

Christoph Seger¹

Vom analytischen Fehler

Messen bedeutet, Fehler zu machen. Neben regulären Fehlern aus dem Messprozess kennen wir irreguläre Fehler an Einzelproben. Die Erkennung derartiger Fehler setzt voraus, dass der Kliniker in die gesamtheitliche und patientenorientierte Beurteilung der Laborergebnisse eingebunden wird.

«Wo gehobelt wird, dort fallen Späne» sagt ein wohlgeklügeltes Sprichwort. Eine beliebte und oft strapazierte Variante sagt uns: «Wer arbeitet, der macht Fehler, nur wer nicht arbeitet, macht keine.» Wenn wir uns um das Messen bemühen, dann müssen wir nicht einmal so tief in den Schatz der Sprüche und Volksweisheiten greifen. Jegliches Messinstrument liefert bei wiederholter Messung aufgrund technischer Limitationen unterschiedliche Messergebnisse. Dies ist ein dem Messen inhärentes Alltagsproblem, das nicht mit der quantenmechanischen Definition der Messunsicherheit – formuliert in der heisenbergschen Unschärferelation – zu verwechseln ist. Messen und Messfehler regieren unser tägliches Leben und die Angabe von Messwerten ohne Aussagen zur Messunsicherheit ist ein nur wenig sinnvolles Unterfangen. Daher verwundert es auch nicht, dass die Laboratoriumsmedizin mit ihrer Vielfalt an Messinstrumenten und Technologien diesem Diktum unterworfen ist.

Fehlertypen

Wir unterscheiden im Messprozess grundsätzlich die zufällige Messabweichung und die systematische Messabweichung. Zufällige Abweichungen entstehen durch kleinste Veränderungen im Messprozess selbst. Fehler können hier auch weitergegeben werden, sich fortpflanzen. So ist zum Beispiel eine minimale Intensitätsveränderung der Photometerlampe, die zur Messunsicherheit ebenso beiträgt wie Pipettierungsschritte bei der Herstellung einer Kalibratorlösung, durch kleinste, technisch nicht kompensierbare und daher zu tolerierende Stromschwankungen im Versorgungsnetz zu erklären. Zufällige Effekte sind in der Regel ungerich-

tet und normalverteilt; wiederholte Messungen führen daher zu einem Mittelwert als Schätzer für den gesuchten wahren Messwert. Die Schwankungsbreite um diesen Mittelwert wird in der Praxis oft als relative Messunsicherheit bezeichnet und in Prozent des Messergebnisses angegeben. Die systematische Messabweichung versetzt diesen Mittelwert um einen fixen Beitrag. Die Fehlkalibration des Messinstrumentes (z.B. der falsche Nullabgleich einer Waage) ist hier eine sehr häufige Abweichungsursache. Durch zufällige Messabweichungen wird ein Messergebnis immer unsicher, durch systematische Messabweichungen wird ein Messergebnis immer unrichtig. Die zufällige Messabweichung wird mit dem Begriff der Präzision assoziiert, die systematische Messabweichung mit dem Begriff Richtigkeit. Die Kombination aus Präzision und Richtigkeit einer Messung ergibt die Messgenauigkeit. Gerne wird zur Visualisierung das «Schiessscheibenmodell» eingesetzt: Erst bei hoher Präzision und Richtigkeit trifft man bei wiederholtem Schuss immer wieder ins Schwarze.

Da diese beiden Fehlertypen dem Messen selbst zuordenbar sind, nennt man sie analytische Fehler. Die Labormedizin kennt noch zwei weitere Fehlertypen: präanalytischen Fehler, die bei Tätigkeiten vor der eigentlichen Messung auftreten und postanalytische Fehler, die entsprechend den Arbeitsschritten nach der eigentlichen Messung inhärent sind. Dieser Beitrag widmet sich ausschliesslich der Arbeit mit dem analytischen Fehler.

Die Bedeutung des analytischen Fehlers

Da sowohl der prä- wie auch der postanalytische Teilprozess nicht komplett in den Händen des Faches liegt, wurde den damit assoziierten Fehlern in den ver-

A propos de l'erreur analytique

L'erreur analytique survient lors de la phase centrale du processus de médecine de laboratoire, à savoir pendant la mesure elle-même. Les méthodes de mesure modernes sont surveillées par des contrôles de processus internes et externes. Toutefois, l'analyse d'un échantillon en particulier ne peut être totalement contrôlée. Il peut arriver qu'une erreur survienne sans qu'elle corresponde aux principes de légalité des erreurs habituelles repérées par la statistique. Ce type d'erreur est isolé et irrégulier. Pour les éviter, il faut alors conserver une vue d'ensemble du patient et le clinicien doit s'engager dans le travail de laboratoire, en tant que commanditaire de l'analyse.

gangenen Jahrzehnten viel Aufmerksamkeit geschenkt. Die Fehlerquelle «Analyse» hingegen wurde immer als gut verstanden und erledigt betrachtet. Der analytische Kernprozess hat sich jedoch in den vergangenen Jahrzehnten signifikant weiterentwickelt und verändert. Prozessorientiertes Handeln, die Industrialisierung der laboranalytischen Messung und ein hohes Mass an Automatisierung prägen die medizinischen Laboratorien des 21. Jahrhunderts. Die Annahme, dass hier kaum signifikante Fehler auftreten können, kann wohl nicht länger ungeprüft in den Raum gestellt werden, da bekannt ist, dass die Beschleunigung und die Automatisierung

«Unplausible Befundlagen erweisen sich bei genauer Analyse oft als reale Probleme des Laborprozesses.»

eines Messprozesses einen Qualitätsverlust der Messung bedeuten können. Konsequenterweise wurden für viele Messgrössen Überlegungen zur maximalen Fehlertoleranz angestellt. Diese Grenzen werden durch die QUALAB im Anhang A der Richtlinie zur internen Qualitätskontrolle (IQC) verbindlich vorgegeben. Die zulässige Fehlerbreite definiert sich dabei aus der prinzipiellen Zweckbestimmung der Labormessung – ein individuelles Ergebnis muss vor dem Hintergrund der Referenzpopulationsstreuung exakt abzubilden sein.[1] Nur durch genaues Messen ist die Unterscheidbarkeit zwischen pathologischen und nicht pathologischen Wertelagen optimal möglich; die klinische Zweckbestimmung der Analytik

¹ PD Dr. Christoph Seger, labormedizinisches Zentrum Dr Risch, Buchs, SG



gibt daher die Fehlertoleranzen der Analytik vor.

Der Automatisierung und der Industrialisierung der Labormedizin wurden bereits vor vielen Jahrzehnten durch die Etablierung der statistischen Prozessüberwachung Rechnung getragen. Diese kulturtechnische Leistung, die ursprünglich für die in hohen Stückzahlen produzierende Industrie entwickelt wurde, erlaubt es, Qualitätsschwankungen des laufenden Messprozesses, den Drift der Resultatqualität oder die mangelnde Vergleichbarkeit zwischen Laboratorien mittels betriebsinterner und betriebsübergreifender Kontrollproben (IQC/EQC) zu überwachen und im Fehlerfall zyklisch agierende korrektive Massnahmen zu ergreifen. Regelwerke zur Beurteilung wurden erarbeitet und sind derart mit tradiertem Spezialistenwissen verknüpft, dass sie über die Eigenamen der Entwickler kommuniziert werden: Levey-Jennig-Kontrollkarten werden unter der Anwendung von Westgard-Regeln geprüft, korrektive Massnahmen folgen dem 1939 erstmals beschriebenen Demingkreis, der auch als Shewhart Cycle oder PDCA-Zyklus («plan – do – check – act») bekannt geworden ist. Es soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass für unseren Wirkungsbereich ein sehr gutes und praxisorientiertes Schema

für die korrektiv wirkenden Abweichungsüberprüfung zur Verfügung steht: der kontinuierliche Verbesserungsprozess (KVP) der QUALAB.

Der irreguläre analytische Fehler

Es darf aber auf gar keinen Fall übersehen werden, dass es sich – wie weiter oben bereits ausgeführt – beim Einsatz von IQC und EQC um prozessbegleitende Massnahmen, um eine Möglichkeit der Prozesskontrolle, handelt. Von wenigen Plausibilitätsprüfungen, die den Laborprozess in seiner Gesamtheit begleiten (z.B. grobe Abweichung der Spezimenqualität wie Hämolyse, grobe Abweichung der Reaktionskinetik, Unterdrückung des internen Standards in der LC-MS/MS, Delta-Check in der Validation usw.) abgesehen, ist die individuelle Patientenprobe in der Regel keiner individuellen Qualitätskontrolle unterworfen. Daher bleibt die Möglichkeit der fehlerhaften Messung einer Einzelprobe – sei es aufgrund einer biologischen Abnormität der Probe, die bei der Testentwicklung nicht berücksichtigt wurde, oder sei es aufgrund eines physikalischen Versagens des Messsystems – immer bestehen. Derartige «irreguläre» Vorfälle sind in einer modernen industrialisierten Laborinfrastruktur, die unter hohem ökonomischem Druck einen immer höheren Auftragsdurchsatz in immer kürzerer Zeit zu bewälti-

gen hat, als unvermeidbares Restrisiko zu verstehen.[2] Ziel verantwortungsbewusster Laborarbeit muss es sein, derartige Risiken zu erkennen, die Aufmerksamkeit der betroffenen Mitarbeiter, Fachkollegen und Auftraggeber für die Existenz von Risiken zu schärfen und sowohl auf die Hersteller wie auch die Anwender von In-vitro-Diagnostika einzuwirken, sich aktiv an der Minimierung derartiger Risiken zu beteiligen.

Der Brain-to-Brain Loop

Aus den genannten Gründen kommt dem Auftraggeber (d.h. in der Regel dem behandelnden Arzt) eine bedeutende Rolle in der Qualitätssicherung der Labormedizin zu. Er muss zwingend in seiner synoptischen Zusammenschau die Laborergebnisse kritisch vor dem Hintergrund sonstiger Ergebnisse und der klinischen Präsentation der Patienten bewerten. Er ist angehalten, wenig oder nicht plausible Ergebnisse umgehend dem Labor zu melden, denn unplausible Befundlagen erweisen sich bei genauer Analyse oft als reale Probleme des Laborprozesses. Die akribische Aufarbeitung derartiger Fälle ist daher eine der wichtigsten Säulen der Weiterentwicklung aller Aspekte der Labormedizin. Auch ist es nur durch diese Rückmeldung, durch den Zirkelschluss im seit vielen Jahrzehnten erfolgreich praktizierten «brain to brain loop» [3] dem Zuweiser möglich, als valide bestätigte pathologische Laborresultate, die nicht mit der klinischen Präsentation des Patienten zur Deckung zu bringen sind, als Ausgangspunkt für weiterführende Untersuchungen heranzuziehen.

Korrespondenz
christoph.seger@risch.ch

Fallvignette:

Patientenschaden durch irregulären analytischen Fehler

Im Zuge eines Check-ups wurde bei einer 40-jährigen Frau mittels Ultraschall ein Knoten an der Schilddrüse entdeckt. Da die Erscheinungsform des Knotens verdächtig war, wurden eine labormedizinische Abklärung eingeleitet; darunter auch eine Messung des Calcitonin-Spiegels. Bei ansonsten unauffälliger Wertelage wurde das Calcitonin-Messergebnis von 200 ng/L (Referenzbereich <10 ng/L) als hinweisend auf einen C-Zell-Tumor (medulläres Schilddrüsenkarzinom) interpretiert. Vor dem operativen Eingriff wurde das Calcitonin-Resultat durch ein zweites Labor bestätigt. Nach erfolgreicher Schilddrüsenresektion wurde in der histopathologischen Aufarbeitung des gewonnenen Gewebes ein Anzeichen für ein C-Zell-Karzinom gefunden. Der postoperative Calcitonin-Spiegel blieb jedoch

unverändert hoch. Zur Bestätigung dieses ungewöhnlichen und wenig plausiblen Ergebnisses wurde eine Kontrollmessung in einem dritten Labor angeordnet. Diese Messung ergab ein unauffälliges Resultat im Referenzbereich. In der nachfolgenden Fallaufarbeitung wurde festgestellt, dass präoperativ sowohl die Erstmessung wie auch die unabhängige Bestätigungsmessung mit einem Immunoassay des gleichen Herstellers durchgeführt wurden. Es ist davon auszugehen, dass dieser unglückliche Fallverlauf darauf beruht, dass die Patientenprobe endogene Störkomponenten (z.B. heterophile Antikörper) enthalten hat, die mit dem einen der beiden Immunoassays dergestalt interferiert haben, dass falsch-positive Messergebnisse erzielt worden sind.

Referenzen

1. Gurr E, Haeckel R, Orth M, Streichert T. Festlegung der zulässigen Messunsicherheit quantitativer Messgrößen in der Laboratoriumsmedizin. J Lab Med 2017;41:53-58.
2. Vogeser M, Seger C. Irregular analytical errors in diagnostic testing - a novel concept. Clin Chem Lab Med. 2018;56:386-96.
3. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. Am J Clin Pathol. 2011;136:829-33.