

„ Ein einheitlicher Kalibrationsbezug (Plasma statt Vollblut) bei der patientennahen Glukosebestimmung verbessert die Therapiesicherheit beim Einsatz von Glukosekonzentrationswert-abhängigen Therapiealgorithmen“

Eine Initiative der POCT-AG der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin in Abstimmung mit dem Ressort Qualität und Qualifizierung von diabetesDE und der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Dezember 2009

Blutglukosebestimmungen werden heute großteils patientennah (point-of-care testing: POCT) durchgeführt. Derartige POC-Glukosemessungen sind für eine optimale Stoffwechseleinstellung von Menschen sowohl mit Diabetes mellitus als auch mit akuten transitorischen Störungen des Glukosestoffwechsels im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen, wie z.B. Herzinfarkt, essentieller Bestandteil einer leitliniengerechten Behandlung. Der Bedarf an Glukosemessungen hat in den letzten Jahren sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich deutlich zugenommen und dabei auch die Weiter- und Neuentwicklung von dafür geeigneten POCT-Messsystemen stimuliert. 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. Deshalb stellt sich in der Routine immer wieder die Frage, welche Glukosekonzentration für Diagnostik und Therapie die repräsentativste und unter dem Aspekt der Alltagstauglichkeit für patientennahe Messungen die praktikabelste ist.

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 kommen variable Diffusionsgradienten für die Glukose hinzu, 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. Diese vielfältigen Möglichkeiten verwirren im klinischen Alltag, wo möglichst einheitliche Bezugssysteme für die Beurteilung von Glukosekonzentrationswerten bei der Therapieumsetzung benötigt werden.

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, da 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). Wegen des unterschiedlichen Wassergehalts von Vollblut und Plasma liegen die Glukosekonzentrationen im Plasma im Durchschnitt bei einem Hämatokritwert von 43% um ca. 11% höher. Bei genauer Betrachtung ist bei der Messung im Plasma noch der Proteinfehler, im Vollblut zusätzlich der Hämatokritfehler zu berücksichtigen.

Die modernen Testsysteme zur patientennahen Glukosemessung ex vivo sind vorwiegend für die Verwendung von Vollblut (kapillär oder venös) konzipiert. Aufgrund unterschiedlicher automatischer Verarbeitung bei den verschiedenen Testverfahren erfolgt die eigentliche Messung in unterschiedlichen Probenmedien, z.B. im Hämolytat oder in unterschiedlichen, plasmaähnlichen Filtraten, aber auch im unveränderten Vollblut. Bei der Bestimmung wird die Glukose enzymatisch umgesetzt (mit Glukoseoxidase oder Glukosedehydrogenase und Mediatoren und Substraten), und das Reaktionsprodukt wird 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.

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 herstellenseitig 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. Fortschritte bei der technischen Entwicklung haben den Messfehler moderner Systeme so weit reduziert, dass z.B. die neue Richtlinie der Bundesärztekammer zur internen Qualitätssicherung (RiliBÄK 2008) auch bei patientennahen Glukosemessungen eine maximale Abweichung von $\pm 11\%$ vom Sollwert festlegt. Entsprechend erhöht sich die Bedeutung von Fehlerquellen wie der Verwechslung von Plasma- und Vollblutglukosewerten.

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 4 verschiedene Probenarten (Plasmaglukose: venös oder kapillär; Vollblutglukose: venös oder kapillär) äquivalente Konzentrationsbereiche bzw. -grenzen festgelegt.

Für die Verlaufsdagnostik mit der darauf basierenden Therapieentscheidung wie auch für die Vergleichsuntersuchungen, z.B. nach RiliBÄK im Rahmen der Qualitätssicherung, 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 ebenfalls 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. Mit anderen Worten: wer Vollblutglukosewerte misst, muss auch seine Therapiealgorithmen bzw.

Vergleichsmessungen auf Vollblutglukosewerte aufbauen, und wer Plasmaglukosewerte misst, muss auch seine Therapiealgorithmen bzw. Vergleichsmessungen auf Plasmaglukosewerte ausrichten.

So banal diese Feststellung auch ist, im Alltag der stationären wie ambulanten Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus ist dieser Sachverhalt 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 Menschen mit Diabetes 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.

In Deutschland sind Testsysteme zur patientennahen Glukosemessung sowohl mit Kalibration auf Vollblutwerte als auch auf Plasmawerte im Handel. Die gleiche Verwirrung kann auch auf Reisen in Länder geschehen, 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.

Mit immer engeren Therapieabstufungen, Norm- und damit auch der Hypoglykämie-näheren Therapiezielen, und schneller und effektiver wirksamen Therapiemitteln (z.B. intensiviert konventionelle Insulintherapie oder kontinuierliche subkutane bzw. intravenöse Insulininfusion) steigen bei fehlender Beachtung des o.g. Sachverhaltes die Risiken einer Fehlentscheidung an den Stufengrenzen der Glukosekonzentrations-abhängigen Insulin- oder Kohlenhydratportions-Algorithmien und der daraus resultierenden Konsequenzen.

Um das Risiko der Verwechslung zwischen Vollblut- und Plasma-Glukosewerten zu beenden, hat die International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) bereits 2005 vorgeschlagen, die Glukoseergebnisse nur noch als Plasmawerte anzugeben, unabhängig von Probenotyp und Messmethode. 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 (außer in Deutschland, Österreich und Spanien) erfolgreich und ohne erkennbare Probleme nach der empfohlenen Umstellung realisiert worden.

Vor diesem Hintergrund befürwortet die POCT-AG der DGKL eine neue Initiative mit dem Ziel, die o.g. Empfehlung der IFCC auch in Deutschland sowohl für patientennahe Glukosemessungen als auch für solche im klinisch-chemischen Labor umzusetzen. Die POCT-AG 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.

Prof. Dr. K. Lackner
Präsident
Deutschen Gesellschaft
für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin

Prof. Dr. P.B. Lupp
Vorsitzender der POCT-
AG der Deutschen
Gesellschaft für Klinische
Chemie und
Laboratoriumsmedizin

Prof. Dr. Th. Koschinsky
Deutsche Diabetes
Gesellschaft /
diabetesDE

Prof. Dr. T. Danne
Präsident,
Deutsche Diabetes
Gesellschaft
Vorstandsvorsitzender,
diabetesDE