanalytik“ ?

„Präanalytische Einflußgrößen“ ist das nun Präanalytik oder nicht ?

- **Schwangerschaft(OC):**
erhöht: F VIII, vWF, PTZ,
Fibrinogen, F VII, F II,
vermindert: Prot S, APC-R,...
- Referenzbereich vWF und
Blutgruppe O (Fußnote?)
- **Stauung:** F VIII, vWF, t-PA,...
- **Akutphase:** Fib, F VIII, vWF,...
- **Zirkadian:** PAI, aber auch
- **Nüchtern, Ruhe,**

„Interaktionen“

- **Orale AC:** F II, VII, X, IX, LA, PC,
PS PZ (INR- Fußnote nur bei OAC?)
- Argatroban-Argatra (anti-IIa)....
- Rivaroxapan-Xarelto (antiXa)-AT-III
- ASS,NSAIDs,AB,..(Thrombozytenfunktion)
- AB-Therapie bei reduziertem AZ
- Hämodilution (post-op, Dialyse,)
- u.v.a.m.

„Esoterik“ versus „Hardcore-Präanalytik“ ??
KA- und Speziallabors versus niedergelassener Bereich ??

**Verlassen wir die Theorie,
Esoterik und Philosophie und
wenden wir uns der „Hardcore“
Präanalytik in 13 Geboten zu...**

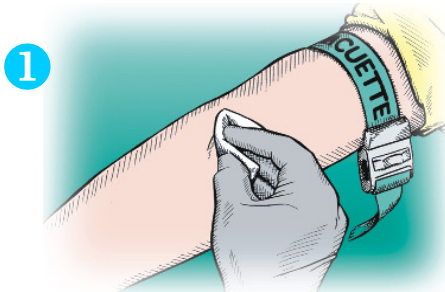


„Hardcore“-Präanalytik 1

- 1) ID (Plausibilität ? Vorwerte? Verlauf?) und
- 2) **Anforderung** (Diagnose? Vorwerte? Verlauf?)
- 3) **Infusionen, postop Dilutionseffekt**
(ExtraCorporaleCirculation-Herz-OPs,Dialyse,...)
- 4) **Blutabnahme:** 19-22 G, möglichst ohne Stauung (FVIII, vWF, aPTT,...)!
ohne Hämolyse,

(Thrombinaktivierungsmarker)	TAT (ng/ml)	F1+2 (nmol/L)
(Referenzbereich)	(< 5,1)	(0,4-0,8)
gute BA (ungestaut, 3-6 x geschwenkt)	1,75	0,59
ungestaut, nur 1 x gechwinkt	4,18	0,7
3 Minuten Stauung, 5 x geschwenkt	47,4	1,5

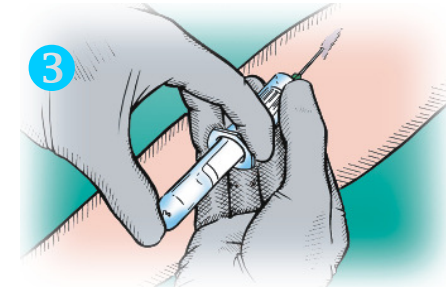
Venöse Blutentnahme



1
Desinfektion
Staubbinde



2
Venenpunktion



3
Staubbinde lösen
Röhrchen nach Reihenfolge der
Entnahme abnehmen

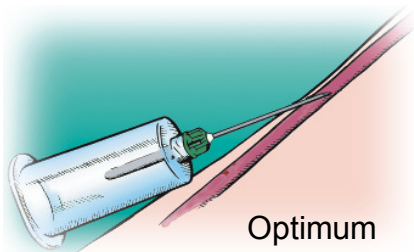


4
Gründliches
Mischen

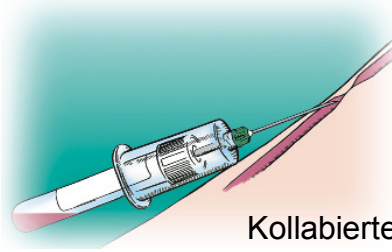


5
Entsorgung

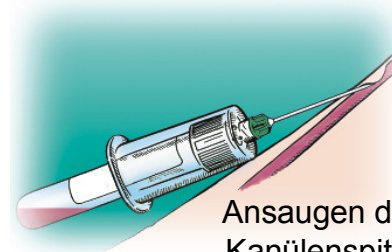
Mögliche Ursachen bei aufhörendem Blutfluss



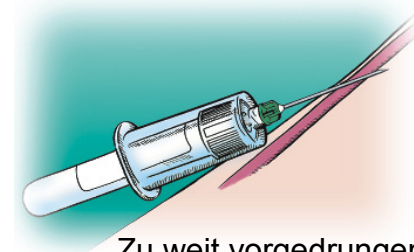
Optimum



Kollabierte
Vene



Ansaugen der
Kanülenspitze
an die Venenwand



Zu weit vorgedrungene
Kanülenspitze

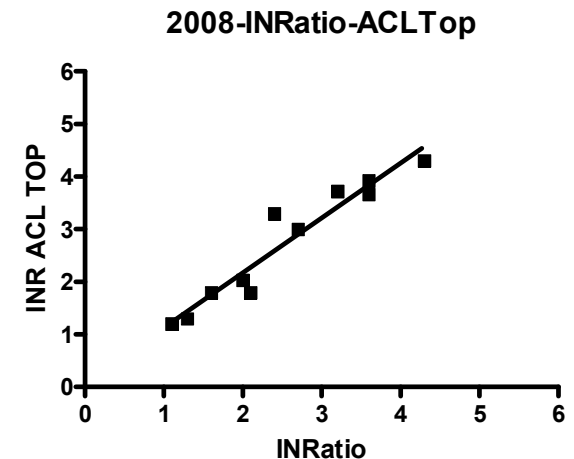
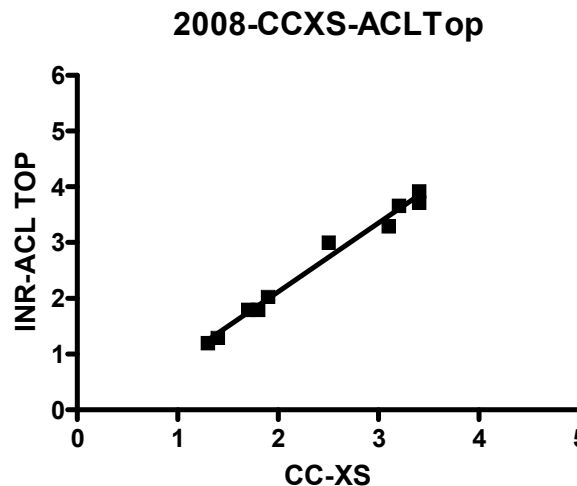
„Hardcore“-Präanalytik 2

Präanalytik gilt auch für POCT (INR) - BA von Fingerbeere!

- Ödematöse Finger (hepato-renal....) → POCT in KA-Intensivbereichen
- PAVK, Raynaud, Kollagenosen,...
- Nach längerem Aufenthalt in Kälte...
- „Pressen, quetschen, melken...“ („bei mir hat noch jeder Blut gelassen“)
- „1 Stich und 7 Versuche.... (Erfahrung aus Schulung ÖASA-Selbstmanagement)“

Differenz INR POC vs
iv-Blutabnahme 2008

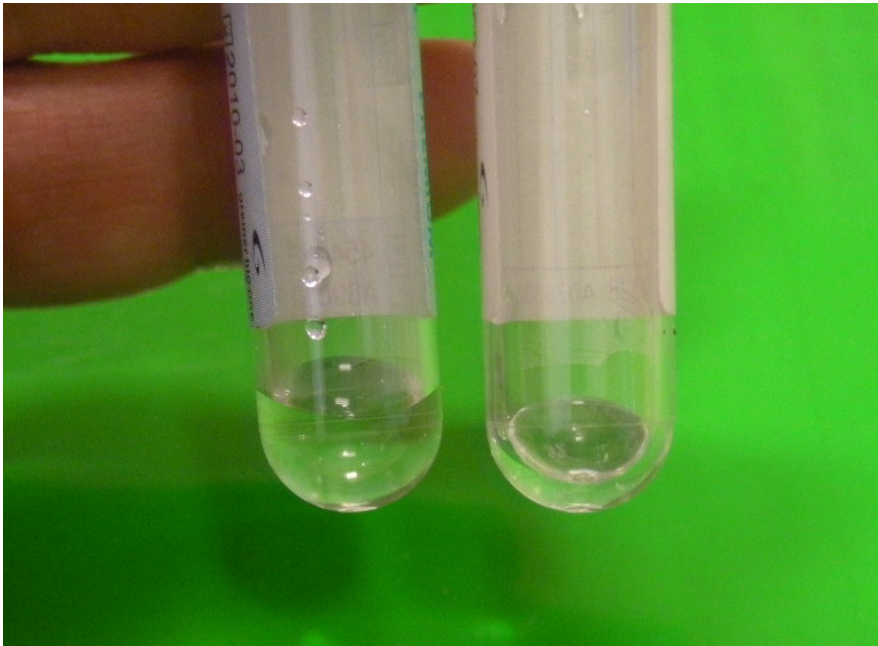
-unterfüllte Röhrchen
-abgedampftes Zitrat
-kalte Finger
-ödematöse Finger



„Hardcore“-Präanalytik 2

5) **Röhrchen:** nicht aktivierend (Polypropylen oder siliconisiertes Glas)

6) **Befüllung:** gilt nicht nur für Blut (1:10) sondern auch für Zitrat !! Vacuum? Ablauf?



Tube Guide

7) Die Qual der Wahl - Welches Röhrchen ?

Vacurette® Röhrchen	Farbcodierung der Kappe	Zusatz	Bestimmungen
Serum		Gerinnungsaktivator	Bestimmungen in Serum in der klinischen Chemie, mikrobiologische Serologie, Immunologie, TDM
Serum Gel		Gerinnungsaktivator und Gel	Bestimmungen in Serum in der klinischen Chemie, mikrobiologische Serologie, Immunologie, TDM
Serum Granulat		Gerinnungsaktivator und Granulat	Bestimmungen in Serum in der klinischen Chemie, mikrobiologische Serologie, Immunologie
Serum Kreuzprobe		Gerinnungsaktivator	Bestimmungen in Serum für Kreuzproben
Plasma		Natrium Heparin Lithium Heparin Ammonium Heparin	Bestimmungen in heparinisiertem Plasma in der klinischen Chemie
Plasma Gel		Lithium Heparin und Gel	Bestimmungen in heparinisiertem Plasma in der klinischen Chemie
EDTA		K ₂ EDTA K ₃ EDTA	Bestimmungen in EDTA-Vollblut in der Hämatologie
EDTA Kreuzprobe		K ₃ EDTA	Bestimmungen in EDTA-Vollblut für Kreuzproben
EDTA Gel		K ₂ EDTA und Gel	Bestimmungen in EDTA-Plasma bei der molekularbiologischen Identifizierung von Viren, Parasiten und Bakterien
Gerinnung		Zitrat Lösung (3.2%) Zitrat Lösung (3.8%)	Bestimmungen in Zitrat-Plasma in der Hämostaseologie
CTAD		CTAD (3.2%)	Bestimmungen in Zitrat-Plasma in der Hämostaseologie wobei eine falsche Freisetzung der Plättchenfaktoren in das Zitrat-Plasma verhindert wird
Glukose		Anticoagulant Glykolysehemmer	Bestimmungen von Glukose und Laktat in stabilisiertem und antikoagulierte Vollblut
Spurenelemente		Gerinnungsaktivator Natrium Heparin	Bestimmungen von Spurenelemente in Serum bzw. heparinisiertem Plasma
Blutgruppen		ACD-A ACD-B CPDA	Bestimmungen in ACD / CPDA Vollblut für Blutgruppenbestimmungen

Parameter	3.2% Citrate	EDTA	Serum
aPTT (sec)	29	68	>180
PTZ (sec)	12,4	23	> 150
dRVVT (sec)	34,6	55	>150
F V Act (%)	113	71	23
F VII Act (%)	115	116	308
F VIII Act (%)	141	7,5	4,5
PC Act (%)	111	152	21,6
PC Ag (%)	97	115	120
PS Act (%)	96	30	15
fPS Ag (%)	108	131	131
AT Act (%)	102	121	47
AT Ag (%)	110	121	114

1_D_Rev00, 07/04



Headquarter: Greiner Bio-One GmbH, 4550 Kremsmünster, Austria
Greiner Vacurette North America Inc., 4238 Capital Drive, Monroe, NC 28112, U.S.A.
For further information please visit
www.vacurette.com

Adcock DM, Sample integrity and preanalytical variables. In: Kitchen S, Olson JD, Preston FE. Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis. 2009 Blackwell, Oxford

„Hardcore“-Präanalytik 3

8) ? % Na-Zitrat: für INR: WHO/ISTH-Empfehlung 3,2 % / 109 mmol/L

(nicht 3,8 % / 129 mmol/L)

Table 4.1 Comparison of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) between citrate concentrations.

Treatment	PT (Innovin*) Citrate concentration			aPTT (Actin FS*) Citrate concentration		
	3.2%	3.8%	<i>P</i> **	3.2%	3.8%	<i>P</i> **
No anticoaguant	11.2 ± 2.5	11.8 ± 2.3	<0.0004	28.2 ± 4.0	30.3 ± 3.5	0.0006
UFH	16.4 ± 8.3	17.8 ± 9.9	<0.0005	44.0 ± 11.0	48.6 ± 14.0	0.0001
UFH plus AVK	25.1 ± 28.0	26.3 ± 28.0	<0.2	65.5 ± 16.0	69.0 ± 14.0	0.0109
AVK	27.6 ± 13.0	34.3 ± 17.0	<0.0001	40.2 ± 9.7	44.1 ± 13.0	0.0001

AVK, anti-vitamin K therapy; UFH, unfractionated heparin.

* Dade Behring, Marburg, Germany.

** All show statistical significance.

„Hardcore“-Präanalytik 4

- 9) **Transportzeit:** Analytik so früh wie möglich (2-4 Std max) v.a. für Faktoren, Thrz,
- PT/INR bei RT **bis 24 Std**
 - aPTT < 4 Std (v.a. wegen F V und F VIII)
 - Thrombozytenfunktionstest innerhalb von 2-3 Std
 - Heparin (UF) < 1 Std oder zentrifugieren, Plasma separieren (RT 4 Std)
 - Vit K abhängige Faktoren bis 24 Std
 - Prot S Aktivität bis 8 Std
 - Prot C (amidol.), AT-III(amidol.), Fibrinogen **ca 7 Tage (168 Std)!**

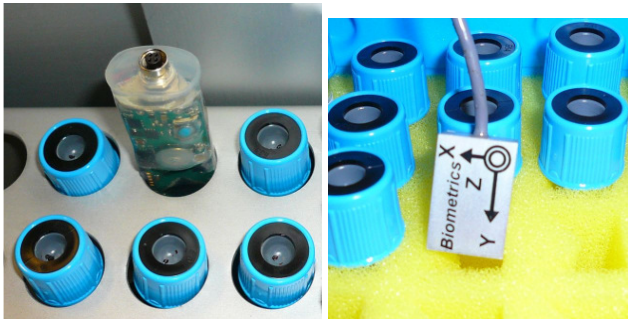
Adcock DM, Sample integrity and preanalytical variables. In: Kitchen S, Olson JD, Preston FE. Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis. 2009

Stabilität „moderne Reagenzien“ – Eigenversuch: 4 Zitratblute zentrifugiert, RT (24-28°C), ungekühlt, Plasma nicht abgetrennt, nach Analytik verschlossen....

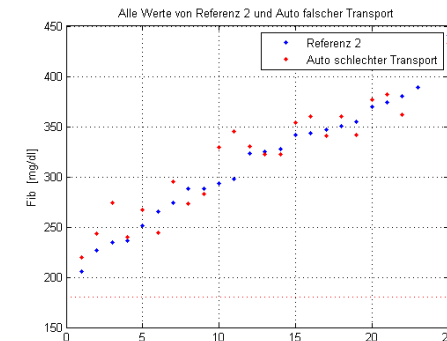
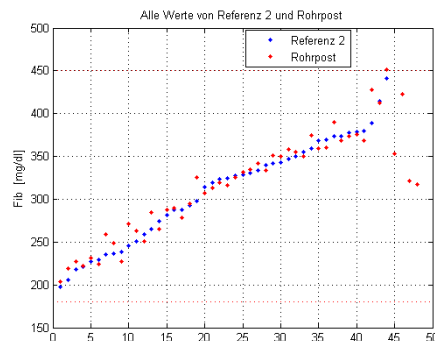
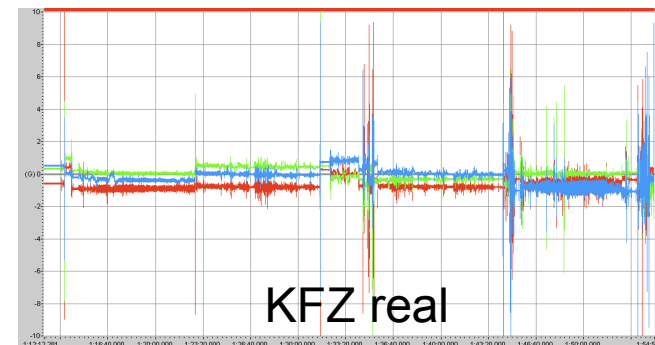
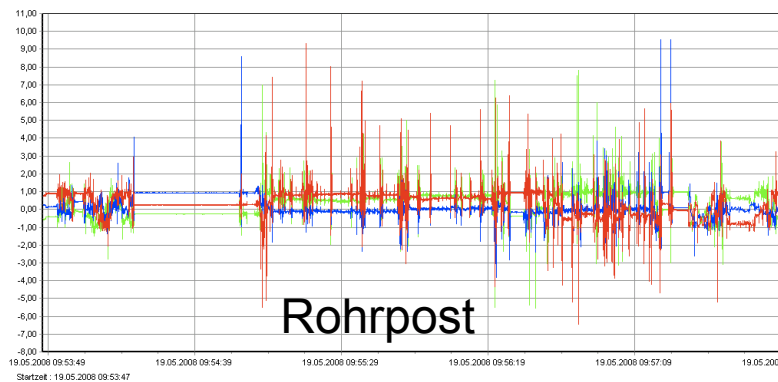
Tag	1	2	3	4	5	
Stunden	0	24 Std	48 Std	72	96	
PTZ (recomb)	107	107	95	88	82	%
INR	0,94	0,94	0,99	1,02	1,05	
aPTT(SP)	29,5	29,3	28,5	27,9	28,4	sec
TZ	15,1	17,4	17,6	17,2	17,4	sec
Fib(Clauss)	285	284	274	269	269	mg/dl
AT Act (aXa)	105	102	103	103	102	%
D-Dim (IL)	104	133	117	132	114	ng/ml



10) Transport: Temperatur und mechan. Gewalt (→ Rohrpost versus Autotransport (Prim.Stekel AKH-Linz, Greiner Bio One, MT05,DI Dr Schleicher)



Sensor, MRS 14JW+Accelometer, BiometricsDataLab



„Hardcore“-Präanalytik 6

11) Zentrifugation: **PPP 1.500g >15 min** (Thrombozyten < $10 \times 10^9/l$)

v.a. wegen: LupusAC- u.a. Spezial-Diagnostik (v.a wenn eingefroren)
für PTZ, aPTT, Fibrinogen meist 5 - 10 min bei 1500g ausreichend...

Alternativ: 0,2 µm Millipore Filter

Nachteil: Verlängerung Gerinnungszeiten PTZ, aPTT
nicht geeignet für vWF, F V, F VIII, F IX, F XII Analytik

12) Einfrieren: - 20°C bis 14 Tage
- 70°C bis ?

13) Auftauen: + 37°C H₂O-Bad für 5 min
sonst F VIII, vWF, Fib. Verminderung durch Cryopräzipitate,
oder Aktivitätsverluste wenn länger als 5 min bei >50°C

Conclusio 1

Häufigste Fehler in der Routine

- Anderes Antikoagulant als Zitrat
- Unterfüllung (seltener Überfüllung)
- Ungenügend geschwenkt, angeronnen
- Lagerung von Zitratblut im Kühlschrank

Conclusio 2

Das „ideale“ Untersuchungsmaterial

- atraumatische, ungestaute BA durch Venenpunktion
- 3,2 mmol/L Na-Zitrat als 1. Röhrchen abgenommen
- korrekt befüllt (zumindest 90%)
- korrekt gemischt (4-6 x Schwenken)
- spätestens 1 Std nach BA zentrifugiert mit 1500 g
- Testplasma sofort nach Zentrifugation in nichtaktivierenden Sekundärröhrchen übergeführt

Conclusio 3

Gründe für Analysenverweigerung

- falsches Röhrchen (nicht Zitrat)
- Zitratblut (an)geronnen
- Anderes Mischungsverhältnis als 1+9 (1:10)
 - < 90% Füllungsvolumen
 - Überfüllung
 - Hämatokrit > 55%
- Hämolyse

PRÄANALYTIK und GERINNUNG

„Einfach zum Nachdenken...“

	Fehler- haftigkeit	ökonom. Aufwand	
PRÄANALYTIK	70 %	10-20 %	Zuweiserinformationsmaterial, <i>Transportwesen</i> , Eingangskontrolle, Zentrifugation, Aliquotiersysteme,
ANALYTIK	20 %	70-80 %	Personal, Schulungsmaßnahmen, Analysengeräte, Wartung, int+ext QS,...
POSTANALYTIK	10 %	10 %	Plausibilitätskontrolle-Vidieren, EDV, Versand,...