

Michael Neumaier, Peter B. Lappa, Theodor Koschinsky\*, Erhard Siegel, Guido Freckmann und Lutz Heinemann

# Aktualisierte Anforderungen an die Messqualität und Qualitätssicherung (QS) von Point-of-Care-Testing (POCT)-Blutglukose-Messsystemen mit Unit-use Reagenzien, die für die Erstdiagnostik eines manifesten Diabetes in der Schwangerschaft oder eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM) gemäß der GDM-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) geeignet sind

Konsensus-Empfehlung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin mit der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 2015

DOI 10.1515/labmed-2015-0073

Vorab online veröffentlicht 28.7.2015

**Zusammenfassung:** Die DDG und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe haben im Jahr 2011 für den Gestationsdiabetes mellitus eine neue S3-Leitlinie veröffentlicht. In dieser Leitlinie wird erstmals auch der Einsatz von POCT-Glukose-Messsystemen mit Unit-use-Reagenzien bei der Erstdiagnostik des GDM durch den betreuenden Arzt ermöglicht. Da diese Leitlinie keine detaillierten Vorgaben für die geforderten Herstellerempfehlungen enthielt, wurden im Jahr 2012 die Anforderungen an die Messqualität und die Qualitätssicherung von POCT-Glukose-Messsystemen mit Unit-use Reagenzien für die primäre GDM-Diagnostik durch eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) und

der DDG unter Berücksichtigung der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren technischen Möglichkeiten konkretisiert und im Jahr 2015 wegen der zwischenzeitlichen technologischen Fortschritte dieser POCT-Systeme aktualisiert. Damit soll den Herstellern, den Zulassungs- und Regulierungsbehörden, den Nutzern bei klinischen Studien und im Praxisalltag, sowie den Kostenträgern eine evidenzbasierte Orientierung gegeben werden.

**Schlüsselwörter:** Diabetes; Gestationsdiabetes mellitus; Point-of-Care-Testing (POCT)-Blutglukose-Messsysteme mit Unit-use; Qualitätssicherung.

## Grundlagen und Voraussetzungen

Die DDG und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) haben im Jahr 2011 für den Gestationsdiabetes mellitus (GDM, ICD-10: 024.4G) eine neue, inter-disziplinäre, fachgesellschaftsübergreifende, evidenzbasierte S3-Leitlinie (AWMF-Leitlinie 057/008) veröffentlicht [1]. In dieser geben sie Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des GDM. Durch diese Leitlinie wird erstmals auch der Einsatz von POCT-Glukose-Messsystemen mit Unit-use-Reagenzien bei der

\*Korrespondenz: Prof. Dr. Theodor Koschinsky, Heilmannstr. 25f, 81479 München, Deutschland, E-Mail: tkoschinsky@t-online.de; und POCT-AG und DDG

Michael Neumaier: Präsident DGKL

Peter B. Lappa: Vorsitzender POCT-AG der DGKL

Erhard Siegel: Präsident DDG

Guido Freckmann und Lutz Heinemann: AG Diabetologische Technologie der DDG

Erstdiagnostik des GDM durch den betreuenden Arzt ermöglicht. Gleichzeitig wird eine entsprechende Herstellerempfehlung für diesen Einsatz zur Voraussetzung gemacht [1, 2]: „Zur Erstdiagnostik eines manifesten Diabetes in der Schwangerschaft oder eines Gestationsdiabetes sollen bei Anwendung von Unit-use-Reagenzien und dazugehöriger Messsysteme diese – wie auch alle anderen Glukose-Messsysteme – nach Herstellerempfehlungen (Gebrauchsanweisung) für die ärztliche Anwendung in der Diagnostik ausdrücklich vorgesehen sein.“

Gemeinsam ist dieser Leitlinie wie den anderen diesbezüglichen DDG-Leitlinien [1–3], dass Handmessgeräte zur Blutglukose (BG)-Selbstmessung (Homecare-Bereich) für die Primärdiagnostik eines GDM wie auch aller anderen Diabetesformen ungeeignet sind. D.h. die Verwendung von „Patientenmesssystemen“ ist gemäß aller diesbezüglichen Leitlinien abzulehnen, da diese Systeme bei ihrer europäischen Zulassung mit einer CE-Kennzeichnung nur die Minimalanforderung nach dem entsprechenden ISO-Standard 15197 erfüllen müssen, d.h. die Güte der Glukosemessung im klinisch-relevanten Messbereich darf für 95% aller Werte noch bis Mai 2016 bis zu  $\pm 20\%$  vom Referenzwert abweichen und erst ab Juni 2016 nicht mehr als  $\pm 15\%$  – ein für primärdiagnostische Messungen nicht akzeptabler maximal zulässiger Messfehler.

Die Aktualität und praktische Relevanz der neuen GDM-Leitlinie gehen auch daraus hervor, dass ihre wesentlichen

Inhalte auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss in seiner Sitzung am 15.12.2011 in den Beschluss übernommen wurden, die Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien) entsprechend zu ergänzen [4].

Da die o.g. DDG-Leitlinien [1–3] keine detaillierten Vorgaben für die geforderten Herstellerempfehlungen enthielten, wurden im Jahr 2012 die Anforderungen an die Messqualität und die Qualitätssicherung von POCT-Glukose-Messsystemen für die primäre GDM-Diagnostik durch eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) und der DDG unter Berücksichtigung der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren technischen Möglichkeiten konkretisiert [5].

Da seither die Messgüte bei den besten verfügbaren POCT-Glukose-Messsysteme mit Unit-use-Reagenzien weiter wesentlich verbessert wurde [6–11], besteht die Möglichkeit (und wir sehen den Bedarf), die bisherigen Anforderungen insbesondere an deren Messqualität beim Einsatz für die Diagnostik eines manifesten Diabetes in der Schwangerschaft oder eines GDM durch DGKL und DDG gemeinsam zu aktualisieren (Tabelle 1).

Damit soll den Herstellern, den Zulassungs- und Regulierungsbehörden, den Nutzern bei klinischen Studien und im Praxisalltag, sowie den Kostenträgern eine evidenzbasierte Orientierung gegeben werden.

**Tabelle 1:** Vergleich der Mindestanforderungen an die Messqualität und die QS von POCT-Glukose-Messsystemen mit Unit-use-Reagenzien für die GDM-Diagnostik gemäß den Empfehlungen der DGKL und DDG von 2012 und 2015.

	2012	2015
Zulassungskriterien	Conformité Européene: CE-Zeichen	Conformité Européene: CE-Zeichen
Untersuchungsprobe	Venöses Vollblut (kein Kapillarblut)	Venöses Vollblut (kein Kapillarblut)
System-Richtigkeit (Accuracy) gemäß Prüfstandard <u>mit folgenden Modifikationen:</u>	DIN EN ISO 15197:2003	DIN EN ISO 15197:2013
Blutglukose-Konzentration	<75 mg/dL      >75 mg/dL	<100 mg/dL      >100 mg/dL
Toleranzbereich	$\pm 10 \text{ mg/dL}$ $\pm 15\%$	$\pm 10 \text{ mg/dL}$ $\pm 10\%$
Mindestanforderung	95% aller Messwerte im Toleranzbereich	95% aller Messwerte im Toleranzbereich
Sicherstellung (Hersteller-seitig) dieser Modifikationen auch nach Zulassung	Für jede neue Charge von Teststreifen mit produktsspezifischen Prüfverfahren vom Hersteller	Für jede neue Charge von Teststreifen mit produktsspezifischen Prüfverfahren vom Hersteller; bei inakzeptabler externer QS besteht Nachweispflicht des Herstellers über das Ergebnis seines diesbezüglichen Prüfverfahrens auf Anforderung durch die Regulierungsbehörde.
Sicherung der Messqualität nach CE	RiliBÄK 2008	RiliBÄK 2014
Interne Qualitätssicherung (QS) Externe QS ( <u>modifiziert</u> )	1×/Woche Verbindliche Teilnahme auch im Bereich des niedergelassenen Arztes	modifiziert: an allen Messtagen Verbindliche Teilnahme auch im Bereich des niedergelassenen Arztes

# Aktualisierung der Anforderungen an die Messqualität und die Qualitätssicherung von POCT-Glukose-Messsystemen mit Unit-use-Reagenzien für die Diagnostik eines manifesten Diabetes in der Schwangerschaft oder eines GDM (2015)

1. Zulassungskriterien für das CE-Zeichen: wie bisher, mit Fokus auf die Diagnostik eines manifesten Diabetes in der Schwangerschaft oder eines GDM.
2. Untersuchungsprobe: nur venöses Vollblut, kein Kapillarblut!
3. Nachweis der Richtigkeit (Accuracy) im gesamten klinisch-relevanten Messbereich:
  - 3.1 Bei der Zulassung von Messgerät und Teststreifen/Sensor in Deutschland/EU gemäß DIN EN ISO 15197:2013 mit folgender Modifikation: mindestens 95% der BG-Einzelergebnisse sollen innerhalb von  $\pm 10$  mg/dL im Vergleich zu den Messwerten mit dem Referenzsystem (Hexokinase-Methodik oder GOD-Methodik mit YSI-System) des Herstellers bei BG-Konzentrationen <100 mg/dL und innerhalb von  $\pm 10\%$  im Vergleich zu dem o.g. Referenzsystem bei BG-Konzentrationen  $\geq 100$  mg/dL liegen.
  - 3.2 Bei der Produktion neuer Chargen von Teststreifen/Sensoren nach deren Zulassung: Herstellerseitig muss sichergestellt werden, dass jede neue Charge, die auf den Markt kommt, die Vorgaben gemäß 3.1 einhält. Das dafür geeignete Prüfverfahren kann vom Hersteller produktspezifisch festgelegt werden. Wenn die Messqualität neuer Chargen während des Gebrauchs nicht gemäß 4. gesichert werden kann, besteht eine Nachweispflicht des Herstellers über das Ergebnis seines diesbezüglichen Prüfverfahrens gemäß 3. auf Anforderung durch die Regulierungsbehörde.
4. Sicherung der Messqualität während des Gebrauchs:
  - 4.1 Regelungen der RiliBÄK [12]: Alle diesbezüglichen Vorgaben der RiliBÄK für POCT-Systeme mit Unit-use-Reagenzien sind einzuhalten, einschließlich der Regeln für die interne und externe Qualitätssicherung (QS). Die interne QS erfolgt mittels Kontrollproben-einzelmessung. Als Kontrollen sind mindestens

zwei unterschiedliche Glukosekonzentrationen einzusetzen, soweit eine entsprechende zweite Kontrolllösung verfügbar ist. Dafür beträgt die maximal zulässige Abweichung des Kontrollwertes vom Zielwert 11% im Gültigkeitsbereich von 40–400 mg/dL. Beim Einsatz eines POCT-Systems mit Unit-use-Reagenzien an mehreren Messtagen/Woche erfolgt die interne QS an allen Messtagen statt einmal wöchentlich (Minimalanforderung der RiliBÄK). Bei der externen QS beträgt die maximal zulässige Abweichung beim Ringversuch für jede Glukose-Messmethodik im Labor wie im POCT-Bereich 15%.

Derzeit muss aber bei den o. g. POCT-Glukose-Messsystemen wegen des Fehlens geeigneter Vollblutkontrollproben immer noch auf die RiliBÄK-Sonderregelungen zur Verwendung von Kontrollproben mit methodenspezifischen Zielwerten statt des Referenzmethodenwerts zurückgegriffen werden, woraus keine Aussagen zur Richtigkeit von POCT-Glukose-Messgeräten abgeleitet werden können. Zu Recht wird daher gefordert, dass „in dieser Situation Hersteller, Ringversuchsorganisationen und Kontrollmaterialhersteller aufgerufen sind, nach einem geeigneten Kontrollprobenmaterial zu suchen und dieses dann zur Verfügung zu stellen“ [13]. Bis zu diesem Zeitpunkt ist die Anwendung des sogenannten „Consensus Value“ ein praktikabler Lösungsansatz [13], wie er von den beiden Ringversuchsorganisationen (Referenzinstitut für Bioanalytik und INSTAND e. V.) zur vergleichenden Beurteilung erprobt worden ist.

- 4.2 Zusätzliche Regelung der GDM-Leitlinie der DDG und der DGGG [1, 2]: Im Bereich des niedergelassenen Arztes ist auch für POCT-Glukose-Messsysteme mit Unit-use-Reagenzien die Teilnahme an der externen QS analog zur RiliBÄK-Regelung verbindlich.

**Interessenkonflikt:** Der korrespondierende Autor, sowie die Koautoren hatten während der letzten 3 Jahre keine wirtschaftlichen oder persönlichen Verbindungen in Bezug auf das Manuskript.

## Literatur

1. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bührer C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM).

- Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der DDG und der DGGG. *Diabetologie Stoffw* 2011;6:290–328.
2. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bührer C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, et al. Gestationsdiabetes mellitus (GDM) – Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Diabetologie Stoffw* 2014;9 (Suppl 2):S202–13. In: Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Aktualisierte Version 2014, Kellerer M, Siegel E, Hrsg. sowie im Internet: „Aktuelle Fassung der evidenzbasierten Leitlinien“ [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de).
  3. Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie Stoffw* 2014;9(Suppl 2):S96–9. In: Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Aktualisierte Version 2014, Kellerer M, Siegel E. Hrsg. sowie im Internet: „Aktuelle Fassung der evidenzbasierten Leitlinien“ [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de).
  4. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Screening auf Gestationsdiabetes mellitus im Internet: G-BA\_Beschluss\_2011-12-15\_Mu-RL\_Screening\_GDM.pdf.
  5. Thiery J, Luppa PB, Koschinsky T, Matthaei S. Anforderungen an die Messqualität und Qualitätssicherung (QS) von Point-of-Care-Testing (POCT)-Blutglukose-Messsystemen, die für das Screening und die Diagnose eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM) gemäß der GDM-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) geeignet sind: Eine Initiative der POCT-AG der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin in Abstimmung mit der DDG Dezember 2012. *Diabetologie Stoffw* 2013;8:195–7.
  6. Freckmann G, Baumstark A, Schmid C, Pleus S, Link M, Haug C. Evaluation of 12 blood glucose monitoring systems for self-testing: system accuracy and measurement reproducibility. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:113–22.
  7. Klaff LJ, Brazg R, Hughes K, Tideman AM, Schachner HC, Stenger P, et al. Accuracy evaluation of Contour Next compared with five blood glucose monitoring systems across a wide range of blood glucose concentrations occurring in a clinical research setting. *Diabetes Technol Ther* 2014;17:8–15.
  8. Pleus S, Schmid C, Link M, Baumstark A, Haug C, Stolberg E, et al. Accuracy assessment of two novel systems for self-monitoring of blood glucose following ISO 15197:2013. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:906–908.
  9. Freckmann G, Schmid C, Pleus S, Baumstark A, Link M, Stolberg E, et al. System accuracy evaluation of systems for point-of-care testing of blood glucose: a comparison of a patient-use system with six professional-use systems. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1079–1086.
  10. Halldorsdottir S, Warchal-Windham ME, Wallace JF, Pardo S, Parkes JL, Simmons DA. Accuracy evaluation of five blood glucose monitoring systems: the North American comparator trial. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1294–304.
  11. Freckmann G, Pleus S, Link M, Baumstark A, Schmid C, Hönes J, et al. Accuracy evaluation of four blood glucose monitoring systems in unaltered blood samples in the low glycemic range and blood samples in the concentration range defined by ISO-15197. *Diabetes Technol Ther* 2015 May 19. [Epub ahead of print] PMID: 25901021.
  12. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK 2014). *Dtsch Ärztebl* 2014;111:A1583–618.
  13. Petersmann A, Luppa P, Michelsen A, Sonntag O, Nauck M. Gemeinsame Stellungnahme zur Situation der Bewertung von Ringversuchen für Glukose mittels Systemen für die patientennahe Sofortdiagnostik (POCT). *J Lab Med* 2012;36:165–8.