

## KENNZEICHNUNG IM LABOR:

AKTUELLE TRENDS AUS WISSENSCHAFT UND MEDIZIN, DIE DIE ARBEITSWEISE IN IHREM LABOR VERÄNDERN WERDEN.



## Einführung

Das 21. Jahrhundert verspricht, das Jahrhundert der Biologie zu werden. Die Weiterentwicklung unseres Wissens über das Leben führt zu bedeutenden Veränderungen der Art und Weise, wie wir Erkrankungen diagnostizieren, behandeln und heilen. Eine Folge dieser Fortschritte ist eine steigende Anzahl an Proben. In allen Arten von Laboren sind Wissenschaftler mit der Möglichkeit oder sogar Wahrscheinlichkeit konfrontiert, dass ihre bestehenden Methoden zur Kennzeichnung, Nachverfolgung sowie Berichterstattung ihrer Proben für die vor ihnen liegenden Aufgaben unzureichend sind.

Wissenschaftler und Kliniker haben mit Sicherheit Wichtigeres zu tun, als sich Gedanken um die Kennzeichnung und Nachverfolgung ihrer Proben zu machen. Daher ist es wenig verwunderlich, dass Verbesserungen im Probenmanagement häufig nicht die erste Priorität sind. Man sollte jedoch bedenken, dass von den 350 Wissenschaftlern, die für diese Publikation befragt wurden, fast 60 % berichteten, gelegentlich Proben aufgrund von unzureichender Kennzeichnung verloren zu haben. In fast der Hälfte dieser Fälle waren mehr als 2 % der Proben betroffen. Aufgrund der steigenden Zahl an Sammelproben, können die Auswirkungen selbst bei geringstem Fehler erheblich sein.

Die modernen Entwicklungen schlagen sich nicht nur in gesetzlichen Vorschriften nieder – die Zusammenarbeit zwischen der Forschung und klinischen Einrichtungen nimmt immer mehr zu, ebenso wie der Einsatz von Robotertechnik und die Notwendigkeit, immer größere Testreihen durchführen zu müssen. Hierdurch werden Wissenschaftler und Kliniker bei ihrer herkömmlichen Arbeitsweise mit Proben mit einer Anzahl neu entstehender Herausforderungen konfrontiert. Dieses Whitepaper setzt sich mit diesen Herausforderungen für Labore auseinander und stellt einige im Entstehen begriffene Best Practices vor, die den Übergang in das Jahrhundert der Biologie erleichtern sollen.

## Die tatsächlichen Kosten von Probenverlusten

Die Bedeutung eines Verlusts reicht je nach Laborart von einer kleinen Unannehmlichkeit bis hin zu einer größeren Katastrophe. In der industriellen Forschung kann er Verzögerungen in der Medikamentenentwicklung und -produktion bedeuten. Im klinischen Umfeld kann er die Verzögerung oder eine Verschlechterung der Patientenversorgung zur Folge haben. Im akademischen Umfeld können dadurch Forschungsergebnisse negativ beeinflusst werden. Unabhängig davon, wie selten dies geschehen mag, bekommen die Menschen im Labor diese Auswirkungen deutlich zu spüren.

Verständlicherweise ist die Toleranz gegenüber Verlusten im klinischen Umfeld am geringsten. Im Jahr 2013 wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung für plastische Chirurgie des Assaf Harofeh Medical Center in Israel eine Studie durchgeführt, die sich mit der Verlustrate bei pathologischen Proben befasste. Der dokumentierte Verlust von 0,07 %, der aufgrund der Unersetzlichkeit der Proben als verheerend angesehen wurde, resultierte aus dem Versäumnis, für die Proben korrekt gekennzeichnete Behälter zu verwenden<sup>1</sup>. Eine Verringerung dieser Verlustrate gelang den Ärzten nur, wenn sie noch während des chirurgischen Eingriffs die vom Patienten entnommenen Proben sofort in geeignete Behälter legten.

In der Patientenversorgung wird allgemein berichtet, dass Kennzeichnungsfehler bei Proben in einem Umfang von 0,1 % bis 5 %, bzw. bei 1 von 1.000 gekennzeichneten Proben, entstehen<sup>2</sup>. Trotz der über Jahrzehnte hinweg erfolgten Verbesserungen bei der Kennzeichnung und Etikettierung beträgt die Rate von fehlerhaften Kennzeichnungen in Blutbanken noch immer erstaunliche 1,12 %. Auf den ersten Blick mag dieser Wert gering erscheinen, doch die finanziellen Folgen einer einzigen unbrauchbaren Probe können fundamentale Auswirkungen haben. Im klinischen Umfeld sind die Kosten, die durch den Verlust einer Patientenprobe entstehen, bereits seit 2005 ein zentrales Thema. Die durchschnittlichen Kosten einer verlorenen Probe wurden damals mit 712 USD beziffert<sup>3</sup>. Dieser Betrag berücksichtigt noch nicht die Kosten für die beim Patienten entstehenden Ängste, Verzögerungen in der Diagnose oder resultierende Gerichtsverfahren aufgrund von Fehldiagnosen oder Todesfällen. Geht man davon aus, dass auf 1 Million Proben 390 Kennzeichnungsfehler kommen, ergeben sich Gesamtkosten für die klinischen Labore in den USA in Höhe von rund 280.000 USD pro 1 Million untersuchter Proben<sup>4</sup>. Schlimmer noch, wenn jeweils einer von 18 Kennzeichnungsfehlern zu einem unerwünschten Ereignis führt, sehen wir uns jährlich 160.000 unerwünschten Ereignissen in den USA<sup>4</sup> gegenüber, deren tatsächliche Kosten unbekannt sind. Bedenken wir weiterhin, dass 70 % aller Diagnosen ausgehend von Laborergebnissen getroffen werden, wird die hohe Bedeutung einer entsprechenden Genauigkeit noch deutlicher. 2008 hat die jährliche Umfrage des College of American Pathologists (CAP) zum Einsatz automatisierter Technik ergeben, dass mehr als 2.000 klinische Labore auf der ganzen Welt zumindest zum Teil automatisierte Technik einsetzen. Einer Zählung des US-amerikanischen Statistikamts zufolge gab es im Jahr 2010 mehr als 13.000 Diagnoselabore, was bedeutet, dass sich noch immer mehr als 85 % allein der US-amerikanischen Labore auf Excel-Tabellen oder Bleistifte verlassen.

*Im klinischen Umfeld sind die Kosten, die durch den Verlust einer Patientenprobe entstehen, bereits seit 2005 ein zentrales Thema. Die durchschnittlichen Kosten einer verlorenen Probe wurden damals mit 712 USD beziffert<sup>3</sup>.*

*Die Geschwindigkeit, mit der die Krebs- und Genomforschung sich in den vergangenen Jahren entwickelt hat, geht einher mit einer erheblichen Menge an Proben, die indiziert und gelagert werden müssen.*

Auch außerhalb des klinischen Umfelds können die Auswirkungen von Verlusten schwerwiegend sein. Bei einer Reihe von Krebsstudien, die vom onkologischen Institut der Universität Cambridge in Großbritannien und dem Institut für Präventivmedizin der UCLA durchgeführt wurden, wurden Fehler bei der Nachverfolgung von Laborproben als ein immanentes Problem in der Umsetzung großer Experimente identifiziert<sup>5</sup>. Als Lösung entwickelte man eine komplexe, quantitative Methode zur Erkennung und Feststellung von nicht übereinstimmenden Proben. Das Medizinische Proteom-Center an der Ruhr-Universität Bochum hat festgestellt, dass die Verwaltung und Lagerung proteomischer Daten aufgrund der zunehmenden Informationsmenge eine wachsende Herausforderung darstellt. Dabei kam man zu dem Ergebnis, dass der Speicherbedarf exponentiell zunimmt und daher den Einsatz eines Managementsystems für Laborinformationen (LIMS)<sup>6</sup> erforderlich macht. Des Weiteren hat ein in den USA ansässiges Krebsforschungsinstitut vor kurzem zugegeben, dass es Wochen brauchte, um Etikettierungsfehler bei einer Charge von 400 Proben zu korrigieren.

Zu den Folgen von Probenverlusten in einem industriellen biotechnischen oder pharmazeutischen Umfeld gehören: die Notwendigkeit, Studien zwecks Qualitätskontrolle, Datenintegrität oder Medikamentensicherheit wiederholen zu müssen; den möglichen Verlust geistigen Eigentums; und gegebenenfalls Verzögerungen im Zulassungsverfahren. Jedes dieser Probleme kann Millionen von Dollar an Schaden bedeuten, wenn Daten oder Informationen reproduziert werden müssen. Die meisten großen Unternehmen verfügen über strenge Probenmanagementverfahren, einschließlich des Einsatzes komplexer LIMS. Dennoch gaben unter den Befragten 26 % der in klinischen Laboren angestellten Mitarbeiter an, dass sie manuelle Verfahren zum Abgleich ihrer Proben und Daten einsetzen, während dies bei 74 % der akademischen Labore der Fall ist. Wenn der geschätzte Wert jeder Gewebeprobe von wenigen Dollar bis hin zu 10.000 USD reicht, ist der wissenschaftliche und finanzielle Wert, den jede Probe hat, praktisch nicht zu beziffern<sup>7</sup>.

Die Geschwindigkeit, mit der die Krebs- und Genomforschung sich in den vergangenen Jahren entwickelt hat, geht einher mit einer erheblichen Menge an Proben, die indiziert und gelagert werden müssen. Die entscheidenden Verbindungen zu den nächsten Fortschritten in der klinischen und biologischen Forschung könnten sich in der Hand der Biobanken oder Repositorien befinden, da diese die primären Aufbewahrungsorte für diese hochwertigen Proben sind. In den USA gibt es rund 180 kommerzielle Biobanken, von denen keine einen höheren Anteil am globalen Markt als 3 % hat. 2011 wurden schätzungsweise rund 600 Millionen biologische Proben in den USA aufbewahrt, wobei ein Wachstum von jährlich 7 % bzw. 20 Millionen Proben erwartet wird. Die Kosten für ein neu gegründetes Biorepositorium, das 50.000 biologische Proben lagern möchte, können in den ersten Jahren zwischen 3 und 5 Millionen USD liegen. Hierbei sind die Kosten für ein Informationssystem noch nicht berücksichtigt. Die Betriebskosten können in einem Zehnjahreszeitraum bis zu 10 Millionen USD betragen, was die Verwahrung von Proben zu einer kostspieligen Angelegenheit macht, abgesehen von dem unschätzbaren wissenschaftlichen und medizinischen Wert, den sie darstellen<sup>8</sup>.

## Erhöhte Sorgfalt im Umgang mit Proben

Angesichts dessen, was auf dem Spiel steht, ist es wenig verwunderlich, dass die kontrollierenden, finanzierenden und akkreditierenden Stellen weltweit große Anstrengungen unternommen haben, um den Verlust von Proben in ihrem Zuständigkeitsbereich zu verhindern bzw. zu reduzieren. 2004 wurde dokumentiert, dass 1,3 % der klinischen Labore, die vom College of American Pathologists (CAP) überprüft wurden, einen unzureichenden Qualitätsmanagementplan hatten<sup>9</sup>. Dieses und andere Kontrollorgane begannen daraufhin mit dem mühsamen Prozess der Dokumentation und dem Versuch, das Probenmanagementverfahren zu verbessern. 2013 waren engagierte Bemühungen zur Gewährleistung ordnungsgemäßer Patienten- und Probenkennzeichnung das primäre Ziel des CAP und der gemeinsamen Kommission „nationale Patientensicherheitsziele“ (National Patient Safety Goals – Joint Commission)<sup>10</sup>. Den klinischen Laboren wurde bis zum 29. April 2014 Zeit gegeben, die Norm AUTO 12-A umzusetzen, die Standardmethode zur Barcodekennzeichnung von Gewebeproben des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLIA)<sup>11</sup>. (Siehe Abbildung 1.) Labore, die die Norm bereits umgesetzt haben, haben deutliche Verbesserungen in der Nachverfolgung von Gewebeproben festgestellt.

Kontrollorgan	Richtlinie	Vorschriften
<b>Gemeinsame Kommission (Joint Commission)</b>	Nationale Patientensicherheitsziele (National Patient Safety Goals – NPSG 01.01.01)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verwendung von zwei Identifizierungszeichen bei der Verabreichung von Blut oder der Entnahme von Blut- und anderen Proben für klinische Untersuchungen</li> <li>2. Behälter in Anwesenheit des Patienten kennzeichnen</li> </ol>
<b>College of American Pathologists</b>	Qualitätsmanagementplan	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Selbstverpflichtung an Qualität und Patientensicherheit</li> <li>2. Risiken feststellen</li> <li>3. Qualitätsorientierte Laborpraktiken einführen</li> <li>4. Qualitäts- und Sicherheitspraktiken kommunizieren</li> <li>5. Aktivitäten überwachen</li> <li>6. Ständige Verbesserungen umsetzen</li> </ol>
<b>Clinical and Laboratory Standards Institute (CLIA)</b>	AUTO12-A	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enthält die Normen für Barcodeetiketten von Proben</li> </ol>
<b>Centers for Disease Control (CDC)</b>	Best Practices in der Labormedizin	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Barcodesysteme verwenden</li> <li>2. Barcodesystemen in der Vor-Ort-Diagnose verwenden</li> <li>3. Spezielle Phlebotomieteams einsetzen</li> </ol>
<b>National Cancer Institute (NCI)</b>	Best Practices für Gewebeprobe-Ressourcen (Kennzeichnung B.6.2)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eindeutiges Identifizierungszeichen oder eine Kombination aus Identifizierungszeichen, wie eine Nummer oder einen Barcode, zuweisen</li> <li>2. HIPAA-Protokoll bezüglich des Patientendatenschutzes einhalten</li> <li>3. Ein Informatiksystem einsetzen, das in der Lage ist, Gewebeprobe von der Entnahme über die Verarbeitung, Lagerung und Verteilung hinweg zu verfolgen</li> <li>4. Datenelemente eines gebräuchlichen Metadaten-Repository verwenden</li> </ol>
<b>Europäische Geweberichtlinie</b>	Richtlinie 2004/23/EC	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alle Mitarbeiter, die an der Gewinnung, Verarbeitung oder Verteilung von Geweben und Zellen, die für den Einsatz am Menschen vorgesehen sind, beteiligt sind, müssen qualifiziert und entsprechend ausgebildet sein</li> <li>2. Ein System zur Gewährleistung der Rückverfolgbarkeit von Geweben und Zellen muss umgesetzt werden</li> <li>3. Die Identität von Spendern wird geschützt</li> <li>4. Jeder Spende einen eindeutigen Code zuweisen; mit einem Etikett kennzeichnen, das alle diesbezüglichen Informationen enthält und Daten 30 Jahre lang aufbewahren</li> </ol>
<b>Weltgesundheitsorganisation (WHO)</b>	Probenmanagement, Modul 5, Inhaltsangabe	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Handbuch zur Gewinnung und Untersuchung von Proben zur Verfügung stellen</li> <li>2. Ein System für die Nachverfolgung von Probenbewegungen im gesamten Labor einrichten</li> <li>3. Richtlinie für die Lagerung und Entsorgung von Proben festlegen</li> <li>4. Probenintegrität wahren und sämtliche Vorschriften einhalten</li> <li>5. Verantwortlichen für die Kontrollpflichten im Probenmanagement ernennen</li> </ol>
<b>Joint Commission International</b> (in Zusammenarbeit mit der WHO zur Gründung des WHO Collaborating Center for Patient Safety Solutions)	Internationale Patientensicherheitsziele	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten korrekt kennzeichnen</li> </ol>

**Abbildung 1:** Kontrollorgane und ihre jeweiligen Richtlinien zum Umgang mit Proben

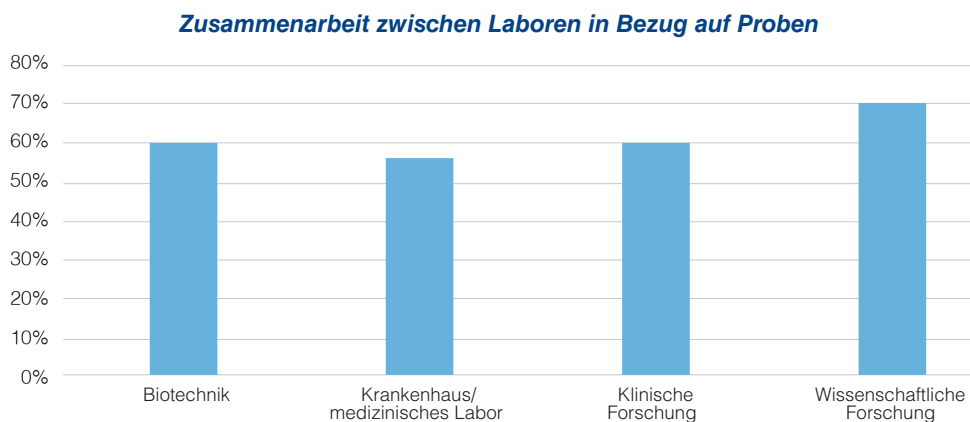
Das Team für Best Practices in der Labormedizin der Centers for Disease Control (CDC, Seuchenschutzbehörde der USA) hat einen Bericht mit einer Einschätzung der Methoden zur Qualitätssteigerung herausgebracht. Zu den Empfehlungen gehörte die Verwendung von Barcodesystemen in der Vor-Ort-Diagnose, um Patientenkennzeichnungsfehler in den Untersuchungsergebnissen zu verringern<sup>12</sup>.

Das National Cancer Institute (NCI) nannte in seinen Best Practices für Gewebeprobe-Ressourcen ebenfalls zahlreiche branchenweite Vorschriften, darunter die Verwendung eindeutiger Identifizierungszeichen und Barcodes. Auch die HIPAA-Vorschriften für die Handhabung menschlicher Gewebeprobe nach dem Verlassen der Diagnoseumgebung wurden aufgeführt. In diesem Fall müssen alle Patientenidentifizierungszeichen vertraulich behandelt werden, was vom Forschungslabor den Einsatz einer sicheren Datenbank und die Schaffung eines eigenen Kennzeichnungssystems verlangt<sup>13</sup>. Die europäische Geweberichtlinie legt Normen für die Spende und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen fest. Auch hier wird eine vollständige Dokumentation, Kontrolle und Nachverfolgung von Gewebe unter Verwendung bewährter Standardarbeitsanweisungen verlangt<sup>14</sup>. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat sich mit der Joint Commission International (JCI) zusammengetan, um internationale Patientensicherheitsstandards zu schaffen, die in vielen Ländern, einschließlich der Region Asien/Pazifik, eingehalten werden<sup>15</sup>.

Die nahezu universelle Hinwendung zum Einsatz barcodierter Etiketten ist gleichermaßen Ausdruck eines erhöhten Bedürfnisses nach Maschinenlesbarkeit in den Arbeitsabläufen der Probenhandhabung sowie der Notwendigkeit, die Patientendaten zu schützen. Allein aufgrund dieser beiden Themen könnte der Einsatz von Barcode-Kennzeichnungssystemen in naher Zukunft in allen Laboren unerlässlich sein.

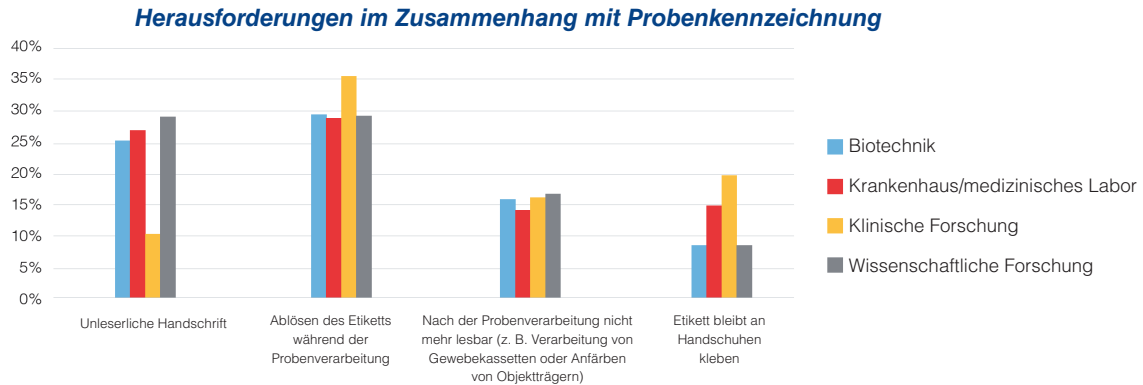
## Ein erhöhtes Bedürfnis nach Zusammenarbeit

Die Hinwendung zu barcodierten Proben ist Ausdruck der Tatsache, dass Proben und die aus ihnen gewonnenen Daten durch viele Hände und viele Labore gehen. Die in einem Labor gewonnenen Forschungsergebnisse sind nicht mehr länger nur für diese eine Gruppe Menschen interessant. Industrielle Labore arbeiten mit akademischen Forschungslaboren zusammen und diese wiederum mit anderen akademische Forschungslabore zusammen. Klinische Labore stellen Proben zur Verfügung, die über die Patientendiagnose hinaus für medizinische, biotechnische/pharmazeutische und akademische Forschung verwendet werden. Unter den Teilnehmern an unserer Umfrage berichteten 75 %, dass sie mit anderen Laboren zusammenarbeiten und Proben austauschen. (Siehe Abbildung 2.)



**Abbildung 2:** Häufigkeit der Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Laboren

Interessanterweise berichten die meisten Labore, dass sie halb automatisierte oder nicht automatisierte Verfahren nutzen, darunter handschriftliche Etiketten. Es überrascht nicht, dass diese handschriftlichen Etiketten als größtes Problem benannt wurden – 60 % der Befragten gaben hier Etikettenversagen an. Es wurde mehrfach nachgewiesen, dass handschriftliche Etiketten für Proben die höchste Fehlerquote erzeugen<sup>16</sup>. Bisher ist es jedoch nur in Krankenhäusern/medizinischen Laboren weit verbreitet, ein automatisiertes LIMS-System einzusetzen. Mehr als die Hälfte der befragten klinischen Labore verfügen derzeit noch über kein LIMS-System, planen jedoch, ein solches innerhalb der nächsten fünf Jahre einzuführen. Da Zusammenarbeit und laborübergreifender Austausch von Proben die etablierte Norm werden, sind die Praktiken der Probenhandhabung im Begriff, sich gleichermaßen weiterzuentwickeln. (Siehe Abbildung 3.)



**Abbildung 3:** Spezifische Probleme in Zusammenhang mit Etiketten

## Erkennen der Schwachstellen im Arbeitsablauf bei der Probenhandhabung

Die wissenschaftliche Gemeinschaft schafft neue Best Practices für das Probenmanagement und viele überprüfen ihre Arbeitsabläufe, um Schwachstellen zu erkennen und zu verbessern. In vielen Fällen befinden sich diese Schwachstellen in der Phase vor der Analyse, bei der anfänglichen Kennzeichnung der Proben. (Siehe Abbildung 4.)

Arbeitsschritt	Phase	Risiko
<ul style="list-style-type: none"> <li>Erforderliche Tests und Proben bestimmen</li> <li>Vorbereitung und Kennzeichnung der Probe</li> <li>Transport der Proben in das Labor</li> </ul>	Vor der Analyse	Kennzeichnungsfehler
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tests und/oder Experimente</li> <li>Ergebnisse erzielen und analysieren</li> </ul>	Analyse	Abgleich von Daten/Proben
<ul style="list-style-type: none"> <li>Berichte erstellen</li> <li>Aufbewahrung oder Entsorgung der Probe</li> </ul>	Nach der Analyse	Versagen des Etiketts

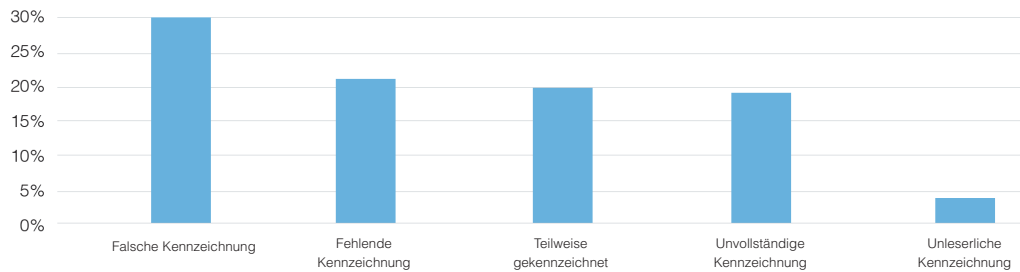
**Abbildung 4:** Risiken bei der Probenhandhabung

Beispielsweise wurden von Forschern des medizinischen Instituts der University of California at Los Angeles (UCLA) die Fehler bei der Probenkennzeichnung in drei allgemeine Kategorien eingeordnet:

- 1) fehlerhafte Zuordnung von Proben bei der Gewinnung
- 2) nicht gekennzeichnete Proben
- 3) falsch gekennzeichnete Proben<sup>17</sup>

Laut dieser Untersuchung von 120 Instituten und mehr als 16.000 potentiellen Probenfehlern entstanden über 50 % der Fehler aufgrund fehlerhafter Kennzeichnungen von Proben. Besonders fehleranfällige Schritte waren unter anderem die Patientenidentifizierung und die Handhabung der Proben, die insbesondere in der Patientenumgebung zumeist außerhalb des Laborgebäudes erfolgten. Bei einer 2008 durchgeführten Überprüfung von mehr als 3,3 Millionen Proben-Etiketten durch 147 klinische Labore standen 10 von 17 Fehlern mit der Patientenidentifizierung in Zusammenhang. Genauer gesagt entstand die größte Zahl der Fehler aufgrund von falsch gekennzeichneten Proben, dicht gefolgt von denen, die entweder gar nicht oder unzureichend gekennzeichnet waren<sup>2</sup>. (Siehe Abbildung 5.) Gemäß der festgelegten Richtlinien der UCLA werden ungekennzeichnete Proben automatisch entsorgt, wenn sie ersetzbar sind (z. B. Blutproben). Wenn eine Probe unersetzlich ist (z. B. Gewebe aus einer Biopsie), muss das Laborpersonal diejenigen informieren, durch die die Probe ursprünglich bereitgestellt wurde, mit dem Ziel, die Probe zu kennzeichnen. Dieser Vorgang erfordert, dass der Bereitsteller der Probe das Labor aufsucht, die Probe korrekt kennzeichnet und die neuerliche Identifizierung durch Unterzeichnen eines Formulars bestätigt. Wenn die Probe nicht identifiziert werden kann und abgelehnt werden muss, wird der Arzt informiert, der die Untersuchung angeordnet hat, um eine Entscheidung bezüglich der weiteren Vorgehensweise zu treffen<sup>18</sup>. Dieser Vorgang ist sehr zeitintensiv und mit Kosten verbunden, nicht zuletzt auch die dem Patienten entstandenen Unannehmlichkeiten.

### Fehlertypen bei der Kennzeichnung



**Abbildung 5:** Häufigkeit der Fehlertypen, mit falscher Kennzeichnung als häufigste Ursache für Fehler

Im Central Maine Medical Center wird das Risiko von Kennzeichnungsfehlern bei Proben dadurch reduziert, dass den Vorschriften gemäß die Proben in Anwesenheit des Patienten gekennzeichnet werden müssen, und den vollständigen Namen, zwei eindeutige Identifizierungsnummern, wie das Geburtsdatum und ein medizinisches Aktenzeichen, sowie Ursprung oder Standort der Probe enthalten müssen. Proben werden abgelehnt, wenn sie nicht gekennzeichnet sind, die Aufbewahrungsfrist überschritten haben, auf ungeeignete Weise gewonnen wurden, in einem ungeeigneten Behälter verwahrt bzw. dieser beschädigt ist oder ausläuft<sup>18</sup>. Andere Krankenhäuser haben falsche Kennzeichnung und ungeeignetes Probenvolumen zur Liste ihrer Ablehnungskriterien hinzugefügt.

In den Phasen während und nach der Analyse haben fast ein Viertel der Befragten angegeben, dass sie die Erfahrung gemacht haben, dass sich Etiketten während der Verarbeitung vom Probenbehälter ablösen. Diese Probleme können leicht umgangen werden, wenn man sich für Etikettenmaterialien entscheidet, deren Klebschicht speziell für Behälter in einer Forschungsumgebung ausgelegt ist.

## Optimierung der Arbeitsprozesse

Mit zwei entscheidenden Verbesserungen im Arbeitsablauf können die meisten Fehler bei der Kennzeichnung und Handhabung von Proben verhindert werden:

- **Kennzeichnungsfehler reduzieren** durch den Einsatz eines standardisierten Barcodesystems bei der Probengewinnung. Hierbei kann entweder ein größeres LIMS-System oder ein eigenständiges Barcodesystem eingesetzt werden. Allein der Verzicht auf handschriftliche Etikettierung stellt eine enorme Verbesserung dar.
- **Etikettenversagen reduzieren** durch die Verwendung von beständigen Etiketten, die den extremen Temperaturen, denen Proben ausgesetzt werden, widerstehen können – z.B. in Flüssigstickstoff, Autoklaven, Färbeverfahren oder langfristige Lagerung. Alle Verarbeitungsvorgänge haben das Potenzial, das Etikett zu beschädigen, zu verunreinigen oder anderweitig unlesbar zu machen, oder es einfach vom Probenbehälter abzulösen.

Die UCLA hat über mehrere Jahre hinweg erforscht, wo genau bei der Handhabung ihrer Blutproben Fehler auftraten. Anfänglich haben die Forscher drei konkrete Bereiche identifiziert, die die meisten Probleme verursachten (zusammengefasst: falsch beschriftete, bei Gewinnung fehlerhaft zugeordnete und nicht gekennzeichnete Proben). Diese Trends wurden von ihnen über drei Sicherheitszyklen hinweg unter Verwendung statistischer Analysen verfolgt und identifizierten folgende Möglichkeiten der Intervention: eine Neuorganisation von Phlebotomieleistungen, die Implementierung eines flexiblen, elektronischen Ereignismeldungssystems und die Installation eines automatisierten Probenverarbeitungssystems. Nach der Verarbeitung von mehr als 3 Millionen Blutproben, betrug die von ihnen berichtete, kritische Fehlerrate weniger als 1 von 1.000 erhaltenen Proben<sup>2</sup>.

Das Louisiana Cancer Research Consortium (LCRC), ein Krebsforschungszentrum, dem drei universitäre Gesundheitszentren angehören, befasst sich jeden Monat mit etwa 40 neuen Teilnehmern und verwahrt über 30.000 Proben (eine Zahl, die täglich wächst). Nachdem 2005 während des Sturmtiefs Katrina erhebliche Verluste entstanden, entschied man sich zur Einführung einer standardisierten Datenplattform, während das Programm wieder aufgebaut und seine NCI-Förderfähigkeit gesteigert wurde. Die caBIG®-Richtlinien des NCI sind dazu vorgesehen, ein kooperatives Informationsnetzwerk zu erschaffen, um leicht Ansätze in der Erkennung, Diagnose, Behandlung und Prävention von Krebs auszutauschen und somit letztendlich die Ergebnisse für die Patienten zu verbessern. Die Ziele sind hierbei, eine Infrastruktur für die Sammlung von Gewebeprobeinformationen zu schaffen und standardisierte Praktiken für die Weitergabe dieser Informationen im Umfeld der Krebsforschung zu entwickeln. Das LCRC führte ein integriertes System mit kundenspezifischen Dateneinträgen, automatisiertem Etikettendesign und -druck sowie elektronischer Nachverfolgung ein und entschied sich darüber hinaus für beständige, synthetische Etiketten und eine standardisierbare Form. Im Ergebnis zeigten sich erhebliche Verbesserungen im Arbeitsablauf und der Genauigkeit. Die Datenerfassungszeiten wurden von durchschnittlich 40 auf etwa 5 Minuten reduziert. Den Technikern wurden automatisch gedruckte Anweisungen zugesendet, wodurch die Zeit, die sonst auf das Durchforsten von Chargen für den Abgleich von Teilproben mit Etiketten verwendet wurde, reduziert werden konnte. Redundanzen wurden ebenfalls reduziert, was den Technikern ermöglichte, Teilnehmerinformationen gegenzuprüfen.

Andere Labore entschieden sich, mangelnder Effizienz in Arbeitsabläufen durch Einsatz der Verbesserungsmethoden nach dem „Lean“-Prinzip zu begegnen, das im Umfeld der industriellen Fertigung Japans zur Prozessoptimierung entwickelt wurde. Die Methoden des Lean-Prinzips beginnen mit einer Unterteilung der Arbeiten in einzelne Schritte oder Aufgaben, gefolgt von einer Analyse der Arbeitsabläufe, um ein grundlegendes Qualitätsniveau festzulegen und Möglichkeiten zur Reduzierung von Fehlerquellen im Prozess festzustellen<sup>19</sup>.

Eine im Jahr 2012 durchgeführte Studie des pathologischen Instituts der University of Colorado ergab, dass eine Veränderung der Kultur und konkrete Veränderungen im Arbeitsablauf die Patientensicherheit in der Pathologie erhöhen können. In einem ersten Schritt wurden die Fehler gemäß ihrer klinischen Auswirkungen gekennzeichnet und eingestuft, d.h., keine Schädigung oder Beinahevorfälle. Die meisten Beinahevorfälle konnten in dieser Situation einer fehlerhaften Kennzeichnung von Gewebeprobebehältern zugeordnet werden. Um die Fehlerquote zu reduzieren, wurde ein Verfahren Qualitätsverbesserung nach Lean-Prinzip (Lean-based Quality Improvement – LQIP) eingeführt.

Zu den Bestandteilen der LQIP gehörte ein Studium der Patientenversorgung gefolgt von einer Veranstaltung zur Kulturveränderung, um die Verbesserungsziele festzulegen. Die Arbeitsaktivitäten wurden von unparteiischen Beobachtern untersucht, um Fehler in Echtzeit feststellen zu können. Die dokumentierten Fehler, die zugeordnete Ursache und ein Handlungsplan wurden unter Verwendung der Lean-A3-Methode erfasst. Auch Teilnehmer wurden als Beobachter hinzugezogen, da sie mit dem aktuellen Prozess vertraut sind. Um die Häufigkeit von Anwenderfehlern zu reduzieren, wurden Störungen im Arbeitsablauf in den Fokus genommen. Die Handlungspläne umfassten eine Neugestaltung der Arbeitsabläufe, Schulungen oder Weiterbildungen.

Die Neugestaltung der Arbeitsabläufe verringerte die prozessbedingten Fehler um 40 %<sup>20</sup>.

*Das LCRC führte ein integriertes System mit kundenspezifischen Dateneinträgen, automatisiertem Etikettendesign und -druck sowie elektronischer Nachverfolgung ein und entschied sich darüber hinaus für beständige, synthetische Etiketten und eine standardisierbare Form. Im Ergebnis zeigten sich erhebliche Verbesserungen im Arbeitsablauf und der Genauigkeit. Die Datenerfassungszeiten wurden von durchschnittlich 40 auf etwa 5 Minuten reduziert.*



## Fazit

Das Labor des 21. Jahrhunderts sieht sich einer größeren Anzahl an Chancen für die medizinische Versorgung und Forschung gegenüber, da neue Technologie es uns ermöglicht, ein erweitertes biologisches Verständnis zur Verbesserung der Patientenversorgung einzusetzen. Diese Chancen sind jedoch mit verschiedenen Herausforderungen bezüglich der Art und Weise, wie Proben im Labor gekennzeichnet und gehandhabt werden, verbunden. Insbesondere in Anbetracht der Geschwindigkeit, mit der ältere, manuelle Methoden sich bedingt durch die steigende Anzahl an Proben und vermehrte laborübergreifende Zusammenarbeit als unzureichend erweisen. Während das Beheben mangelnder Effizienz für Labore, die mit veralteten Methoden zu kämpfen haben, stark an Bedeutung gewinnt, tragen Kontrollorgane unter anderem dazu bei, dass alle Labore neue Methoden der Nachverfolgung von Daten und Proben effektiv umsetzen.

*Die Verwahrung von Proben stellt ein entscheidendes Thema für den Fortbestand eines Labors dar, da gewährleistet werden muss, dass die Kennzeichnung so lange haltbar ist, wie die Probe selbst bestehen muss. Wenn Proben jahrelang aufbewahrt werden müssen, sollte das Laborpersonal sich sicher sein können, dass die Etiketteninformationen klar und verwertbar bleiben.*

Darüber hinaus stellt die Aufbewahrung von Proben ein entscheidendes Thema für den Fortbestand eines Labors dar, da gewährleistet werden muss, dass die Kennzeichnung so lange haltbar ist, wie die Probe selbst bestehen muss. Wenn Proben jahrelang aufbewahrt werden müssen, sollte das Laborpersonal sich sicher sein können, dass die Etiketteninformationen klar und verwertbar bleiben. Um zu gewährleisten, dass Proben auch langfristig identifizierbar bleiben, gehören die folgenden Überlegungen zu den Best Practices:

- Die Verwendung maschinell bedruckter Etiketten. Den Unsicherheitsfaktor handschriftlicher Kennzeichnung zu eliminieren, kann eines der größten bekannten Risiken in der Probenkennzeichnung ausschalten.
- Verwendung von Etiketten, die für den Einsatz im Labor getestet wurden. Da viele Proben während der Verarbeitung und Lagerung extremen Bedingungen ausgesetzt sind, ist es von entscheidender Bedeutung, dass ein Etikettenmaterial verwendet wird, dessen Tauglichkeit für diese Gegebenheiten nachgewiesen wurde.
- Alle Etiketten vor der Verwendung testen. Selbst wenn Leistungsdaten vom Etikettenhersteller vorliegen, verlangt es die angemessene Praxis, neue Materialien auf ihre Tauglichkeit während des gesamten Arbeitsablaufs der Probenhandhabung hin zu testen.
- Umstellen auf automatisierte Nachverfolgung. Es ist Best Practice, einen Kennzeichnungscode anzubringen, bevor die Probe verarbeitet wird. Dies ist mit einem einfachen automatisierten System leicht umzusetzen.

Es war schon immer das Ziel von Klinikmitarbeitern und Wissenschaftlern, Prozessfehler zu minimieren. Bei genauerer Untersuchung der bestehenden Probenkennzeichnungs- und Probenhandhabungsabläufe werden diverse Verbesserungsmöglichkeiten erkennbar, einschließlich der Einführung standardisierter Kennzeichnungsmethoden, Barcodierung und der Verwendung von Etiketten, die für die extremen Bedingungen in einer Laborumgebung

entwickelt wurden. In vielen Laboren sind nur geringe Änderungen notwendig, um das Risiko von Fehlern im Proben-Arbeitsablauf zu verringern, wodurch nicht nur die Proben geschützt werden, sondern auch der potentielle Wert, den jede Probe für künftige Studien und Entdeckungen darstellt.

## Literatur

1. Shalom A, Westreich M, Sandback S. 2013. An Intervention Study to Reduce the Loss of Pathology Specimens. *IMAJ*. 2013; 15:424-426
2. Wagar EA, Stankovic AK, Raab SS, Nakleh RE, Walsh MK. Specimen Labeling Errors: A Q-Probes Analysis of 147 Clinical Laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1617-1622
3. Kahn S, Jarosz C, Webster K. Improving Process Quality and Reducing Total Expense Associated with Specimen Labeling in an Academic Medical Center. Poster. 2005 Institute for Quality in Laboratory Medicine Conference: Excellence in Practice.
4. Valenstein PN, Raab SS, Walsh MK. Identification Errors Involving Clinical Laboratories: A College of American Pathologists Q-Probes Study of Patient and Specimen Identification Errors at 120 Institutions. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:1106-1113
5. Lynch AG, Chin SF, Dunning SJ, Caldas C, Tavare S, Curtis C. Calling Sample Mix-ups in Cancer Population Studies. *PLoS One*. 2012;7(8):e41815
6. Stephan C, Kohl M, Turewicz M, Podwojski K, Meyer HE, Eisenacher M. Using Laboratory Information Management Systems as Central Part of Proteomics Data Workflow. *Proteomics*. 2010;10:1230-1249
7. Biological Sample Storage and Management. Lab Manager Magazine article published October 7, 2009, [www.labmanager.com](http://www.labmanager.com)
8. Vaught J, Rogers J, Carolin T, Compton C. Biobankonomics: Developing a Sustainable Business Model Approach for the Formation of a Human Tissue Biobank. *J Natl Cancer Inst*. 2011;42:24-31
9. College of American Pathologists (CAP) *The Laboratory Quality Management Plan*, chapter 7:167-172
10. Nationale Patientensicherheitsziele – Gemeinsame Kommission (Joint Commission National Patient Safety Goals, NPSG), gültig ab 1. Januar 2014
11. Clinical Laboratories Face Deadline to Comply with New Standards for Bar Code Labels on Specimens, *Dark Daily* article published June 26, 2013, [www.darkdaily.com](http://www.darkdaily.com)
12. CDC Laboratory Medicine Best Practices Team. Laboratory Medicine Best Practices: Developing Systematic Evidence Review and Evaluation Methods for Quality Improvement Phase 3 Final Technical Report, veröffentlicht am 27. Mai 2010
13. National Cancer Institute (NCI) Best Practices for Biospecimen Resources, prepared by NCI, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, published June 2007
14. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of the European Union, published 31 March 2004
15. [www.jointcommissioninternational.org/WHO-collaborating-centre](http://www.jointcommissioninternational.org/WHO-collaborating-centre)
16. Hill PM, Mareiniss D, Murphy P, Gardner H, Hsieh YH, Levy F, Kelen G. Significant reduction of Laboratory Specimen Labeling Errors by Implementation of an Electronic Ordering System Paired with a Bar-Code Specimen Labeling Process. *Annals of Emerg Med*. 2010;56(6):630-636
17. Wagar EA, Tamashiro L, Yasin B, Hilborne L, Bruckner DA. Patient Safety in the Clinical Laboratory: A Longitudinal Analysis of Specimen Identification Errors. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:1662-1668
18. [www.cmmc.org/cmmclab/sample-labeling.html](http://www.cmmc.org/cmmclab/sample-labeling.html)
19. Raab SS, Swain J, Smith N, Gryzbicki DM. Quality and Safety in the Diagnosis of Breast Cancer. *Clinical Biochemistry*. 2013;46:1180-1186
20. Smith ML, Wilkerson T, Gryzbicki DM, Raab SS. The Effect of a Lean Quality Improvement Program on Surgical Pathology Specimen Accessioning and Gross Preparation Error Frequency. *Am J Clin Pathol*. 2012;138:367-373