

Bestimmung der Glukosekonzentration im Venenblut mit verschiedenen Glukometern zur Blutzuckerselbstkontrolle im Vergleich zur Glukoseoxidase (GOD)-Methode am ESAT 6660-2/ECA 2000

Determination of Glucose Levels in Venous Blood by the Use of Various Glucometers for Glucose Self Monitoring Compared to the Glucose-Oxidase-Method on the ESAT 6660-2/ECA 2000

H.-G. Lestin¹, M. Augsten¹, F. Lestin¹, M. Hergert², G. Winkler¹, H.-J. Ziegelasch³, G. Stranz⁵, V. Güntsch³ und J. Gehrke⁴

Zusammenfassung: Die intensivierte Insulintherapie erfordert täglich eine mehrfache Kontrolle der Blutglukose. Glukometer zur Blutzucker-Selbstkontrolle finden nicht nur beim Patienten, in Arztpraxen, sondern auch in Krankenhäusern zunehmende Verbreitung. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, sollten sowohl für die Glukometer zur Blutzucker-Selbstkontrolle als auch für die Untersuchungsverfahren im Labor einheitliche Qualitätsmaßstäbe gelten. Die maximal zulässige Einzelabweichung vom Glukosereferenzverfahren könnte ein Zielkriterium sein. Wir untersuchten venöse NaF-EDTA- oder EDTA-Vollblutproben von Patienten, deren Glukosekonzentration zwischen 3 und 18 mmol/l lagen, mit folgenden Geräten: Accutrend alpha, Accutrend GC, Accutrend sensor, One touch basic, One touch II, Glucometer Elite, Medisense Card sensor, Medisense Precision QID, Medisense Pen sensor, Medisense Precision G. Als Referenzverfahren wurde die Glukoseoxidase-Methode am ESAT 6660-2/ECA 2000 eingesetzt. Bei Verwendung von NaF-EDTA-Blut wichen die Ergebnisse bei ausgewählten Glukometern (Accutrend alpha, Medisense Card-sensor, Accutrend GC, Accutrend sensor) in mehr als 90% der Fälle weniger als 15%-von der Referenzmethode ab. Bei Verwendung von EDTA-Blut lagen bei den Glukometern Accutrend alpha, One touch II, One touch basic, Medisense Card sensor, Pen sensor, Precision QID mit Sensor QID plus 87-97% der Meßergebnisse innerhalb des $\pm 15\%$ -Bereiches der Referenzmethode. Dementsprechend weichen bei vielen Glukometern die Meßergebnisse um mehr als 15% vom Referenzverfahren ab. Somit haben mit

Glukometern erzielte Meßergebnisse auch heute noch häufig nur abschätzenden Charakter. Als Untersuchungsmaterial kann - abgesehen von einigen Geräten - auch NaF-EDTA- bzw. EDTA-stabilisiertes Venenblut verwandt werden. Vergleichende Glukosemessungen sollten nur mit Glukometern durchgeführt werden, die übereinstimmende Ergebnisse erbringen.

Schlüsselwörter: Blutzuckerselbstkontrolle; patientennahe Analytik; intensivierte Insulintherapie.

Summary: Intensified insulin therapy requires repeated measurements of blood glucose levels every day. Glucometers for glucose-selfmonitoring are widely used not only by patients and practitioners but also in hospitals. The comparability of results requires identical quality standards for glucometers and established laboratory methods. The maximum deviation of individual results from the reference method could be such a target. We measured glucose levels in NaF-EDTA- or EDTA-stabilized venous blood from 30 patients by the use of the following devices: Accutrend alpha, Accutrend GC, Accutrend sensor, One touch basic, One touch II, Glucometer Elite, Medisense Card sensor, Medisense Precision QID, Medisense Pen sensor, Medisense Precision G. Determination of glucose with the glucose-oxidase-method with the ESAT 6660-2/ECA 2000 served as the reference method. Upon determination in NaF-EDTA-blood with some glucometers (Accutrend alpha, Medisense Card sensor, Accutrend GC, Accutrend sensor) > 90% of the results were within the $\pm 15\%$ -range of the reference method. Measurement of glucose in EDTA-blood with Accutrend alpha, One touch II, One touch basic, Medisense Card sensor /Pen sensor/ Precision QID with sensor QID plus produced results of which 87-97% were within the $\pm 15\%$ range of the reference method. In other cases, glucometers produced results which were significantly different from those obtained with the reference method. We conclude that a significant proportion of data produced with glucometers

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Heiko-Gundmar Lestin; Klinikum Schwerin, Institut für Laboratoriumsmedizin, Wismarsche Straße 397, 19049 Schwerin, Fax: 0385-520 2447.

¹Institut für Laboratoriumsmedizin; ²Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie; ³Klinik für Innere Medizin II, Abteilung für Diabetes und Rheumatologie; ⁴Abteilung für medizinische Technik und Informatik; ⁵Frauenklinik des Klinikums Schwerin, Lehrkrankenhaus der Universität Rostock.

Eingegangen: 25. Januar 1999/Angenommen: 1. Juni 2000

deviate by more than 15% from reference methods. Therefore measurements of glucose with many glucometers still have estimating character. As sample material can be used - with some exceptions - also NaF-EDTA or EDTA-stabilized venous blood. Measurements of comparisons with glucometers should be carried out only with devices, which produce corresponding results.

Keywords: glucose-self-monitoring; POC-testing; intensified insulin-therapy.

Die Blutzucker-Selbstkontrolle wie auch das Point-of-care-Testing sind essentielle Bestandteile der Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus [1]. Insbesondere die intensivierte Insulintherapie (3- und mehr tägliche Insulin-Injektionen) mit dem Ziel einer normo- (< 5 mmol/l Glukose) bzw. einer euglykämischen (< 8 mmol/l Glukose) Stoffwechseleinstellung erfordert täglich eine mehrfache Kontrolle der Blutzucker-Spiegel. Sie ist die Grundlage für die aktuelle Anpassung der Insulindosis. Umfragen zufolge werden über 70% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ I intensiv behandelt [2]. Unter der intensivierten Insulintherapie treten z.B. bis zu dreimal häufiger Hypoglykämien auf als bei konventionell behandelten Diabetikern [3]. Die Zuverlässigkeit der zur Blutzucker-selbstkontrolle und Point-of-Care Testing eingesetzten Glukometer ist auch für die Vermeidung dieser Komplikation wesentlich. Hierfür müssen bei analogem Untersuchungsmaterial die mit Glukometern erzielten Ergebnisse mit denen übereinstimmen, welche mit an Referenzmethoden (Hexokinase/Glucose-6-Phosphat-dehydrogenase) abgeglichenen Laboratoriumsverfahren erzielt werden. Es wird jedoch immer wieder berichtet, daß die Glukometer zur Blutzucker-selbstkontrolle diese qualitativen Anforderungen an die Glukosebestimmung nur unzureichend erfüllen [4]. So wird auch diskutiert, ob Glukometer bezüglich der Richtigkeit weniger strengen Qualitätskriterien gehorchen müssen als Laboratoriumsverfahren. Für letztere definieren in Deutschland die Richtlinien der Bundesärztekammer für die Qualitätssicherung eine maximal zulässige Gesamtabweichung des Glukosewertes von 15% vom Referenzmethodenwert.

Auf Grund der einfachen Handhabung, der Verwendung von Kapillarblut bei minimalem Probenvolumen, der raschen Verfügbarkeit von Befunden, haben die Selbstbestimmungsverfahren eine zunehmende Verbreitung gefunden. Neben der Patientenselbstkontrolle und der Blutzuckerkontrolle in Arztpraxen gewinnen diese Verfahrensweisen auch Bedeutung in Krankenhäusern (Stationen/Notaufnahme/ OP-Bereich/ Kreißsaal/ Intensivtherapieabteilungen). In Krankenhäusern wird in der Regel antikoaguliertes bzw. stabilisiertes Venenblut (NaF-EDTA, EDTA, NaF-Oxalat, LiHeparin, Mannose) als Untersuchungsmaterial gewonnen [6]. Das gilt insbesondere dann, wenn weitere Untersuchungen durchgeführt werden sollen. Auch die

naßchemischen Glukosebestimmungen werden in Einsendelaboratorien zunehmend aus stabilisiertem Voll-Blut/Serum realisiert. Häufig fehlen auch die Voraussetzungen für eine fach- und sachgerechte Entnahme von Kapillarblut (z.B. zentralisierter Kreislauf). Hinzu kommt, daß die Glukometer, von einzelnen Ausnahmen (Accutrend sensor/Medisense Precision QID mit Sensor QID Plus) abgesehen, nur für Kapillarblut geeignet sein sollen [1, 5]. Unseres Wissens wurden bislang keine Evaluationen von glukometrischen Glukosebestimmungen im stabilisiertem Venenblut berichtet. Es gibt lediglich in den Fachinformationen der Industrie Hinweise auf diesbezügliche Anwendungseinschränkungen.

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir 10 Glukometer bezüglich folgender Fragestellungen:

1. Erfüllen ausgewählte Gerätesysteme zur Blutzucker-selbstkontrolle die Richtigkeitskriterien, die durch die Richtlinien der Bundesärztekammer für Laboratoriumsverfahren definiert wurden?
2. Sind die Gerätesysteme auch für die Messung der Glukose im venösen Vollblut geeignet?
3. Stimmen die mit verschiedenen Glukometern erzielten Ergebnisse untereinander und mit den mit einer naßchemischen Methode erzielten Ergebnisse überein?

Material und Methoden

Venöse Blutproben wurden von 30 Patienten mit Blutzucker-Spiegeln zwischen 3 und 18 mmol/l gewonnen, die wegen chirurgischer, urologischer oder interner Erkrankung stationär behandelt wurden. Bei den untersuchten Patienten handelte es sich sowohl um Diabetiker wie auch um Nichtdiabetiker. Patienten mit einem entgleisten Diabetes mellitus wurden ausgeschlossen. Die Patientenanzahl wurde entsprechend den „Anforderungen an Meßsysteme und Qualitätssicherung für die Blutzucker-selbstkontrolle“ festgelegt. Danach werden mindestens 30 unabhängige Parallelbestimmungen von Testmethode und Laborvergleichsverfahren über den klinisch relevanten Meßbereich empfohlen.

Das für die Untersuchung notwendige Blut wurde aus der Vena cubitalis bei kurzfristiger Stauung (max. 30 sec) in NaF-EDTA- bzw. EDTA-Monovetten (Glukosemonovette bzw. Blutbildmonovetten von Sarstedt) entnommen.

Die Venenblutproben wurden parallel sowohl mit dem Glukometer ESAT 6660-2 bzw. ECA 2000 und mit den ausgewählten Glukometern zur Blutzucker-selbstkontrolle untersucht. Vorher wurde das Untersuchungsmaterial sorgfältig durchmischt. Zur Blutzucker-selbstkontrolle wurden folgende Glukometer eingesetzt: Accutrend alpha, Accutrend GC und Accutrend sensor (alle Roche-Boehringer GmbH, Mannheim, Deutschland), One touch basic und One touch II (beide Lifescan Incorp. Milpitas, USA), Glucometer Elite (Bayer Diagnostics GmbH-Deutschland), Medisense Card sensor, Medisense Precision QID, Medisense Pen sensor, Medisense Precision G (alle Medi-

sense Incorp. Waltham MA 02154, USA). Beim Glukometer Precision QID wurden folgende Sensoren eingesetzt: Precision QID; Precision QID Plus. Es standen jeweils drei neue Geräte verschiedener Chargen-Nummern zur Verfügung. Neben Geräten mit unterschiedlichen Chargen-Nummern wurden auch mehrere Teststreifen/Sensor-Chargen in die Prüfung einbezogen. Die naßchemische Glukosebestimmung wurde mit dem Glukometer ESAT 6660-2 bzw. ECA 2000 der Firma Medingen aus NaF-EDTA- bzw. EDTA-Vollblut durchgeführt. Die Vollblut-Messung basiert auf der Glucoseoxidasemethode (GOD), die am Referenzverfahren abgeglichen ist.

Die Untersuchungen wurden nach intensiver Einarbeitung von einem klinischen Chemiker und zwei Fach-MTLA für klinische Chemie vorgenommen, die besondere Erfahrung auf dem Gebiet der POC-Analytik besaßen. Die ESAT- bzw. ECA-Befunde wurden einer internen Präzisions- und Richtigkeitskontrolle nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBÄK) unterzogen. Die Auswertung erfolgte über den gesamten Untersuchungszeitraum vom 01.01.1995 bis 31.10.1996. Die Ergebnisse der Qualitätssicherung entsprachen den Vorgaben der RiLiBÄK.

Die Auswertung der Ergebnisse wurde anhand der statistischen Maßzahlen (Mittelwerte, Standardabweichungen), den mittleren prozentualen Abweichungen zwischen dem jeweiligen Glukometer zur Selbstkontrolle und dem GOD- ESAT/ECA Verfahren sowie dem t-Test für gepaarte Daten und den Gleichungen der Regressionsgeraden vorgenommen.

Ergebnisse

Die GOD-ESAT/ECA-Methode erbrachte über den gesamten Untersuchungszeitraum vom 01.01.1995 bis zum 31.10.1996 im kontrollierten Bereich eine sehr gute Übereinstimmung mit den Zielwerten der Präzisions- und Richtigkeitskontrollen. Die Vorgaben der RiLiBÄK für die Qualitätssicherung (maximal zulässige relative Meßabweichung (Präzision) = 5%, die maximal zulässige relative Meßabweichung vom Referenzmethodenwert (Richtigkeit) = 15%) wurden deutlich unterschritten. Die Gesamtabweichung der Kontrollwerte vom Referenz-methodenzielwert (Präzision und Richtigkeit) lag mit 95,5%iger Wahrscheinlichkeit unter 10%. Bei den Glukometern zur Blutzuckerselbstkontrolle wurden mit den mitgelieferten firmeneigenen Glukosekontroll-Lösungen die Qualitätsanforderungen der RiLiBÄK für Geräte mit vorportionierten Reagenzien erfüllt.

Untersuchung von NaF-EDTA-Venenblut durch Glukometer zur Blutzuckerselbstkontrolle

Außer bei einzelnen Accutrend alpha und Medisense-Glukometern Precision QID und Card sensor erzeugten alle Glukometer Ergebnisse, die sich signifikant von den mit GOD-ESAT/ECA ermittelten Werten unterschieden (Tabelle 1).

Die Ergebnisse mit dem Glukometer Accutrend alpha wiesen eine gute Übereinstimmung mit den ESAT-Befunden auf. 90% der Resultate unterscheiden sich weniger als 15% vom Vergleichsverfahren. Die mit Medisense Card sensor, Medisense Precision QID oder Medisense Pen sensor erzielten Ergebnisse wichen im Mittel um +3% bis +7% von der Vergleichsmethode ab, in Einzelfällen -10% bis +20%. Beim Medisense Card Sensor wichen 6,9-13,3% der Ergebnisse um mehr als 15% von den Ergebnissen des Vergleichsverfahrens ab.

Die mit den drei Glukometern Elite sowie mit den Medisense Precision QID mit Sensor QID plus sowie von Precision G erzielten Ergebnisse wichen im Mittel um +12% bis +15% von denen mit der Vergleichsmethode erzielten Ergebnisse ab, im Extrem um -10% und +40%. 40-52% der Einzelwerte unterschieden sich um mehr als 15% vom Vergleichsverfahren. Mit steigendem Blutzuckerwert liegen die Werte zunehmend über dem Vergleichsverfahren. Bei den One touch Geräten werden bei Anwendung von NaF-EDTA-stabilisiertem Venenblut die Zielwerte im Mittel um 30-40% unterschritten.

Ein Vergleich der Glukometerwerte untereinander wurde durch Normierung auf die GOD-ESAT-Befunde ermöglicht. Im betrachteten Konzentrationsbereich ergaben sich zwischen Accutrend alpha, Accutrend sensor und den Medisense-Geräten Precision QID, Pen-sensor, Card sensor statistisch nicht signifikante Differenzen. Auch zwischen den Glukometern Elite, Precision G, Precision QID mit Sensor Precision QID Plus erbrachte die statistische Prüfung keine Unterschiede (Tabelle 2).

Untersuchung von EDTA-Venenblut durch Glukometer zur Blutzuckerselbstkontrolle

Außer den Accutrend alpha Geräten, einem Elite Glukometer und Precision QID mit Sensor QID plus unterschieden sich alle Glukometer statistisch signifikant bezüglich der im EDTA-Venenblut ermittelten Glukosespiegel von dem GOD-ESAT-Verfahren (Tabelle 3).

Die Glukometer Elite- und die Precision QID-Werte zeigten die geringsten mittleren Abweichungen von den Zielwerten des Vergleichsverfahrens. Dennoch wichen 16,7 bis 20% der Einzelwerte um mehr als 15% vom Vergleichsverfahren ab. Die Accutrend alpha-Ergebnisse wichen im Mittel um +4 bis +5% vom Vergleichsverfahren ab, 6,7 bis 6,9% der mit Accutrend alpha gemessenen Werte unterschieden sich um mehr als 15% vom GOD-ESAT-Verfahren. Das Precision QID weist eine minimale (-0,5%) mittlere Abweichung vom Zielverfahren auf. 3% der Einzelwerte wichen um mehr als 15% vom Vergleichsverfahren ab.

Die mit One touch basic und mit One touch II wie auch die mit Precision G erzielten Befunde wichen im Mittel um 4% bis 8% von denen des Vergleichsverfahrens ab. Die Einzelwerte differierten beim One touch basic in 6,7% bis 11,1% der Fälle und beim One touch II in 10% bis 14% der Fälle um mehr als 15% vom Vergleichsverfahren. Beim Precision G war in 20% der

Tabelle 1 Statistische Maßzahlen der getesteten Glukometer zur Blutzucker-Selbstkontrolle im Vergleich zum GOD-ESAT-Verfahren
Untersuchungsmaterial: EDTA-NaF-stabilisiertes Venenblut - (Glukosekonzentration in mmol/l)

Gerät	Mittelwert Glucose (mmol/l) N = 30	Mittlere Ab- weichung in %	Anteil der Meßergebnis- se mit einer Abweichung > 15% in %	Gleichung der Regressions- geraden	Unterschie- de zur Ver- gleichs- methode P
ESAT 6660-2	7,19±3,13				
Accutrend alpha 1	7,35±3,18	+ 2,27	6,90	y = 1,002x + 0,146	0,085
Accutrend alpha 2	7,41±3,29	+ 3,06	10,34	y = 1,038x - 0,054	0,044
Accutrend alpha 3	7,51±3,36	+ 4,46	10,34	y = 1,054x - 0,064	0,013
Elite 1	8,12±3,54	+ 12,94	46,70	y = 1,107x + 0,164	< 0,001
Elite 2	8,22±3,53	+ 14,42	50,00	y = 1,100x + 0,316	< 0,001
Elite 3	8,05±3,45	+ 12,06	50,00	y = 1,077x + 0,313	< 0,001
ESAT 6660-2	7,19±3,13				
One touch basic 1	4,50±1,66	- 37,43	100,00	y = 0,504x + 0,877	< 0,001
One touch basic 2	4,40±1,61	- 38,82	100,00	y = 0,488x + 0,888	< 0,001
One touch basic 3	4,91±1,79	- 31,73	100,00	y = 0,536x + 1,056	< 0,001
ESAT 6660-2	6,05±2,02				
Accutrend GC	5,77±2,10	- 4,68	0,00	y = 1,027x - 0,448	< 0,001
Accutrend sensor	6,27±1,78	+ 3,58	0,00	y = 0,827x + 0,989	0,003
ESAT 6660-2	7,76±2,81				
MediSense Card sensor 1	8,16±3,11	+ 5,24	6,90	y = 1,088x - 0,279	0,002
MediSense Card sensor 2	8,05±3,16	+ 3,82	10,34	y = 1,107x - 0,532	0,020
ediSense Card sensor 3	8,01±3,04	+ 3,27	13,33	y = 1,058x - 0,200	0,053
Precision QID 1	8,04±3,17	+ 3,70	10,34	y = 1,105x - 0,529	0,007
Precision QID 2	8,14±3,15	+ 4,94	6,70	y = 1,098x - 0,373	0,057
Precision QID 3	8,05±3,27	+ 3,74	17,27	y = 1,136x - 0,766	0,008
MediSense Pen sensor 1	8,16±3,23	+ 5,24	10,34	y = 1,122x - 0,541	< 0,008
MediSense Pen sensor 2	8,32±3,28	+ 7,22	17,24	y = 1,147x - 0,579	0,001
MediSense Pen sensor 3	8,05±3,14	+ 3,78	13,79	y = 1,091x - 0,416	0,033
ESAT 6660-2	5,21±2,07				
Precision QID mit Sensor QID Plus	5,84±2,25	+ 12,08	40,00	y = 1,072x + 0,255	< 0,001
ESAT 6660-2	5,43±2,06				
Precision G	6,13±2,23	+ 12,79	51,72	y = 1,059x + 0,372	< 0,001

Fälle eine Differenz über 15% festzustellen. Die Medisense-Geräte Pen sensor, Card sensor erbrachten im Mittel Ergebnisse, die 2 bis 4% über dem Bezugsverfahren lagen. Medisense Card sensor zeigt in 10 bis 13% Abweichungen über 15% von der GOD-ESAT-Methode, der Medisense Pen sensor in 6 bis 13%.

Nach Normierung auf das Vergleichsverfahren zeigten die Befunde mit Precision QID und Sensor QID plus, Glukometer Elite, One touch II und überwiegend auch mit One touch basic keine statistisch signifikanten Unterschiede. Übereinstimmende Ergebnisse bestehen auch zwischen Accutrend alpha und den Medisense-Geräten Pen sensor sowie Card sensor (Tabelle 4).

Diskussion

Ziel einer jeden intensivierten Insulintherapie ist die normo-euglykämische Stoffwechseleinstellung, um möglichst diabetische Früh- und Spätkomplikationen zu vermeiden. Zur Beurteilung der aktuellen Stoff-

wechseleinstellung werden zunehmend von Patienten, in Arztpraxen, aber auch in Krankenhäusern Glukometer zur Blutzucker-Selbstkontrolle sowie das Point of care Testing eingesetzt. Voraussetzung ist jedoch, daß die trockenchemischen Verfahren zur Blutzucker-Selbstkontrolle in Bezug auf die naßchemischen Laboratoriumsmethoden bei analogem Untersuchungsmaterial übereinstimmende Ergebnisse liefern. Das Laborvergleichsverfahren muß dabei an der Referenzmethode (Hexokinase/Glukose-6-Phosphatdehydrogenase) abgeglichen sein. Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer kann der Abgleich durch Einhaltung der Präzisions- und Richtigeitsanforderungen nachgewiesen werden. Die day to day-Präzision des GOD-Verfahrens muß danach unter 5% liegen. Die maximale Gesamtabweichung der Kontrollen vom Referenzmethodenwert darf 15% im Einzelfall nicht überschreiten. In unseren Untersuchungen waren diese Forderungen seitens des GOD-ESAT/ECA-Verfahrens erfüllt. Bei den in unserer Untersuchung idealen Laboratoriums-

Tabelle 2 Vergleich der normierten Mittelwerte (Normierung auf die GOD-ESAT-Werte = 100) von Glukometern zur Blutzuckerselbstkontrolle untereinander mit Hilfe des t-Testes (N = 30, alpha = 0,05, t = >2,04) Untersuchungsmaterial NaF-EDTA-Venenblut

Gerät*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1 (X = 102,5, SD = 7,1)				+	+	+							+	+		+			
2 (X = 103,0, SD = 8,1)				+	+	+							+	+		+			
3 (X = 104,1, SD = 7,7)				+	+	+										+			
4 (X = 113,3, SD = 11,4)							+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+
5 (X = 114,9, SD = 12,1)							+	+	+	+	+	+		+	+		+	+	+
6 (X = 112,5, SD = 11,1)							+	+	+	+	+	+		+	+		+	+	+
7 (X = 104,8, SD = 8,2)				+	+	+							+	+		+			
8 (X = 103,2, SD = 8,6)				+	+	+							+	+		+			
9 (X = 103,0, SD = 9,3)				+	+	+							+	+		+			
10 (X = 104,6, SD = 9,8)				+	+	+							+	+		+			
11 (X = 106,4, SD = 10,1)				+	+	+							+	+					
12 (X = 103,2, SD = 9,6)				+	+	+							+	+					
13 (X = 113,6, SD = 9,4)													+	+					
14 (X = 95,1, SD = 6,2)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+
15 (X = 104,6, SD = 5,3)				+	+	+							+	+		+			
16 (X = 122,8, SD = 9,0)	+	+	+					+	+	+	+	+		+	+		+	+	+
17 (X = 102,9, SD = 7,9)				+	+	+							+	+		+			
18 (X = 104,4, SD = 8,8)				+	+	+							+	+		+			
19 (X = 102,7, SD = 9,6)				+	+	+							+	+		+			

+ signifikant verschieden

x = normierter Mittelwert in %

SD = normierte Standardabweichung in %

*Gerätekenzeichnung siehe Gerätelegende

bedingungen wichen 95% der einzelnen Meßergebnisse sogar weniger als 10% vom Referenzmethodenwert ab. Die Standards der American Diabetes Association erlauben auch für das Glukose-Selbstmonitoring maximale Abweichungen vom Referenzmethodenwert von 15% [5, 9, 10, 11, 12]. Über die Erreichbarkeit dieser Kriterien ist bereits in der Literatur berichtet worden. [13]. Die Error grid Analyse sieht demgegenüber Werte als klinisch akzeptabel an, die bis zu 20% vom Referenzmethodenwert abweichen. Die Error grid Analyse wird gerade in jüngster Zeit als ein nicht genügend sensitives Instrument zur Beurteilung der klinischen Situation, insbesondere in der Hypoglykämie angesehen [4]. Die maximal zulässige Einzelabweichung sollte demnach auch von Glukometern zur Blutzucker-Selbstkontrolle erfüllt werden. Einheitliche Qualitätskriterien tragen wesentlich zur Akzeptanz und zur Praktikabilität im klinischen Alltag bei [12].

Bei den Glukometern Accutrend alpha sowie Medisense Card sensor/Pen sensor erfüllten über 83% der aus NaF-EDTA erhobenen Einzelwerte die nach der RiliBÄK zulässige Gesamtabweichung von 15%. Bei Verwendung von EDTA-Blut zeigten die Glukometer Accutrend alpha, One touch II, One touch basic, Medisense Card sensor, Pen sensor, Precision QID mit Sensor QID plus in 80-97% Differenzen unter 15%. Die höheren Abweichungen einzelner Werte vom Vergleichsverfahren sind möglicherweise auf zu berücksichtigende Stör- und Einflußgrößen zurückzuführen.

In Frage kommen dabei:

- eine unterschiedliche Korrektur des Hämatokritinflusses;
- eine differenzierte Spezifität des angewandten Glukose-Meßverfahrens;
- die Art der Kalibration (Kalibration auf Vollblut bzw. Plasma; Kapillarblut);
- der Aufbau des Teststreifens/Sensors, verwendete Chromogene und deren chargenabhängigen Qualitätsunterschiede;
- der unterschiedliche Einfluß von Antikoagulantien z.B. bei Verwendung von Venenblut;
- der Einfluß differentieller Sauerstoffgehalte der Untersuchungsprobe (z.B. Messungen in großer Höhe, gestörte Lungenfunktion);
- die unterschiedliche Ergebnisbeeinflussung durch Störgrößen, wie z.B. Arzneimittel;
- die Wirksamkeit bestimmter Einflußgrößen, z.B. Alkoholkonsum, Hyperurikämie [12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

Da die Untersuchung ausnahmslos mit venösem Vollblut Erwachsener durchgeführt wurde, hat der Hämatokrit nur einen marginalen Einfluß auf das Ergebnis. Anders ist die Situation, wenn Untersuchungen sowohl aus Vollblut wie auch aus Plasma parallel durchgeführt werden [8]. Wesentlich ist auch, daß die für das jeweilige Glukometer in der Fachinformation angegebene Blutmenge korrekt eingehalten wurde. Des Weiteren konnten durch Handling verursachte Beeinflussungen

Tabelle 3 Statistische Maßzahlen der getesteten Glukometer zur Blutzucker-Selbstkontrolle im Vergleich zum GOD-ESAT-Verfahren
 Untersuchungsmaterial: EDTA-stabilisiertes Venenblut - (Glukosekonzentration in mmol/l)

Gerät	Mittelwert Glucose (mmol/l) N = 30	Mittlere Ab- weichung in %	Anteil der Meßergebnis- se mit einer Abweichung > 15% in %	Gleichung der Regressions- geraden	Unterschie- de zur Ver- gleichs- methode P
ESAT 6660-2	5,74±3,25				
Accutrend alpha 1	6,04±3,63	+ 5,23	6,90	y = 1,110x + 0,331	0,475
Accutrend alpha 2	5,99±3,70	+ 4,36	6,70	y = 1,124x - 0,463	0,080
Accutrend alpha 3	5,98±3,57	+ 4,24	6,70	y = 1,086x - 0,250	0,538
ESAT 660-2	4,46±1,16				
Elite 1	4,40±1,47	- 1,49	16,70	y = 1,214x - 1,022	0,004
Elite 2	4,32±1,32	- 3,20	20,00	y = 1,084x - 0,519	0,053
Elite 3	4,41±1,37	- 1,19	16,70	y = 1,124x - 0,607	0,022
ESAT 6660-2	5,16±2,24				
One touch basic 1	4,88±1,86	- 5,42	6,70	y = 0,827x + 0,616	0,001
One touch basic 2	4,77±1,93	- 7,68	6,90	y = 0,855x + 0,355	< 0,001
One touch basic 3	4,95±1,91	- 4,13	11,11	y = 0,844x + 0,595	0,010
ESAT 6660-2	7,04±4,85				
MediSense Card sensor 1	7,34±4,98	+ 4,21	10,00	y = 1,023x + 0,137	0,001
MediSense Card sensor 2	7,35±5,04	+ 4,40	10,00	y = 1,035x + 0,066	0,002
MediSense Card sensor 3	7,30±4,90	+ 3,74	13,30	y = 1,006x + 0,220	0,005
MediSense Pen sensor 1	7,26±4,95	+ 3,13	6,90	y = 1,018x + 0,094	0,006
MediSense Pen sensor 2	7,21±4,82	+ 2,46	13,30	y = 0,990x + 0,241	0,012
MediSense Pen sensor 3	7,28±4,83	+ 3,36	6,70	y = 1,994x + 0,280	0,001
ESAT 6660-2	5,10±1,93				
Precision QID mit Sensor QID Plus	5,07±1,91	- 0,50	3,33	y = 0,979x + 0,080	0,653
ESAT 6660-2	5,50±1,91				
Precision G	5,14±1,87	- 6,60	20,00	y = 0,945x + 0,062	< 0,001
ESAT 660-2	5,16±2,24				
One Touch II 1	4,89±1,98	- 5,23	10,00	y = 0,880x + 0,375	0,001
One touch II 2	4,95±1,97	- 4,13	10,34	y = 9,867x + 0,472	0,009
One touch II 3	4,84±1,96	- 6,26	13,79	y = 9,864x + 0,381	< 0,001

durch das strikte Einhalten der Gebrauchsanweisung minimiert werden. Untersucherseitige Störeinflüsse, wie z.B. (Sehstörungen, hohes Lebensalter, mentale Störeinflüsse) spielten in der vorgelegten Untersuchung ebenfalls keine Rolle. Darüber hinaus wurden systematische Qualitätskontrollen mit der Vergleichslösung durchgeführt, deren Ergebnisse den Anforderungen der RiLiBÄK genügen.

Weitere typische Handhabungsfehler wie z.B.

- Berührung der Reaktionszone des Teststreifens, insbesondere bei unzureichend gesäuberten Händen;
 - Nichteinhalten des zeitlichen Ablaufs bei einzelnen Reaktionsschritten;
 - Feuchte Lagerung der Teststreifen bzw. überlagerte Teststreifen, erhöhte Luftfeuchtigkeit [24];
 - Verschmutzung der optischen Bauteile;
 - Messung bei grellem Lichteinfall;
 - Messung bei extremen Temperaturen
- wurden vermieden [22, 23, 24].

Letztere Voraussetzungen sind im klinischen Alltag nicht die Regel. Bis zu 75% der im Routinebetrieb auftreten-

den Fehler sollen durch falsche Handhabung bedingt sein [21, 22]. Daraus ergibt sich, daß die vorgelegten Ergebnisse nur unter idealisierten Laborbedingungen zu erreichen waren. Nicht zu beeinflussen waren

- die differenzierte Spezifität des jeweils angewandten Glukosemeßverfahrens;
 - die Art der Kalibration;
 - der unterschiedliche Teststreifenaufbau;
 - die chargenbedingten Qualitätsunterschiede;
 - weitere Störgrößen wie z.B. Antikoagulantien, Arzneimittel, Sauerstoffgehalt der Probe sowie solche Einflußgrößen wie Alkoholkonsum, Hyperurikämie, Triglyzerid-Gesamteiweißspiegel [22, 23, 25, 26].
- Eine wesentliche Rolle spielen offensichtlich auch fertigungsbedingte Unterschiede der jeweiligen Geräte, Gerätetypen, der Sensor-Chargen. Die Geräte herstellende Industrie ist daher aufgefordert, eine höhere Reproduzierbarkeit der Gerätesysteme zu gewährleisten.

Insgesamt ergibt sich daraus die Forderung, vereinheitlichte Testsysteme (z.B. vereinheitlichte Kalibra-

Tabelle 4 Vergleich der normierten Mittelwerte (Normierung auf GOD-ESAT-Werte = 100) von Glukometern zur Blutzuckerselbstkontrolle untereinander mit Hilfe des t-Testes (N = 30, alpha = 0,05, t>2,04)
Untersuchungsmaterial EDTA-Venenblut

Gerät*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	16	20	21	22	23	24	25
1 (X = 103,8, SD = 6,4)				+	+	+							+	+	+	+	+	+	+	+
2 (X = 102,6, SD = 7,5)					+								+		+	+	+	+	+	+
3 (X = 103,2, SD = 6,7)				+	+								+	+	+	+	+	+	+	+
4 (X = 97,4, SD = 12,5)							+	+	+	+	+	+								
5 (X = 96,3, SD = 11,5)							+	+	+	+	+	+								
6 (X = 98,2, SD = 12,1)							+	+	+	+	+	+								
7 (X = 105,8, SD = 7,7)													+	+	+	+	+	+	+	+
8 (X = 106,0, SD = 7,8)													+	+	+	+	+	+	+	+
9 (X = 105,6, SD = 8,2)													+	+	+	+	+	+	+	+
10 (X = 104,2, SD = 7,0)													+	+	+	+	+	+	+	+
11 (X = 104,5, SD = 7,0)													+	+	+	+	+	+	+	+
12 (X = 105,2, SD = 6,7)													+	+	+	+	+	+	+	+
13 (X = 93,1, SD = 9,0)													+				+		+	
16 (X = 99,1, SD = 6,5)																	+		+	
20 (X = 97,4, SD = 9,7)																+				
21 (X = 94,2, SD = 7,3)																	+			
22 (X = 98,5, SD = 8,9)																		+		
23 (X = 97,0, SD = 9,7)																				
24 (X = 98,5, SD = 10,1)																				
25 (X = 96,0, SD = 9,7)																				

+ signifikant verschieden

x = normierter Mittelwert in %

SD = normierte Standardabweichung in %

*Gerätekennzeichnung siehe Gerätelegende

tionsprozeduren) zu entwickeln, die durch Stör- bzw. Einflußgrößen nur minimal beeinflusst werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß bereits unter idealisierten Laborbedingungen Abweichungen der Einzelergebnisse von mehr als 15% vom Referenzmethodenwert in Abhängigkeit von dem jeweiligen Gerätetyp auftreten. Im Consensus Statement der American Diabetes association 1993 wird unter klinischen Bedingungen von Abweichungen > 20% vom Referenzwert in bis zu 50% der Ergebnisse berichtet. In einer Studie des College of american pathologists 1993 [27] zeigten von 605 Teilnehmern 25% Differenzen über 15%. Derartige Abweichungen können nur durch einen patientenseitigen Abgleich mit der naßchemischen Glukosebestimmung bzw. durch eine kurzmaschige Verlaufskontrolle abgeklärt werden.

Glukometerergebnisse haben deshalb auch heute noch mehr oder weniger abschätzenden Charakter. Die neueren Richtlinien der WHO und der American Diabetes association, wie auch die Deutsche Diabetes Gesellschaft weisen deshalb darauf hin, daß Glukosemeßgeräte zur Selbstmessung nicht für die Diagnostik des Diabetes mellitus geeignet und konzipiert sind [28].

Die „Anforderungen an Meßsysteme zur Blutzucker-Selbstkontrolle“ sehen die Untersuchung von mindestens 30 Proben über dem gesamten Meßbereich vor [29]. Auf Grund der geringen Anzahl hypo- bzw. hyperglykämischer Werte in einem klinischen Krankengut, sind diese Befunde zwangsläufig unterrepräsentiert. Die artifizielle Erzeugung derartiger Resultate ist

auf Grund einer nicht adäquaten Matrix abzulehnen. Ebenso ist die Erzeugung hypoglykämischer Zustände am Patienten kaum praktikabel. Es bleibt eigentlich nur der schwierige und zeitaufwendigere Weg, klinisch aufgetretene Hypo- bzw. Hyperglykämien zu rekrutieren. Es wäre optimal, wenn mindestens 30 Untersuchungen jeweils für den hypoglykämischen, den normo-euglykämischen bzw. den hyperglykämischen Wertebereich durchgeführt würden. Die Untersuchung an 30 Patienten mit vorrangig normoglykämischen bis mäßiggradig hyperglykämischen Werten unterstützt dieses Vorgehen. Der untersuchte Wertebereich repräsentiert daher die Wertelagen stationär behandelter Diabetiker in einem Klinikum. Dieser Wertebereich stellt das Haupt Einsatzgebiet der Glukometer für das vorliegende Patientenkontingent dar. Darunter bzw. deutlich darüber liegende Befunde sollten auf Grund der wiederholt beschriebenen Meßunsicherheiten und der Verfahrensgrenzen der Glukometer im klinischen Alltag durch Laborverfahren kontrolliert werden.

Die auf der Basis von Firmenmitteilungen vielfach geäußerte Meinung, daß Glukometer zur Blutzucker-Selbstkontrolle nur mit Kapillarblut zuverlässige Ergebnisse erbringen, sollte hinsichtlich des Einsatzes von NaF-EDTA- bzw. EDTA-Venenblut korrigiert werden. Aus den vorliegenden Untersuchungen ergibt sich, daß Glukometer zur Blutzucker-Selbstkontrolle, sowohl mit NaF-EDTA- wie auch mit EDTA-stabilisiertem Venenblut zum am Referenzverfahren abgeglichenen Laborverfahren - von Ausnahmen abgesehen - überwiegend

übereinstimmende Ergebnisse unter Laborbedingungen erbringen. Die in der vorliegenden Untersuchung gewählte Patientenzahl ist sicher noch zu gering, um damit definitiv alle Fragen (analytische/klinische/hafungsrechtliche) auch unter Berücksichtigung der Einfluß- und Störgrößen zu beantworten.

Die Ergebnisse haben also vorläufigen Charakter und bedürfen weiterer Absicherungen. [20, 25, 31, 32, 33].

Die deutlich höheren Wertelagen beim Glukometer Elite aus NaF-EDTA-Venenblut werden nicht beim EDTA-stabilisiertem Venenblut beobachtet [13, 17, 19, 28, 29]. Die nach einer Firmenmitteilung durchschnittlich bis zu 7% höheren Venenblutwerte werden bei NaF-EDTA-Venenblut deutlich überschritten. Sie sind also möglicherweise auf die Art des Untersuchungsmaterials aber auch auf das Testverfahren, die Kalibrierung, zurückzuführen [8, 33, 34]. Für die One touch-Glukometer ist NaF-EDTA-Venenblut auf Grund der erheblichen Abweichungen vom Laborvergleichsverfahren ungeeignet [24, 28].

Bei Verwendung von Na-EDTA-stabilisiertem Venenblut sind einerseits nur die Ergebnisse der Accutrend alpha/Accutrend sensor- und Medisense Card sensor/Precision QID/Pen sensor-Geräte und andererseits die der Glukometer Elite, Precision QID mit Sensor QID plus und Precision G übereinstimmend. Bei Untersuchung aus EDTA-Blut erbrachten Befunde mit Precision QID mit Sensor QID plus, Glukometer Elite sowie One touch übereinstimmende Resultate aber auch Accutrend alpha und Medisense Card sensor/Pen sensor. Aus repräsentativen Umfragen ist bekannt, daß mindestens 25% der Diabetespatienten Vergleichsmessungen mit weiteren Glukometern zur Blutzucker-Selbstkontrolle durchführen [2]. Hier ist jedoch der Hinweis wichtig, daß nur übereinstimmende Ergebnisse liefernde Glukometer zum Vergleich verwendet werden sollten.

Literatur

1. Arens S, Moons V, Meuleman P, Struyf F, Zaman Z. Evaluation of Glucocard Memory 2 and Accutrend® Sensor Blood Glucose Meters. *Clin Chem Lab Med* 1998;36 (1):47-52.
2. Hillenbrand H, Nuber G. Blutzuckermessgeräte im Alltag - Umfrageergebnisse. *Diabetes Journal* 1997;3:22-6.
3. Willms B, Standl E. Die DCCT beherrscht den Amerikanischen Diabeteskongreß 1993. *Diabetes und Stoffwechsel* 1993;2:403-7.
4. Trajanoski Z, Brunner GA, Gfrerer RJ, Wach P, Pieber TR. Accuracy of Home Blood Glucose Meters During Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1996;19:1412-5.
5. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien. *J Lab Med* 1988;12:43-60.
6. Ergänzungen der „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien“ *Dt Ärzteblatt* 1994;91:B, 175-B-177.
7. Nakashima K, Takei H, Nasa Y, Andoh Y. D-Mannose as a preservative of glucose in blood samples. *Clin Chem* 1997;33:708-10.
8. Niederau ChM. Glukose-Bestimmung in verschiedenen Untersuchungsmaterialien. *Diabetes und Stoffwechsel* 1998;7:96-101.
9. American Diabetes Association: Self-Monitoring of Blood Glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1987;10:93-9.
10. Use Of Meters For Self-Monitoring Of Blood Glucose. Task III-Report, Volume 3 of 3 U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration. Center for Devices and Radiological Health.
11. Consensus Statement: Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Care* 1993;16 (2):60-5.
12. Voss EM, Bina DM, McNeil LD, Johnson ML, Cembrowski GS. Determining Acceptability of Blood Glucose Meters. *Laboratory Medicine* 1996;27:679-82.
13. Appel W. Interne und externe Qualitätssicherung in der Eigenanwendung. In: Patrizia Mikulcik, Hrsg. *Blutzucker-Selbstkontrolle: Anforderungen an Meßsysteme und Qualitätssicherung*. München (Deutschland): Urban & Vogel GmbH, 1994:31-48.
14. Grifford L. Assessment of a critical Limit Protocol for Point-of-Care Glucose Testing. *Am J Clin Path* 1996;106:390-5.
15. Bernbaum M, Albert SG, McGinnis J, Brusca St., Miller D, Hoffmann J, Kaiser FE, Mooradian AD. Laboratory Assessment of Glucose Meters Does Not Predict Reliability of Clinical Performance. *Laboratory Medicine* 1994;25:32-4.
16. Clarke WL, Cox D, Gondeer-Frederick LA, Pobl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1986;9:319-20.
17. Devreese K, Leroux-Roels G. Laboratory Assessment of Five Glucose Meters Designed for Self-Monitoring of Blood Glucose Concentration. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31:829-37.
18. Glasmacher A, Sommer L, Wehnert S, Marko Ch, Kutschkow R, Löhr, U. Meßgenauigkeit von 4 Geräten zur Selbstkontrolle der Blut-Glukose im hypoglykämischen Bereich. *J Lab Med* 1996;20 (2):107-11.
19. Heinemeyer D, Husemann G, Mitzkat HJ. COMPANION 2, ACCUTREND, One Touch 2 - Drei neue Systeme zur Blutzuckermessung: Genauigkeit der Meßergebnisse unter besonderer Berücksichtigung von Normbereichsabweichungen der Hämatokritwerte. Poster zur 27. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Hannover, 28.-30. Mai 1992 *Diabetes und Stoffwechsel* 1992;1:Sonderh., 156.
20. Heinemann L, Hemmann D, Umlauf K, Berger M. Blutglucose-Selbstmessungen von Typ-I Diabetikern: Glukometer Elite und Teststreifen Haemo-Glucose. *J Lab Med* 1996;20 (3):141-4.
21. Schlebusch H, Sorger M, Paffenholz I, Harnack H, Geilenkeuser WJ. Glukometer Elite - ein neues Gerät für die Blutzucker-Selbstkontrolle des Diabetikers. *J Lab Med* 1994;18:455-9.
22. Velazquez FR. Evaluation of blood glucose meters during hypoglycemia. *Diabetes care* 1997;20:1204-7.
23. Velazquez FR, Bartholomew D. Effect of small sample volume on five glucose monitoring systems. *Diabetes Care* 1996;19:903-4.
24. Ho S, Nakahiro RK, Akamoto MP. Comparison of two brands of test strips for self monitoring of blood glucose. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1997;54:1058-61.
25. Grünert C, Wood WG. Comparison Between the Bayer ELITE Glukometer and the Hexokinase Method for Glucose Determination on the Eppendorf EPOS 5060 Using Capillary Whole Blood Samples. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:153-6.
26. Schlebusch H. Dezentrale Blutglucosebestimmungen im Krankenhaus. *DG Klinische Chemie Mitteilungen* 1996;27:91-103.
27. Janes BA, Bachner P, Howanitz PJ. Bedside glucose monitoring - A College of American Pathologists Q-probes study of the program characteristics and performance in 605 institutions. *Arch Pathol Lab* 1993;117:1080-7.
28. Kerner, W. Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus. *Dt. Ärzteblatt* 1998;95:2-6.
29. Koschinsky T, Dannehl K. Technische und klinische Beurteilung von Testsystemen zur Blutzucker-Selbstkontrolle. In: Patrizia Mikulcik, Hrsg. *Blutzucker-Selbstkontrolle: Anforderungen an Meßsysteme und Qualitätssicherung*. München (Deutschland): Urban & Vogel GmbH, 1994:17-30.
30. Bachg D, Reinauer H. Der Economic Glucose Analyser - Evaluationsergebnisse. *J Lab Med* 1995;19:463-6.
31. Molitch ME, Barr CJ, Callahan PL, Campbell RK, Delahanty LM, Rizza R, Tobin ChT, Young DS. Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Care* 1995;18:47-52.
32. Koschinsky T, Heidkamp P, Vogt H, Dannehl K. Glukometer Elite - evaluation of a new test system for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes* 1994;43 (Suppl.1):227 A.
33. Mac Kinnon DT, Henderson AR. Laboratory assesment of the Miles glucometer elite blood glucose meter. *Clin Biochem* 1994;27:501-505.
34. Moses R, Schier G, Matthews J, Davis W. The accuracy of Home Glucose meters for the glucose range anticipated in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1997;37:3:282-6.