

Glucometer 3 – ein neues Gerät zur trockenchemischen Blutzuckerbestimmung

Untersuchungen zu Präzision, Richtigkeit und Hämatokriteinfluß

Glucometer 3 – a new Reflectance Meter for Blood Glucose Determination

Investigations on Precision, Accuracy and Hematocrit Influence

H. Schlebusch¹, M. Sorger², I. Paffenholz¹

¹ Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

² Medizinische Poliklinik der Universität Bonn

Zusammenfassung:

Ein neues System zur trockenchemischen Blutzuckerbestimmung (Glucometer 3/Glucofilm) wurde während eines Zeitraums von 5 Monaten untersucht.

Die Präzision erfüllt die Anforderungen der Bundesärztekammer an quantitative Glucosebestimmungen, die Richtigkeit der Ergebnisse ist hingegen unbefriedigend, da 36% aller Messungen eine Abweichung von mehr als 15% vom naßchemischen Vergleichswert aufweisen. Bei Zunahme des Hämatokrits um 10% werden die Glucosewerte im normoglykämischen Bereich um 12%, im hyperglykämischen Bereich um 5–20% niedriger.

Schlüsselwörter:

Glucose – Reflektometer – Richtigkeit – Hämatokrit

Summary:

A new reflectance meter (Glucometer 3) and test strip (Glucofilm) for blood glucose determination was tested during a period of 5 months.

The device meets the standards of the German Medical Council for precision of blood glucose determinations. However, accuracy of the results is unsatisfactory, as 36% of the measurements show differences more than 15% of the reference values. An increase in hematocrit of 10% affects glucose results by 12% in the normoglycemic and by 5–20% in the hyperglycemic measuring range.

Keywords:

Blood glucose monitoring – reflectance meter – accuracy – hematocrit

Einleitung

In unserer Arbeit „Netzunabhängige Kleingeräte zur Blutzuckerbestimmung im Krankenhaus – Präzision, Richtigkeit, Hämatokrit- und Temperatureinfluß“ (Lab.med. 15, 535–540 [1991]), wurden für das Glucometer M der Firma Bayer Diagnostic, München, teilweise wenig befriedigende Untersuchungsergebnisse ermittelt. Dies haben wir im wesentlichen auf den verwendeten Teststreifen „Glucostix“ zurückgeführt. Inzwischen wurde sowohl ein neues Gerät (Glucometer 3) wie auch ein verbesserter Teststreifen (Glucofilm) auf den Markt gebracht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, das neue System nach der in Lab.med. 15, 535–540 (1991) beschriebenen Versuchsanordnung zu testen und die Ergebnisse mit denen des alten Systems Glucometer M/Glucostix zu vergleichen.

Material und Methoden

Es wurden vier Glucometer-3-Geräte und drei Chargen des Teststreifens Glucofilm (C 191 0120, C 191 2120 und E 191 2120) während eines Zeitraums von 5 Monaten untersucht. Zwischen den Geräten und Teststreifenchargen fanden wir keine wesentlichen Unterschiede, so daß die Ergebnisse als repräsentativ für das System Glucometer 3/Glucofilm gelten können.

Die Bestimmung der Präzision in der Serie erfolgte mit heparinisierten Venenblutproben, denen Maleinimid zur Glycolysehemmung zugesetzt war (Endkonzentration in der Probe: 1 g/l).

Zur Bestimmung der Präzision von Tag zu Tag wurden sowohl wäßrige Glucoselösungen als auch Patientenserum verwendet. Die aliquotierten Lösungen bzw. Seren wurden bei – 20°C eingefroren.

Für den Methodenvergleich wurden 73 Kapillarblutproben mit Glucosekonzentrationen zwischen 70 mg/dl und 415 mg/dl analysiert; der Hämatokritwert der Proben lag zwischen 36% und 49%.

Als Vergleichsmethode diente die Glucosebestimmung im enteweißten Vollblut mittels Hexokinase-reaktion (Reagentien: Boehringer Mannheim. Photometer: Eppendorf-Netheler-Hinz, Modell 6115 S, Hg 334).

Die Regressionsgerade wurde nach dem Verfahren von Bablok und Passing (1) berechnet.

Um den Einfluß des Hämatokritwertes auf das Ergebnis zu ermitteln, wurden zwei heparinisierte Venenblutproben mit Glucosekonzentrationen von 95 und 255 mg/dl zur Glycolysehemmung mit Maleinimid versetzt und aliquotiert; nach schonender Zentrifugation (300 g, 5 Minuten) wurde durch Ab- bzw. Zupipettieren des überstehenden Plasmas der Hämatokrit der Aliquote auf Werte zwischen 20% und 70% eingestellt. Die Proben wurden nach Resuspendieren mit dem Glucometer 3 und der Referenzmethode gemessen.

Ergebnisse und Diskussion

Gegenüber dem Glucostix-Teststreifen weist der neue Glucofilm-Streifen einige Verbesserungen auf. Der Blut tropfen wird wie bisher vor der Messung abgewischt, dies ist jedoch – dank der glatten Oberfläche des Streifens – nun gleichmäßig und ohne Schwierigkeiten möglich. Bei dem alten Streifen hingegen wurde das Blut abgetupft; das Ergebnis war wegen der rauhen Oberfläche des Testfeldes in starkem Maß von der individuellen Ausführung dieses Schritts abhängig.

Diese Verbesserung mag u. a. dazu beitragen, daß sowohl für die Präzision in der Serie wie auch für die Präzision von Tag zu Tag gegenüber dem alten System deutlich bessere Werte gemessen wurden (Tab. 1). Die Streuungen der Ergebnisse von Tag zu Tag sind auf etwa die Hälfte gesunken.

Auch beim Methodenvergleich ist die Streuung der Ergebnisse um die Ausgleichsgerade wesentlich geringer ($r = 0,987$ gegenüber $r = 0,961$). Abbildung 1 zeigt jedoch, daß die Ausgleichsgerade mit $y = 10,3 + 1,052x$ signifikant von der idealen Geraden $y = x$ (die bei der ge-

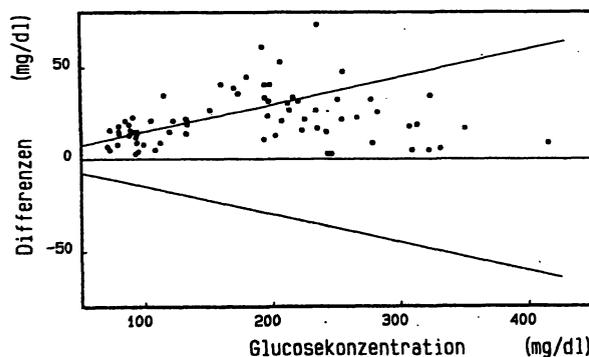


Abb. 1: Glucosekonzentration in 73 Kapillarblutproben. Die Differenzen zwischen trockenchemischen und naßchemischen Ergebnissen sind auf der y-Achse, die naßchemischen Vergleichswerte auf der x-Achse aufgetragen. Die Linien stellen den $\pm 15\%$ -Strebereich dar.

Tab. 1: Präzision in der Serie ($N = 15$) und von Tag zu Tag ($N = 20$) (\bar{x} = Mittelwert, s = Standardabweichung, $V\%$ = Variationskoeffizient)

		Präzision in der Serie Vollblut	Präzision von Tag zu Tag wäßrige Glucoselösung	Patientenserum
hoher Bereich	\bar{x}	324	303	367
	s	11,3	8,10	8,44
	$V\%$	3,5	2,7	2,3
mittlerer Bereich	\bar{x}	187	142	179
	s	7,74	4,52	4,83
	$V\%$	4,1	3,2	2,7
niedriger Bereich	\bar{x}	70	65	64
	s	3,25	1,63	2,37
	$V\%$	4,6	2,5	3,7

wählten Bias-Plot-Darstellung (2) der waagerechten Null-Linie entspricht) abweicht. Die Glucometerwerte sind im Mittel um 21 mg/dl ($= 11,6\%$) zu hoch, und bei 3 Werten ist die Differenz zur Vergleichsmethode > 50 mg/dl. Ein ähnliches Ergebnis wurde vor kurzem in der Zeitschrift „Health Devices“ publiziert (3). Im angestrebten Blutzuckerbereich zwischen 70 und 130 mg/dl wird durchschnittlich 14 mg/dl zu hoch gemessen. Nach den Forderungen der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) dürfen Ergebnisse von Kleinreflektometern nicht mehr als 15% von den Referenzmethodenwerten abweichen, wenn sie den ärztlichen Anforderungen an eine optimale Blutzuckerselbstkontrolle genügen sollen (4). Diese Forderung wäre wohl im wesentlichen realisierbar, wenn die Kalibration des Systems geändert würde. Die augenblickliche Kalibration ist jedoch unbefriedigender als beim alten System, da jetzt 36% aller gemessener Proben außerhalb des $\pm 15\%$ -Bereichs liegen, während dies bei der Glucometer/Glucostix-Untersuchung „nur“ für 17% der Proben galt.

Zur Bestimmung der Richtigkeit einer Methode analysiert man üblicherweise – wie auch in vorliegender Arbeit – dieselbe Probe mit der zu testenden Methode und einer Referenzmethode. Für naßchemische Glucosebestimmungen wird jedoch in den USA – anders als in Europa – im allgemeinen nicht kapilläres oder venöses Vollblut, sondern Plasma oder Serum verwendet.

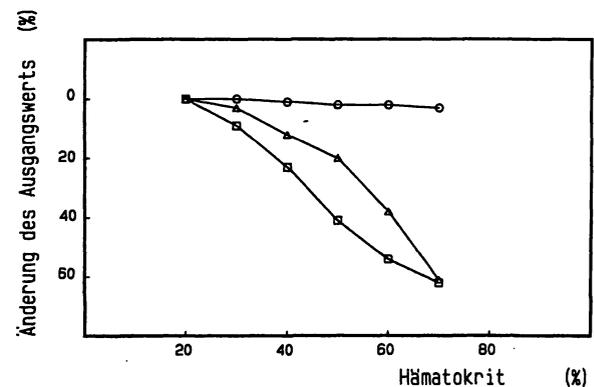


Abb. 2: Einfluß des Hämatokritwertes auf Blutzuckerergebnisse. \circ — \circ Referenzmethode (die Änderung in Prozent des Ausgangswerts mit steigendem Hämatokrit ist für beide Bereiche identisch) \square — \square Glucometer 3 im normoglykämischen Bereich \triangle — \triangle Glucometer 3 im hyperglykämischen Bereich

Im Vergleich zum Plasma ist die Glucosekonzentration im Vollblut durch den „Volume Displacement Effect“ ca. 10–15 % niedriger (abhängig vom Hämatokrit und Eiweißgehalt der Probe) (5, 6).

Wir vermuten, daß für die Kalibration des in den USA entwickelten Glucometer 3 (Miles Inc., Diagnostic Div., Elkhart In, USA) nicht die Glucosekonzentration in der Vollblut-, sondern der entsprechenden Plasmaprobe herangezogen wurde. Dadurch werden die systematischen Differenzen zwischen den Glucometerwerten und den naßchemischen Ergebnissen wesentlich geringer.

Für den europäischen Markt sollte die Kalibration jedoch auf Vollblut bezogen werden.

Bei allen Systemen zur trochenchemischen Glucosebestimmung aus Vollblut wird ein Einfluß des Hämatokritwertes auf das Ergebnis beobachtet.

Die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft gibt in ihrem „Consensus Statement on self-monitoring of blood glucose“ die Größe dieses Effekts mit 4 bis 30 % (pro 10 % Hämatokrit-Änderung) – je nach verwendetem System – an, ohne daß dort detailliertere Angaben über einzelne Geräte gemacht werden oder nach Meßbereichen unterschieden wird (4). In eigenen Untersuchungen (7) konnten wir – je nach Gerät und Meßbereich – eine Verminderung der Werte um 4–20 % pro 10 % Hämatokritzunahme feststellen.

Die Gründe dafür sind im wesentlichen physikalischer Natur. Im Gegensatz zur naßchemischen Glucosebestimmung im Vollblut wird bei den trockenchemischen Verfahren lediglich die Glucose im Plasmaanteil der Probe gemessen. Dieser Plasmaanteil verringert sich jedoch mit steigendem Hämatokrit, und besonders bei hohen Hämatokritwerten steht dann „zu wenig“ Material zur Verfügung. Quantitativ wichtiger scheint jedoch ein anderer Effekt zu sein: Erythrozyten bilden auf der Oberfläche des Testfeldes einen Film, der generell das Eindringen des Plasmas in die Reagenzschicht verlangsamt; eine Zunahme der Erythrozytenzahl in der Probe vermindert die Diffusionsgeschwindigkeit des Plasmas in das Testfeld und setzt so die nach einer bestimmten Zeit eingedrungene Menge Glucose herab.

Je nach Aufbau des Teststreifens wirken beide Effekte in unterschiedlicher Weise zusammen.

Beim Glucofilm-Teststreifen findet sich im normoglykämischen Bereich eine lineare Abnahme der Werte um 12 % pro 10 % Hämatokritänderung, während im hyperglykämischen Bereich das Ergebnis um 5 % bis 20 % niedri-

ger wird, wenn der Hämatokritwert der Probe um 10 % steigt. Zwar zeigt sich auch bei der Vergleichsmethode aufgrund des „Volume-Displacement-Effects“ (5, 6, 8) ein geringfügiger Hämatokriteinfluß, der jedoch für praktisch-diagnostische Zwecke keine Bedeutung hat. Die Hämatokritabhängigkeit des neuen Glucofilm-Teststreifens ist damit geringer als die des Glucostix-Streifens, für den wir eine Abweichung von 17–20 % pro 10 %-Hämatokritänderung gefunden hatten; für einen Einsatz auf Intensiv- oder Neugeborenenstationen erscheint uns aber auch das neue System nicht geeignet.

Schlußfolgerungen

1. Die Präzision des neuen Glucometer 3/Glucofilm-Systems ist gegenüber dem Vorgängermodell deutlich verbessert und erfüllt die Anforderungen der Bundesärztekammer an quantitative Glucosebestimmungen (9).

2. Die Richtigkeit der Messungen ist unbefriedigend; 36 % aller Werte liegen außerhalb des von der American Diabetes Association für akzeptabel gehaltenen Streubreichs. Die Ergebnisse könnten jedoch durch eine geänderte Kalibration verbessert werden.

3. Die gegenüber dem Glucometer/Glucostix-System zwar verminderte, aber immer noch deutliche Abhängigkeit der Ergebnisse vom Hämatokritwert der Blutprobe schränkt den Einsatz des Gerätes im Krankenhaus ein.

Schrifttum:

1. Bablok, W., Passing, H., Bender, R. & Schneider, B. (1988) A general regression procedure for method transformation. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 26, 783–790.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards (1986) User comparison of quantitative clinical laboratory methods using patient samples; proposed guideline. NCLLS publication EP-9P, Villanova Pa.
3. ECRI (Emergency Care Research Institut) (1992) Portable blood glucose monitors. *Health Devices* 21, 43–78.
4. American Diabetes Association (1987/1990) Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes care* 10, 95–99; *Diabetes care* 13, Suppl. 1, 41–46.
5. Tietz, N. W. ed. (1976) *Fundamentals of Clinical Chemistry*. W. B. Saunders, Philadelphia, 242–243.
6. Keller, H. (1991) *Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis*. G. Thieme, Stuttgart–New York, 2. Aufl., 253–255.
7. Schlebusch, H., Sorger, M., Voll, A. & Pfaffenholz, I. (1991) Netzunabhängige Kleingeräte zur Blutzuckerbestimmung im Krankenhaus – Präzision, Richtigkeit, Hämatokrit und Temperatureinfluß. *Lab.med.* 15, 535–540.
8. Bürgi, W. (1969) The volume displacement effect in the quantitative analyses of red blood cell constituents. *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 7, 458–460.
9. Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien (1988) *Dt. Ärzteblatt* 85, B 517–B 532.

Anschrift für die Verfasser:

Dr. H. Schlebusch
Universitäts-Frauenklinik
Sigmund-Freud-Str. 25
5300 Bonn 1

□