

Berlin, den 04.07.2017

Stellungnahme

Stellungnahme der Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie (KLD) zum Wert und Sinn der Minimal Difference (MD) als Beurteilungskriterium für die laboranalytische Messqualität

Aus medizinischer Sicht ist es notwendig, die laboranalytische Messqualität, mit der Parameter gemessen werden, in die Entscheidungsfindung bei Diagnose und Therapieüberwachung einfließen zu lassen. Im klinischen Alltag wird in der Regel davon ausgegangen, dass laboratoriumsmedizinische Messungen keinerlei Messschwankungen unterworfen sind. In der klinischen Praxis werden Limitierungen, die durch eine eingeschränkte laboranalytische Messqualität bedingt sind, de facto nicht berücksichtigt, da Aussagen dazu schwer zu vermitteln sind. Die Minimal Difference (MD) stellt ein einfaches Werkzeug dar, um dem Anwender die Bedeutung des zufälligen Fehlers zu veranschaulichen.

Alle Messungen sind grundsätzlich mit Fehlern behaftet, dessen Ausmaß der Anwender ohne zusätzliche Informationen *nicht* beurteilen kann. Nicht nur in der Laboratoriumsmedizin werden daher zur Klassifizierung zwei Fehlerarten unterschieden:

1. *zufälliger Fehler (Streuung)*
2. *systematischer Fehler (Bias)*

Der zufällige Fehler wird quantitativ erfasst, indem die Streuung von wiederholten Messungen beschrieben und als Variationskoeffizient (VK) angegeben wird. Der VK berechnet sich aus Standardabweichung (SD) und Mittelwert (MW) und wird in Prozent angegeben:
 $VK = SD * 100 / MW$.

Der systematische Fehler erfasst die Abweichung des gemessenen Wertes vom wahren Wert. Die Abweichung zwischen beiden Werten wird in der Regel als prozentuale Abweichung beschrieben und als Bias bzw. Unrichtigkeit bezeichnet.

Die Erfahrung zeigt, dass beim Wiederholen von Messungen nicht stets dasselbe Messergebnis erhalten wird. So zeigen z.B. Personenwaagen – je nach Qualität des Produkts und Anzahl der Nachkommastellen - durchaus Schwankungen im Bereich von einigen Hundert Gramm, wenn mehrere Messungen unmittelbar nacheinander durchgeführt werden. Das entspricht einem VK von ca. 1,0 %.

Moderne standardisierte labormedizinische Verfahren erreichen einen VK, der bei ca. 2 % liegt. Bei aufwändigen, komplizierten Messverfahren können diese VKs – insbesondere bei Messungen in niedrigen Konzentrationsbereichen - durchaus Werte von 10% oder 20% aufweisen.

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Vorstand 2017/2018: Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Präsident), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Past Präsident), Prof. Dr. Monika Kellerer (Vizepräsidentin), Dr. Matthias Kaltheuner, Prof. Dr. Ralf Lobmann, Prof. Dr. Andreas Neu (Schatzmeister), Dr. Hans-Martin Reuter, Prof. Dr. Michael Roden (Tagungspräsident 2019), Prof. Dr. Annette Schürmann, Prof. Dr. Jochen Seufert (Tagungspräsident 2018)

Geschäftsführerin: Barbara Bitzer

Vereinsregister: AG Berlin Charlottenburg VR 30808 B, Finanzamt: Berlin für Körperschaften I St.-Nr.: 27/640/59125

Solche Angaben stehen den Anforderern von Laboruntersuchungen jedoch in der Regel nur auf Nachfrage zur Verfügung. Zudem ist die konkrete Bedeutung des VKs für die Beurteilung eines einzelnen Messwertes nicht einfach zu vermitteln, da der VK nicht in der Einheit des Messwertes angegeben wird.

In der Medizin wird häufig mit Grenzwerten agiert, um z.B. anhand von Glukosebestimmungen einen Diabetes mellitus zu diagnostizieren.

Damit stellt sich automatisch die Frage nach der Messqualität: Wie groß ist der zufällige Fehler bei einem Grenzwert von 100 mg/dl, wenn der VK – also die Streuung - z.B. 2 % bzw. 5% beträgt?

Die Minimal Difference (MD) gibt konkrete Konzentrationen in absoluten Werten an, also ab wann sich ein Messwert mit einem Vertrauensbereich von 95% von einem Grenzwert unterscheidet. Die MD berechnet sich nach folgender Formel: $MD = 2 * SD$.

Bei einem Grenzwert von 100 mg/dl (5,6 mmol/l) beträgt die MD abhängig vom VK:

- ± 4 mg/dl (0,2 mmol/l) für einen VK von 2%,
- ± 10 mg/dl (0,6 mmol/l) bei einem VK von 5%.

Das heißt, dass sich ein Glukosemesswert von einem Grenzwert von 100 mg/dl (5,6 mmol/l) analytisch dann unterscheidet, wenn er – bei einem VK von 2% - niedriger als 96 mg/dl (5,3 mmol/l) bzw. höher als 104 mg/dl (5,8 mmol/l) ist. Bei einem VK von 5% liegen diese Werte bei 90 mg/dl (5,0 mmol/l) bzw. 110 mg/dl (6,1 mmol/l), woraus ersichtlich ist, dass die Streuung einen erheblichen Stellenwert für die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus besitzt

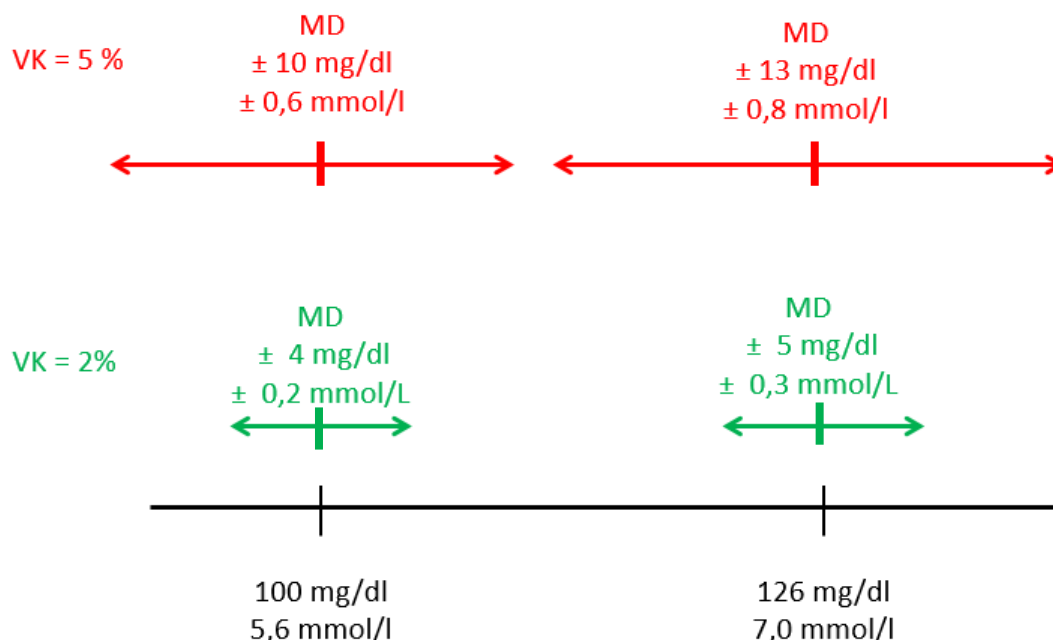


Abbildung 1: Darstellung der Minimal Difference (MD) in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration und der Streuung, die üblicherweise als Variationskoeffizient (VK) angegeben wird.

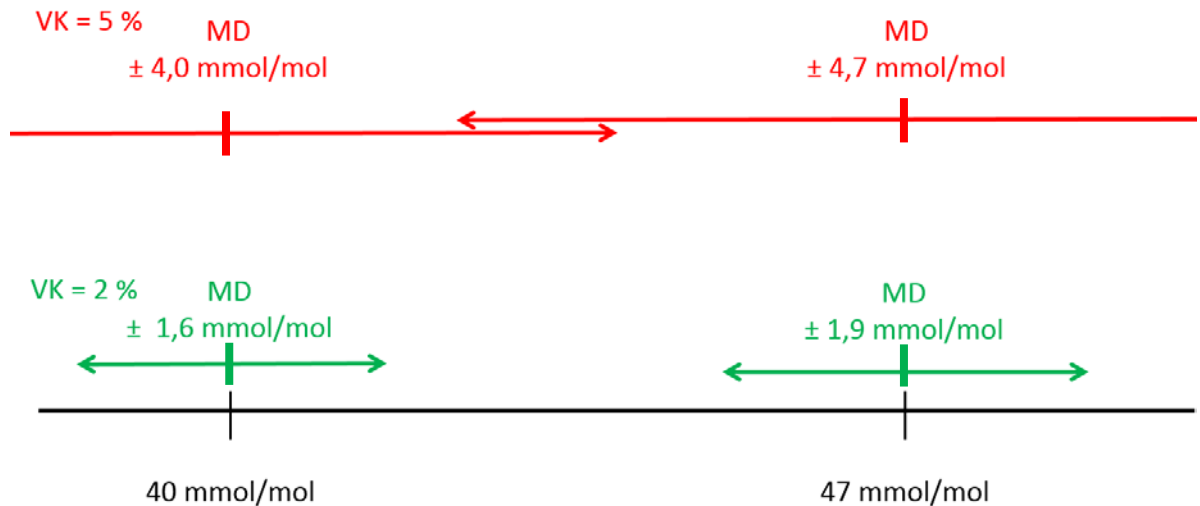


Abbildung 2: Darstellung der Minimal Differenz (MD) in Abhängigkeit von der HbA1c-Konzentration und der Streuung, die üblicherweise als Variationskoeffizient (VK) angegeben wird.

Für das HbA1c ergeben sich bei einem Grenzwert von 40 mmol/mol folgende MD abhängig vom VK:

- $\pm 1,6$ mmol/mol bei einem VK von 2%,
- $\pm 4,0$ mmol/mol bei einem VK von 5 %.

Das heißt, dass sich ein HbA1c Messwert von einem Grenzwert von 40 mmol/mol analytisch dann unterscheidet, wenn er – bei einem VK von 2 % - niedriger als 38,4 mmol/mol bzw. höher als 41,6 mmol/mol ist. Bei einem VK von 5 % liegen diese Werte bei 36 mmol/mol und 44 mmol/mol (Abbildung 2). Es ist zu erkennen, dass sich bei einem VK von 5 % die MDs überlappen, so dass sich in dem Bereich zwischen 42,3 mmol/mol 44,0 mmol/mol nicht sicher entscheiden lässt, ob dieser Wert verschieden vom unteren cut off (40 mmol/mol) bzw. vom oberen cut off (47 mmol/mol) ist.

Um die Auswirkungen des zufälligen Fehlers zu verdeutlichen hat die KLD empfohlen, die Information zur MD des entsprechenden Laboratoriums für die Analyte Glukose und HbA1c für wichtige Cut-Off-Werte anzugeben.

Die Bedeutung der Streuung lässt auf die gleiche Art und Weise für jeden beliebigen quantitativ gemessenen Laborparameter darstellen.

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland
Präsident der DDG

Prof. Dr. Lutz Heinemann
Leiter der Kommission Labordiagnostik