

Verbesserung der Therapiesicherheit durch eine einheitliche Kalibration von POCT-Glukose-Messgeräten auf Plasma

Stellungnahme der Arbeitsgruppe POCT der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Improvement of therapeutic safety through standardized plasma calibration of blood glucose test systems at the point-of-care

Statement of the POCT Working Group of the German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (DGKL)

Für die Arbeitsgruppe POCT: Theodor Koschinsky^{1,*}, Ralf Junker², Peter B. Lupp³ und Harald Schlebusch⁴

¹ Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland

² Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

³ Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München, Deutschland

⁴ Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität, Bonn, Deutschland

Zusammenfassung

Blutglukosebestimmungen werden heute weitgehend patientennah im ambulanten und stationären Bereich sowie bei der Patientenselbstkontrolle mit Hilfe mobiler Kleingeräte durchgeführt. Obwohl im Allgemeinen kapilläres oder venöses Vollblut verwendet wird, können die Ergebnisse – abhängig von der unterschiedlichen Kalibration der Teststreifen durch die Hersteller – als Vollblutglukose oder als Plasmaglukose angegeben werden, was einen Unterschied von ca. 11% ausmacht. Daraus können therapeutische Fehlentscheidungen resultieren. Um das Risiko einer Verwechslung von Vollblut- und Plasmaglukoseergebnissen zu vermeiden, hat die IFCC 2005 vorgeschlagen, Glukoseergebnisse – unabhängig von Probenart und Messmethode – nur noch als Plasmawerte anzugeben. Dieser Empfehlung sollte auch in Deutschland möglichst rasch gefolgt werden.

*Korrespondenz: Prof. Dr. Theodor Koschinsky, Heilmannstr. 25f, 81479 München, Deutschland
E-Mail: tkoschinsky@t-online.de

Schlüsselwörter: Bezugsgröße; Glukose; Plasma-Kalibration; Point-of-Care Testing (POCT); Standardisierung.

Abstract

Blood glucose measurements are performed mainly at the point-of-care in out-patient settings and in hospitals as well as for patient self-monitoring mainly by small hand-held devices. Generally, capillary or venous blood is used as a sample but results are variably reported, depending on the different calibration procedures of the test strips by the manufacturers, as either whole blood or as plasma glucose, accounting for a difference of ca. 11%. This can result in therapeutic misjudgments. To avoid the risk of confusion of whole blood and plasma results, in 2005 the IFCC has proposed to report all results only as glucose concentration in plasma, irrespective of sample type or measurement technique. This recommendation should be followed in Germany as soon as possible.

Keywords: blood glucose; plasma calibration; point-of-care testing (POCT); standardization.

Einführung

Blutglukosebestimmungen werden heute zum größten Teil patientennah als Point-of-Care-Testing (POCT) durchgeführt. Dazu werden überwiegend mobile Kleingeräte eingesetzt, aber auch Tischgeräte, mit denen zusätzlich andere Parameter gemessen werden können. Derartige POC-Glukosemessungen sind für eine optimale Stoffwechseleinstellung von Patienten sowohl mit Diabetes mellitus als auch mit akuten transitorischen Störungen des Glukosestoffwechsels im Zusammenhang

mit anderen Erkrankungen, wie z.B. akutem Herzinfarkt, essentieller Bestandteil einer leitliniengerechten Behandlung [1].

Der Bedarf an Glukosemessungen hat in den letzten Jahren sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich deutlich zugenommen und dadurch auch die Weiter- und Neuentwicklung von geeigneten POCT-Messsystemen stimuliert. Glukoseteststreifen und -geräte für die Patientenselbstkontrolle nehmen mit einem Marktvolumen von 0,5 Milliarden Euro etwa zwei Drittel des Gesamtmarktes für patientennahe Untersuchungsverfahren in Deutschland ein [2].

Ursprünglich hatte sich die Glukosebestimmung in venösem Plasma, Venenvollblut und Kapillarblut der Fingerbeere, das ein Gemisch aus arteriellem und venösem Blut, interstitieller Flüssigkeit und Zellflüssigkeit darstellt und dessen Zusammensetzung von Probe zu Probe variieren kann, als klinischer Standard etabliert. In den letzten Jahren sind jedoch auch POCT-Glukosemessungen in intradermalen und subkutanen interstitiellen Flüssigkeiten vorwiegend im Kontext von kontinuierlichen Messverfahren hinzugekommen. Noch in der klinischen Entwicklung und Erprobung befindet sich eine Vielzahl von nichtinvasiven Verfahren zur patientennahen Glukosebestimmung in verschiedenen extravasalen Kompartimenten [1, 3].

Hieraus ergibt sich die Frage, welche Glukosekonzentration für Diagnostik und Therapie die repräsentativste und unter dem Aspekt der Alltagstauglichkeit für patientennahe Messungen die praktikabelste ist.

Physiologische Schwankung der Glukosekonzentration

Bekanntlich unterscheiden sich zu einem gegebenen Zeitpunkt die Glukosekonzentrationen in verschiedenen Teilen des Organismus schon aus physiologischen Gründen: z.B. besteht im Blut ein Konzentrationsgefälle vom arteriellen System über das Kapillarnetz zum venösen System; im akralen Kapillarnetz der Haut von Körperstamm und Extremitäten kommt es bei raschen Änderungen der arteriellen Blutglukosekonzentration zu klinisch relevanten Verzögerungen im Vergleich zur Konzentration in der Fingerbeere; im Interstitium oder in anderen Kompartimenten spielen zusätzlich variable Diffusionsgradienten für die Glukose eine Rolle, die zum einen vom Konzentrationsgefälle gegenüber dem Kapillarblut abhängen und die sich zum anderen in Abhängigkeit von der wechselnden, hormonell und metabolisch regulierten Glukoseaufnahme des umgebenden Gewebes ändern.

Die Entwicklung von Messsystemen mit einem sehr geringen Blutbedarf ermöglicht es, Kapillarblut auch aus den Hautbereichen von Arm, Bein und Abdomen zu gewinnen. Dadurch werden die empfindlichen Fingerkapillaren geschont und die Abnahme ist weniger schmerz-

haft. Auch wenn sich die Glukosewerte zwischen diesen Bereichen und dem Finger bei körperlicher Ruhe und im Nüchternzustand nicht unterscheiden, kommt es bei raschen Konzentrationsänderungen ($> 2 \text{ mg/dL/min}$) in beiden Richtungen, z.B. nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten, nach Injektion einer hohen Insulinmenge, intensiver körperlicher Arbeit oder Sport, zu einer im Mittel 30-minütigen klinisch relevanten Verzögerung bei der Angleichung der Glukosekonzentration in den alternativen Bereichen an die Werte im Finger [4].

Glukose im Blut

Glukose passiert durch passiven Transport die Erythrozytenmembran und verteilt sich gleichmäßig zwischen Plasma und Erythrozyten. Theoretisch ist die Konzentration der freien Glukose im wässrigen Kompartiment die geeignete, weil biologisch wirksame Kenngröße, deren Konzentration in mmol/kg Wasser angegeben wird. Bisher hat sich jedoch in der klinischen Praxis nur die Messung der Glukosekonzentration im Vollblut und im venösen Plasma durchgesetzt (angegeben in mmol/L bzw. mg/dL).

Während die Molalität der Glukose ($= \text{mg Glukose/kg Wasser}$) im wässrigen Kompartiment gleich ist, ist ihre Molarität ($= \text{Konzentration}$) in den Erythrozyten niedriger als im Plasma, da der typische Wassergehalt der Erythrozyten $0,71 \text{ kg H}_2\text{O/L}$, des Plasmas jedoch $0,93 \text{ kg H}_2\text{O/L}$ beträgt. Bei einem Hämatokrit (Hkt) von 43% berechnet sich daraus ein Faktor von 1,11 für die Umrechnung von Vollblut- in Plasmaglukose. Bei Proben mit abweichenden Hämatokrit-Messwerten ist dieser Faktor aber nicht exakt. Bei extremen Hämatokrit-Konzentrationen kann für den Umrechnungsfaktor eine „Hämatokrit-Korrektur“ nach der Formel $f = 0,84 / (0,93 - 0,22 \times \text{Hkt})$ sinnvoll sein. Mit dem so errechneten Korrekturfaktor ist dann der Umrechnungsfaktor 1,11 zu multiplizieren [5, 6].

Von dieser physiologischen Hämatokrit-Abhängigkeit der Vollblut-Plasma-Differenz ist eine technisch bedingte Hämatokrit-Interferenz zu unterscheiden, die – in unterschiedlichem Ausmaß – bei fast allen POCT-Glukose-Messgeräten auftritt und im Allgemeinen dazu führt, dass bei hohen Hämatokrit-Werten zu niedrige und bei niedrigen Hkt-Werten zu hohe Glukosewerte gemessen werden. Dadurch ergeben sich insbesondere für Neugeborene mit hohen Hämatokrit-Werten Schwierigkeiten bei der zuverlässigen Erkennung einer neonatalen Hypoglykämie. Bei einigen neueren Systemen wird der Hämatokrit-Wert auf einem speziellen Teststreifenfeld konduktometrisch gemessen und zur Korrektur der Hämatokrit-Interferenz verwendet. Dadurch kann eine weitgehende Unabhängigkeit der Ergebnisse vom Hämatokrit-Wert der Probe im Bereich 20% bis 70% Hkt erreicht werden.

Technische Einflüsse auf die gemessene Glukosekonzentration

Die modernen Testsysteme zur patientennahen Glukosemessung ex vivo sind vorwiegend für die Verwendung von Vollblut (kapillär oder venös) konzipiert. Aufgrund einer unterschiedlichen automatischen Verarbeitung der Vollblutprobe bei den verschiedenen Testverfahren erfolgt die eigentliche Messung jedoch in unterschiedlichen Probenmedien, z.B. im Hämolyt oder in unterschiedlichen, plasmaähnlichen Filtraten, aber auch im unveränderten Vollblut. Bei der Bestimmung wird die Glukose enzymatisch umgesetzt und das Reaktionsprodukt elektrochemisch oder photometrisch detektiert. Die Testsysteme zur kontinuierlichen subkutanen Glukosemessung in vivo sind entweder auf die subkutane interstitielle Flüssigkeit oder auf ein Dialysat daraus als Probenausgangsmaterial eingestellt, das weder Plasma- noch Vollblut-ähnlich ist. Dagegen unterscheidet sich die Messmethodik nicht grundsätzlich von der oben beschriebenen.

Bei den Verfahren werden als Enzyme Glucoseoxidase oder Glucosedehydrogenase verwendet, als Coenzyme FAD oder PQQ und als Mediatoren meist Luftsauerstoff, Hexacyanoferrat oder Nitrosoanilin. Die Kombination der einzelnen Komponenten ist für die Spezifität der Reaktion verantwortlich und erklärt bei einigen Systemen auftretende, besonders im stationären Gesundheitsbereich klinisch wichtige Interferenzen, z.B. durch Sauerstoff, Maltose, Galaktose oder bestimmte Medikamente. Zusätzliche Elektroden können den Einfluss von Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Hämatokrit auf das Ergebnis kompensieren [5].

Da mit diesen Testverfahren die jeweilige reale Glukosekonzentration nicht direkt gemessen, sondern indirekt über Messgrößen, wie z.B. Strom- oder Farbänderung, erfasst wird, müssen die Verfahren kalibriert und die Messgrößen in entsprechende Glukosewerte umgerechnet werden. Die Kalibration erfolgt herstellerseitig mittels unterschiedlicher firmen- und gerätespezifischer Verfahren, deren Details in der Regel nicht veröffentlicht werden. Dabei können die Ergebnisse entweder auf Vollblut oder auf Plasma bezogen, d.h. entweder als Vollblut- oder Plasmakonzentrationen angegeben werden [1].

Aber auch unabhängig von der Kalibration auf Vollblut oder Plasma können sich die Messwerte zwischen unterschiedlichen Gerätetypen, oder auch innerhalb einer Modellreihe stark unterscheiden – unter anderem wegen Qualitätsstreuungen bei Geräten und Teststreifen [7]. Zusätzlich tragen methodische Unzulänglichkeiten in den Durchführungen von Evaluierungen und Methodenvergleichen zur Unsicherheit bei der Interpretation von systematischen Unterschieden zwischen Messwerten bei. Zwar existieren dazu verschiedene Lösungsansätze, z.B. des „Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)“ oder der „STARD Initiative“, die aber in vielen Studien nur unzulänglich umgesetzt worden sind [5].

Diagnostik

Fortschritte bei der technischen Entwicklung haben die Messfehler moderner Systeme so weit reduziert, dass z.B. die neue Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung (RiliBÄK 2008), die auch bei patientennahen Glukosemessungen eine maximal erlaubte Abweichung von $\pm 11\%$ vom Sollwert einer Kontrollprobe festlegt, erfüllt werden kann [8]. Auch nach den Richtlinien der DDG soll die Primärdiagnose eines Diabetes mellitus nur aufgrund von Glukosemesswerten gestellt werden, die mit einer qualitätskontrollierten Messmethode gewonnen worden sind.

Um die Fehler, die sich aus der Vielfalt von Glukosemessverfahren ergeben können, für die primäre Diagnostik und für Therapieentscheidungen möglichst gering zu halten, hat die Deutsche Diabetes-Gesellschaft in ihren entsprechenden Leitlinien in Übereinstimmung mit internationalen Übereinkünften noch für vier verschiedene Probenarten (Plasmaglukose: venös oder kapillär; Vollblutglukose: venös oder kapillär) äquivalente Konzentrationsbereiche bzw. -grenzen festgelegt [3, 9].

Für die Verlaufsdiagnostik mit der darauf basierenden Therapieentscheidung wie auch für die Vergleichsuntersuchungen zwischen einem Glukose-POCT-System und einer nasschemischen Referenzmethode im klinisch-chemischen Labor (Hexokinase/Glukose-6-Dehydrogenase-Methode), die in Deutschland bei einer Glukosebestimmung aus Vollblut zu Angaben als Vollblut- oder Plasma-Glukose führen kann, gilt implizit das gleiche Prinzip: die Glukosekonzentrationen, die den jeweiligen Therapiealgorithmen oder Vergleichen zugrunde liegen, müssen auf die gleiche Weise gemessen worden sein wie der aktuelle Verlaufswert, zumindest muss aber das Ergebnis äquivalent sein. Dies gilt auch für Verfahren zur Kontrolluntersuchung der Glukosemessgeräte für die Patientenselbstkontrolle, die in Diabetes-Schwerpunktpraxen eingesetzt werden [1].

Mit anderen Worten: wer Vollblutglukosewerte misst, muss auch seine Therapiealgorithmen bzw. Vergleichsmessungen auf Vollblutglukosewerten aufbauen, und wer Plasmaglukosewerte misst, muss auch seine Therapiealgorithmen bzw. Vergleichsmessungen auf Plasmaglukosewerten ausrichten.

Schlussfolgerungen

Vielfältige Einflussfaktoren können die Interpretation von Glukosemesswerten im klinischen Alltag erschweren, wo möglichst einheitliche Bezugssysteme für die Beurteilung von Glukosekonzentrationswerten bei der Therapieumsetzung benötigt werden. Akut kann die Verknüpfung dieser Umstände den Patienten, insbesondere durch hypoglykämische Entgleisungen gefährden, längerfristig können unzureichende Therapieanpassungen eine optimale Stoffwechseleinstellung verhindern [1].

So banal diese Feststellung auch ist, im Alltag der stationären wie ambulanten Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus sind die beschriebenen Sachverhalte den Betroffenen vielfach ebenso wenig gegenwärtig wie den Mitgliedern des betreuenden Diabetes-Teams. Zum einen ist der theoretische Unterschied zwischen Vollblut- und Plasma-Glukosemesswerten nicht zwangsläufig bekannt, zum anderen wissen Diabetiker vielfach nicht, worauf ihre Therapiealgorithmen basieren oder sie wechseln im Laufe ihrer Behandlung das Glukosemesssystem, ohne zu realisieren, dass es dabei zu einem Wechsel der Messmethodik kommt [10].

In Deutschland sind Testsysteme zur patientennahen Glukosemessung sowohl mit Kalibration auf Vollblutwerte (z.B. Bayer Vital) als auch auf Plasmawerte (z.B. Abbott Diabetes Care oder Ortho-Clinical Diagnostics, LifeScan) im Handel. Roche Diagnostics hat seit September 2009 begonnen, seine bisher auf Vollblut kalibrierten Testsysteme schrittweise über mehrere Monate auf Plasmakalibration umzustellen. Bei Reisen in Länder, in denen keine Messsysteme oder Teststreifen zur Verfügung stehen, die auf Vollblutglukosewerte kalibriert sind, z.B. in den USA und vielen anderen Teilen der Welt, kann das zu Problemen und einer mangelhaften Therapieeinstellung führen.

Mit immer engeren Therapieabstufungen, Norm- und damit auch der Hypoglykämie näheren Therapiezielen, sowie schneller und effektiver wirksamen Therapeutika (z.B. intensiviert konventionelle Insulintherapie oder kontinuierliche subkutane bzw. intravenöse Insulininfusion) steigen bei fehlender Beachtung der beschriebenen Problematik die Risiken einer Fehlentscheidung an den Stufengrenzen der glukosekonzentrationsabhängigen Insulin- oder Kohlenhydratportionsalgorithmen. Die daraus resultierenden Konsequenzen liegen einerseits im erhöhten Risiko akuter hypoglykämischer Entgleisungen, andererseits im Sinne Hyperglykämie-bedingter Langzeitkomplikationen.

Um das Risiko einer Verwechslung zwischen Vollblut- und Plasma-Glukosewerten zu beenden, hat die International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) bereits 2005 vorgeschlagen, Glukoseergebnisse nur noch als Plasmawerte anzugeben, unabhängig von Probenotyp und Messmethode [11]. Dieser Vorschlag ist, z.B. in den USA in Übereinstimmung mit der American Diabetes Association wie auch in den meisten Teilen der Welt und Europas, erfolgreich und ohne erkennbare Probleme nach der Umstellung realisiert worden. In Deutschland, Österreich und Spanien ist dieser Vorschlag bisher nicht umgesetzt worden.

Vor diesem Hintergrund befürwortet die Arbeitsgruppe POCT der DGKL eine neue Initiative mit dem Ziel, die

Empfehlung der IFCC auch in Deutschland sowohl für patientennahe Glukosemessungen als auch für solche im klinisch-chemischen Labor umzusetzen. Die Arbeitsgruppe ist bereit, die dafür notwendigen Übergangsregelungen und Informationskonzepte im Rahmen der DGKL und in Kooperation mit diabetesDE, der neuen deutschen gemeinsamen Diabetes-Organisation, den an der Gesundheitsversorgung in Deutschland Beteiligten und der Industrie mit vorzubereiten, und auch an der Informationsvermittlung auf allen relevanten Ebenen teilzunehmen.

Literatur

1. Koschinsky T, Wahl HG. Glukosebestimmung und Diabetesdiagnostik mittels POCT. In: Luppä PB, Schlebusch H. POCT – Patientennahe Labordiagnostik. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2008:253–66.
2. Deutscher Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH), www.vdgh.de 2009.
3. Haeckel R, Hänecke P, Koschinsky T, Luppä P, Schlebusch H, Wahl HG. Patientennahe Laboratoriumsdiagnostik (Point-of-Care Testing): Empfehlungen zum Einsatz von unterschiedlichem Probenmaterial für die Diagnostik des Diabetes mellitus. J Lab Med 2004;28:241–6.
4. Jungheim K, Koschinsky T. Glucose monitoring at the arm: risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. Diabetes Care 2002;25:956–60.
5. Wahl HG, Koschinsky T, Schlebusch H. Glukosebestimmung. In: Luppä PB, Schlebusch H. POCT – Patientennahe Labordiagnostik. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2008: 55–66.
6. Carstensen B, Lindström J, Sundvall J, Borch-Johnsen K, Tuomilehto J, DPS Study Group. Measurement of blood glucose: comparison between different types of specimens. Ann Clin Biochem 2008;45:140–8.
7. Kristensen GB, Christensen NG, Thue G, Sandberg S. Between-lot variation of external quality assessment of glucose: clinical importance and effect on participant performance evaluation. Clin Chem 2005;51:1632–6.
8. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Ärzteblatt 2008;105:A341–55.
9. Scherbaum WA, Kiess W (Hrsg.). Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel 2006; 1 Suppl 2 (aktualisierte Version auf den Webseiten der DDG www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de).
10. Koschinsky T. Blutzuckerselbstmanagement-Report 2006 offenbart Wissens- und Handlungsdefizite. Diabetes Stoffw Herz 2007;16:185–92.
11. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Külpmann WR, et al. Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated). Clin Chem 2005;51:1573–6.