

Persönliche PDF-Datei für

Guido Freckmann, Lutz Heinemann, Stefan Pleus,
Astrid Petersmann, Patricia Kaiser, Matthias Nauck

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Messqualität bei der
Glukosemessung im Rahmen
der Diabetesdiagnose und
-therapie in Deutschland

Dtsch Med Wochenschr 2022; 147:
407–413

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:

© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 0012-0472

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Messqualität bei der Glukosemessung im Rahmen der Diabetesdiagnose und -therapie in Deutschland

Analytical Quality of Glucose Measurements in Germany

Autoren

Guido Freckmann¹, Lutz Heinemann², Stefan Pleus¹, Astrid Petersmann^{3,4}, Patricia Kaiser⁵, Matthias Nauck^{4,6}

Institute

- 1 Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm
- 2 Science Consulting in Diabetes GmbH, Kaarst
- 3 Universitätsinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Oldenburg, Carl von Ossietzky Universität, Oldenburg
- 4 Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald
- 5 INSTAND e. V. – Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e. V., Düsseldorf
- 6 DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Greifswald, University Medicine, Greifswald

Schlüsselwörter

Glukosemessung, Rili-BÄK, Qualitätssicherung

Key words

glucose monitoring, Rili-BAEK, quality assurance

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2022; 147: 407–413

DOI 10.1055/a-1741-2594

ISSN 0012-0472

© 2022, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Guido Freckmann

Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und
Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm,
Lise-Meitner-Straße 8/2, D-89081 Ulm, Deutschland
guido.freckmann@idt-ulm.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Messqualität eines Glukosemess-Systems muss ausreichend hoch sein, damit zuverlässige Messergebnisse im klinischen Sinne der Zweckbestimmung (z. B. Diabetes-Diagnose, -Verlaufskontrolle) erhalten werden. Für Glukosemessungen in der Heilkunde gilt die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, die Vorgaben zur internen und externen Qualitätssicherung macht. Nach Ansicht der Autoren besteht hier allerdings Verbesserungspotential, das anhand von Beispielen erläutert wird. Für Messsysteme, die durch Patienten im Rahmen der Selbstmessung der Blutglukose eingesetzt werden, gibt es keine rechtlich bindenden Vorgaben zur Qualitätssicherung. Beim kontinuierlichen Glukose-Monitoring ist eine regelmäßige Überprüfung der Messqualität durch die Anwender derzeit technisch nicht möglich. Zudem fehlen in beiden Fällen regelmäßig wiederkehrende, herstellerunabhängige Untersuchungen der Messgenauigkeit, die zur Verbesserung der Messqualität beitragen könnten.

ABSTRACT

The measurement quality of systems used for determination of glucose concentrations has to be sufficiently high to obtain measurement results that are reliable in a clinical context regarding the intended use (e. g., diabetes diagnosis and monitoring). The “Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen” (guideline of the German Medical Association on quality assurance in medical laboratory examinations) includes specifications on the internal and external quality assurance that are legally binding for glucose measurements in healthcare. In the opinion of the authors, however, there is room for improvement, and examples are provided. Systems for self-monitoring of blood glucose by patients do not fall under any legally binding requirements for quality assurance. With systems for continuous glucose monitoring, there are currently no technological means to regularly check measurement quality. Additionally, repeated manufacturer-independent evaluations, which could lead to improved measurement quality, are not available.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CGM	Kontinuierliches Glukose-Monitoring (continuous glucose monitoring)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGKL	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
IN STAND e. V.	Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e. V.
MD	Minimal Difference
PmD	Patient mit Diabetes
QMMA	Quadratischer Mittelwert der Messabweichung
RfB	Referenzinstitut für Bioanalytik
Rili-BÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
SD	Standardabweichung
SMBG	Blutglukose-Selbstmessung (Self-monitoring of blood glucose)
Unit-Use-Reagenzien	Definition nach Rili-BÄK: Reagenzien, die für Einzelbestimmungen portioniert und mit einer Untersuchung verbraucht werden

Einleitung

Eine zuverlässige Messung der Glukosekonzentration in Blutproben ist für die Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus unabdingbar. Diese Glukosemessungen erfolgen im Rahmen der ambulanten bzw. stationären Krankenversorgung entweder mit Labor-Analyse-Systemen in Zentrallaboratorien oder im Rahmen der sogenannten patientennahen Sofortdiagnostik. Darüber hinaus führen viele Patienten mit Diabetes (PmD) eine Selbstmessung der Blutglukose (SMBG) durch oder nutzen Systeme zum kontinuierlichen Glukose-Monitoring (CGM). Dieser Artikel befasst sich mit der Messqualität der unterschiedlichen Glukose-Messoptionen unter besonderer Berücksichtigung messtechnischer und metrologischer Aspekte. Da die aktuellen Vorgaben zur Qualitätssicherung der Glukose-Konzentrationsmessung nach Auffassung der Autoren nicht den heutigen medizinischen Anforderungen genügen, werden konkrete Verbesserungen vorgeschlagen.

Aktueller Stand der Qualitätssicherung bei der Glukosemessung

In der Heilkunde müssen die Vorgaben der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) bei der Glukosemessung eingehalten werden (s. u.) [1]. Die Rili-BÄK hat unter anderem das Ziel, „die Risiken für Anwender und Patienten so gering wie möglich zu halten“ [1]. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig anzuerkennen, dass für die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen einheitliche Kriterien für die Glukose-Messungen in Laborato-

rien sowie im Rahmen der patientennahen Sofortdiagnostik gelten. Denn diese labormedizinischen Untersuchungen werden für die gleichen medizinischen Zwecke eingesetzt und müssen daher dieselben qualitativen Anforderungen an die Messqualität erfüllen.

Demgegenüber stehen Glukosemessungen, die durch PmD selbst erfolgen; für diese Messungen fehlen einheitliche und verbindliche Regelungen. Für die dabei eingesetzten SMBG-Systeme ist in der Regel lediglich eine herstellerspezifische Kontroll-Lösung verfügbar. Solche Kontrollmessungen werden aber de facto nur selten durchgeführt [2, 3]. Eine ausreichende Messqualität der SMBG-Systeme muss durch die Hersteller derzeit nur zum Zeitpunkt der Vergabe des CE-Kennzeichens nachgewiesen werden – eine regelmäßige und unabhängige Kontrolle der Messqualität, während diese Systeme auf dem Markt erhältlich sind, findet nicht statt. Die Messqualität von CGM-Systemen kann während der Nutzung nicht mithilfe von Kontrollmaterial geprüft werden, da *in vivo* gemessen wird und sich die Sensorspitze, an der die eigentliche Messung erfolgt, während der Nutzung unter der Haut befindet. Da auch andere Ansätze für eine fortlaufende Qualitätskontrolle von CGM-Systemen fehlen, kann diese Art der Glukosemessung nicht als qualitätsgesichert betrachtet werden.

Eine allgemeine Beschreibung der unterschiedlichen Messsysteme findet sich an anderer Stelle [4]. Der vorliegende Artikel befasst sich primär mit laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen, die also in den Geltungsbereich der Rili-BÄK fallen.

Interne Qualitätssicherung nach Rili-BÄK

In der Rili-BÄK sind im Teil B1 spezifische Vorgaben für die Qualitätssicherung festgelegt, die aufgrund des gesetzesähnlichen Charakters von den Nutzern beachtet und eingehalten werden müssen. Dabei wird die arbeitstäglich durchzuführende interne Qualitätssicherung von der externen Qualitätssicherung unterschieden, die einmal im Quartal durchzuführen ist [1, 4].

Die Ergebnisse der internen und externen Qualitätssicherung werden für Glukose anhand der Vorgaben der Rili-BÄK (Tabelle B 1a) bewertet. Für die interne Qualitätskontrolle sind die Vorgaben der Spalte 3 dieser Tabelle entscheidend („Zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes“) [1]. Die Messqualität eines Verfahrens wird wesentlich von der zufälligen Messabweichung (Streuung bzw. Impräzision) und der systematischen Messabweichung (Bias bzw. Unrichtigkeit) bestimmt. In dem Wert der Spalte 3 sind diese beiden Messabweichungen in einem Zahlenwert zusammengefasst (dem quadratischen Mittelwert der Messabweichung (QMMA)), was die Bewertung einer Kontrollproben-Einzelmessung vereinfacht. Der Zusammenhang des QMMA und der beiden Messabweichungen kann anhand eines rechtwinkligen Dreiecks veranschaulicht werden: Ein Schenkel stellt die zufällige Messabweichung (Impräzision), der andere Schenkel die systematische Messabweichung (Unrichtigkeit) dar [5]. Die Hypotenuse ergibt den QMMA.

Merke

Bei der Glukosebestimmung gelten für die Messwerte der Kontrollproben-Einzelmessungen aktuell Fehlergrenzen von $\pm 11\%$, in einem Messbereich von 40 mg/dl (2,2 mmol/l) bis 400 mg/dl (22 mmol/l).

Der Zielwert muss vom Hersteller des Kontrollmaterials zur Verfügung gestellt werden und ist für alle Anwender verbindlich. Es gibt Kontrollmaterialien, die vom Hersteller des jeweiligen Mess-Systems stammen, und solche von unabhängigen Anbietern. Wird Kontrollmaterial eingesetzt, das vom Hersteller des Messgerätes stammt, steigt das Risiko, systematische Messfehler zu übersehen [4].

Bei Systemen der patientennahen Sofortdiagnostik mit Unit-Use-Reagenzien, d. h. vorportionierten Reagenzien, die jeweils mit einer einzelnen Bestimmung verbraucht werden, gelten vereinfachte Anforderungen an die Häufigkeit der Kontrollproben-Einzelmessungen.[1].

Überschreitet ein Messergebnis die zulässige Fehlergrenze, muss das Mess-System zunächst für die Messung von Patientenproben gesperrt werden. Vor einer Freigabe des Mess-Systems muss eine Ursachenanalyse erfolgen, und es müssen Maßnahmen ergriffen werden, die sicherstellen, dass die Messqualität wieder den Vorgaben entspricht.

Externe Qualitätssicherung nach Rili-BÄK

Die externe Qualitätssicherung nach Rili-BÄK erfolgt mithilfe von Ringversuchen mit Probenmaterial, das über die Ringversuchsorganisationen INSTAND e. V. oder das Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) bezogen werden kann. Beide Institutionen sind offiziell von der BÄK als Referenzinstitutionen benannt und dürfen damit die Ringversuche gemäß Rili-BÄK in Deutschland anbieten und auswerten. Für die Messgröße Glukose ist für die Bewertung des Ringversuchs ein sogenannter Referenzmethodenwert (RMW) als Zielwert vorgeschrieben, der z. B. mittels einer Isotopen-Verdünnungs-Massen-Spektrometrie ermittelt wird (Tabelle B 1a; Spalte 6 in [1]). Solche RMW zeichnen sich durch eine geringe Messabweichung aus, sodass die erzielten Messwerte sehr dicht am „wahren Wert“ liegen. Das Konzept der Bewertung anhand des RMW ist dem Konzept des methodenspezifischen Sollwertes qualitativ überlegen, da hiermit ein methodenunabhängiger Qualitätsmaßstab für die analytische Richtigkeit des Messergebnisses angelegt werden kann.

Merke

Derzeit ist eine maximale Abweichung von $\pm 15\%$ vom Zielwert bei der externen Qualitätskontrolle erlaubt.

Auch für Systeme der patientennahen Sofortdiagnostik gelten gemäß Rili-BÄK die RMW für die Ringversuche. Allerdings werden bei Systemen der patientennahen Sofortdiagnostik mit Unit-Use-Reagenzien aufgrund mangelnder Kommutabilität mitunter methodenspezifische Sollwerte bei der Auswertung der Ringversuche verwendet. Vereinfacht ausgedrückt sind Kontrollmaterialien dann kommutabel, wenn sich ihre Messergebnisse genauso verhalten wie die von Patientenproben (s. u.) [6].

Verbesserungen bei der analytischen Qualität der Glukosemessung

Im Folgenden werden Maßnahmen beschrieben, die zu einer Verbesserung der analytischen Messqualität bei der Glukosemessung führen sollen. Diese Maßnahmen sollen die Nutzbarkeit der Glukosemesswerte für Diagnostik und Therapie deutlich verbessern. Zwar sind in erster Linie die Hersteller aufgefordert, Glukosemess-Systeme mit höherer analytischer Messqualität herzustellen, eine solche Entwicklung wird allerdings durch eine Verschärfung der Qualitätsanforderungen unterstützt.

Medizinische Anforderungen an die Glukosemessung

Merke

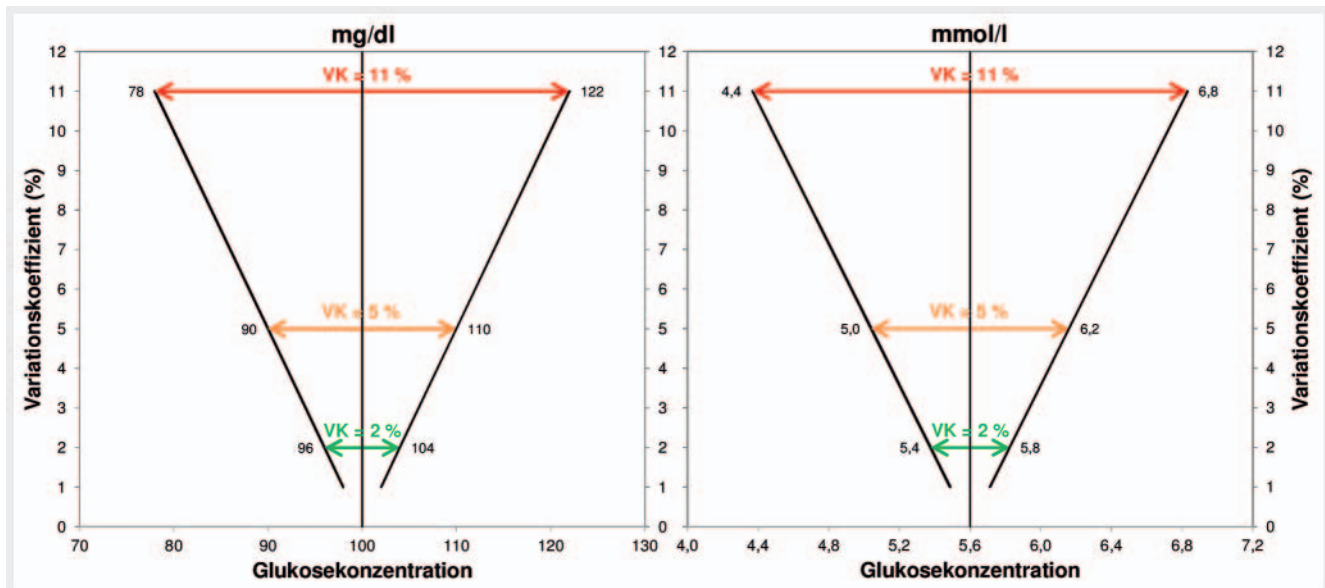
Die aktuellen Anforderungen, die in der Rili-BÄK an die interne Qualitätskontrolle gestellt werden, sind für eine sichere Diabetesdiagnostik nicht ausreichend.

In der DDG-Praxisempfehlung „Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus“ [7], die gemeinsam von Mitgliedern der DDG und der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) jährlich aktualisiert wird, wird auf die Bedeutung der Darstellung der „Minimal Difference“ (MD) bei der Messung einer gegebenen Messgröße hingewiesen. Die MD hängt direkt mit der zufälligen Messabweichung einer Messmethode zusammen, die systematische Messabweichung wird dabei außer Acht gelassen. Die Ermittlung und Darstellung der MD unterstützt den Arzt dabei, bei Messergebnissen abschätzen zu können, ob sich diese von einem vorgegebenen Grenzwert in einem medizinisch relevanten Ausmaß unterscheiden oder nicht [8]. Diese MD berechnet sich aus der Standardabweichung (SD) ($MD = k \cdot SD$). Bei Verwendung des Zahlenwertes von „2“ für k weist die MD einen Vertrauensbereich von 95 % auf.

Liegt der Messwert – unter Berücksichtigung der Messunsicherheit – ober- oder unterhalb des Grenzwertes, kann die entsprechende diagnostische Aussage sicher getroffen werden. Schließt der Messwert – erneut unter Berücksichtigung der Messunsicherheit – den Grenzwert mit ein, dann kann anhand des Messergebnisses keine klare diagnostische Aussage getroffen werden. In diesem Fall sind weitergehende laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchzuführen [7].

In ► **Abb. 1** ist die Auswirkung der MD auf eine mögliche Diabetesdiagnose bei verschiedenen Variationskoeffizienten (VK) der Glukosemesswerte dargestellt. Der VK berechnet sich aus der Standardabweichung einer Serie von Messungen, in dem diese durch den Mittelwert dieser Serie von Messungen geteilt wird ($VK = SD \cdot 100/MW$).

Wenn die systematische Messabweichung des bei der internen Qualitätskontrolle eingesetzten Kontrollmaterials vernachlässigbar klein ist, lassen QMMA und Einzelmesswert-Abweichungen gemäß Rili-BÄK theoretisch einen VK von bis zu $\pm 11\%$ zu. Angewendet auf den Grenzwert von 100 mg/dl wäre eine sichere Diagnostik bei Nüchtern-Glukosemesswerten zwischen 78 mg/dl (4,4 mmol/l) und 122 mg/dl (6,8 mmol/l) aufgrund der aktuell erlaubten Messqualität nicht möglich!



► **Abb. 1** Minimal Difference bei der Diabetesdiagnose auf Basis des Nüchtern-Glukosemesswerts im oralen Glukosetoleranztest: Dargestellt sind Streuungen der Glukosemesswerte um den diagnostischen Grenzwert von 100 mg/dl (5,6 mmol/l) bei unterschiedlicher Messqualität ohne Berücksichtigung einer möglichen systematischen Messabweichung (Bias).

Die Auswirkung der systematischen Messabweichung auf Fehl-diagnosen ist beispielhaft in ► **Abb. 2** dargestellt.

Verschärfung der Anforderungen an die interne Qualitätssicherung nach Rili-BÄK

Merke

Seit einigen Jahren fordert die DDG in ihren Praxisempfehlungen eine erlaubte zufällige Messabweichung für die Glukosebestimmung von höchstens $\pm 5\%$ [7].

Damit wäre bei einem Grenzwert von 100 mg/dl (5,6 mmol/l) eine Unterscheidung bei Werten < 90 mg/dl (5,0 mmol/l) bzw. > 110 mg/dl (6,1 mmol/l) sicher möglich. Dieser Messkorridor scheint für den Praxisalltag geeignet, um mit der notwendigen Sicherheit eine zuverlässige Diabetesdiagnostik durchführen zu können. Daher sollten die Vorgaben der Rili-BÄK entsprechend angepasst werden. Damit würde das Ziel unterstützt, dass nur solche Glukosemess-Systeme bei der Diabetesdiagnostik und -überwachung eingesetzt werden, die über eine entsprechend hohe Messqualität verfügen.

Verschärfung der Anforderungen an die externe Qualitätssicherung nach Rili-BÄK

Nach Ansicht der Autoren sind die Anforderungen an die externe Qualitätssicherung, wie sie derzeit durch die Rili-BÄK für Glukosemessungen vorgegeben werden, für einen angemessenen Einsatz bei der Diabetesdiagnostik und -verlaufskontrolle nicht ausreichend. Positiv zu bewerten ist der Einsatz von RMW zur Beurteilung von Ringversuchsergebnissen. Damit wird die Richtigkeit der Messergebnisse der verschiedenen Methoden objektiv überprüft. Durch die verbindliche regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen wird sichergestellt, dass die bundesweite Vergleichbarkeit

der Glukosemesswerte ein wichtiger Qualitätsmaßstab bleibt. Bei den aktuellen Ringversuchsgrenzen von $\pm 15\%$ bei der Glukosemessung sind jedoch so erhebliche Abweichungen erlaubt, dass z. B. eine Diabetesdiagnose nicht sicher möglich ist. Dies führt dazu, dass abhängig von dem im jeweiligen Labor verwendeten Glukosemess-System und dessen Messqualität Diabetesdiagnosen zu selten bzw. zu häufig gestellt werden. Positive und negative Messabweichungen scheinen sich hierbei die Waage zu halten [9].

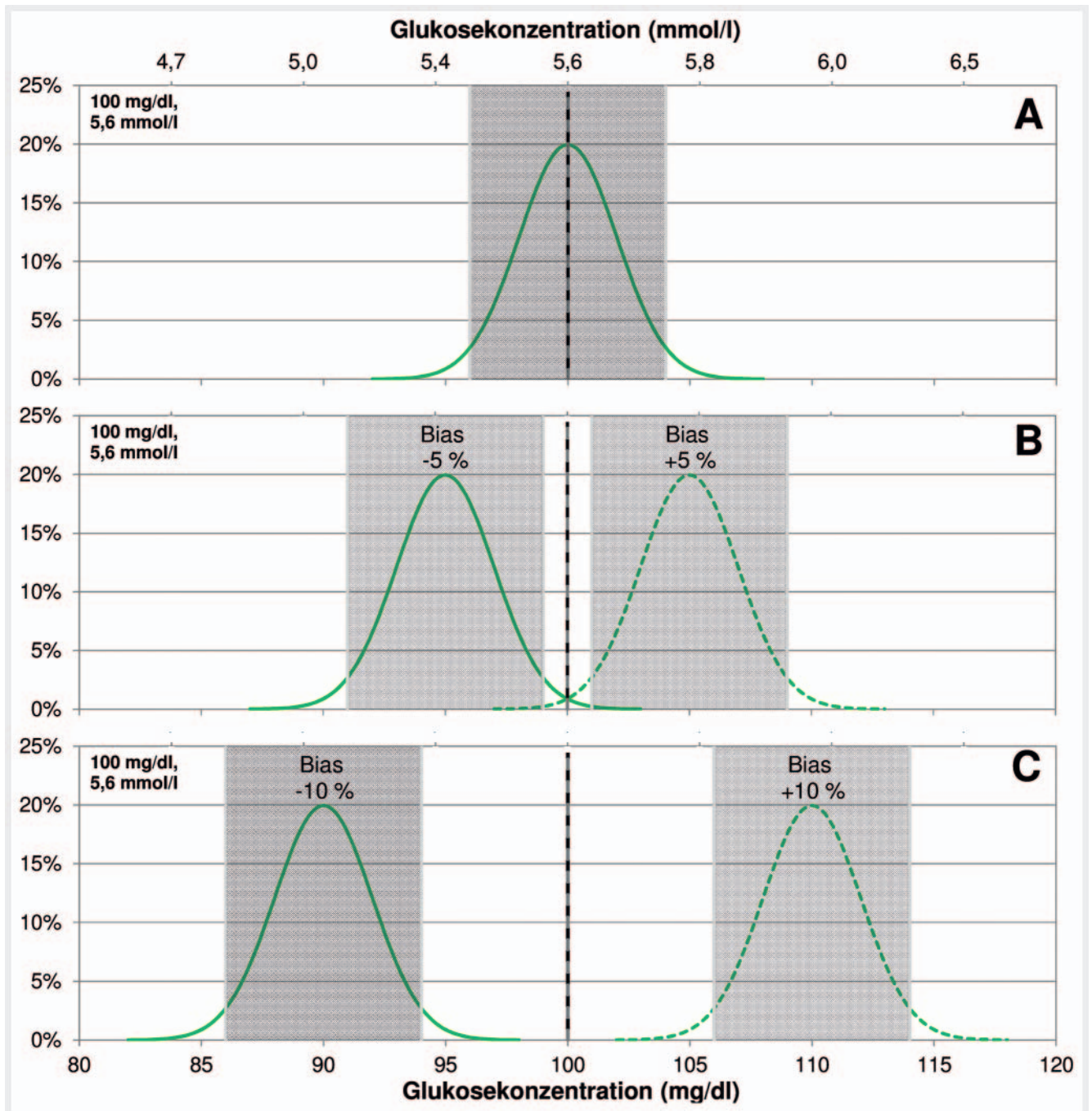
Der Grad der Vergleichbarkeit der Messergebnisse unterschiedlicher Glukose-Messmethoden sollte sich durch eine Verschärfung der Ringversuchsgrenzen deutlich verbessern:

Merke

Wenn die erlaubte Abweichung im Ringversuch auf z. B. $\pm 8\%$ abgesenkt wird, werden „schlecht“ messende Systeme wiederholt ohne Erfolg am Ringversuch teilnehmen und auf Dauer nicht mehr eingesetzt.

Wie die in ► **Abb. 3** dargestellten Daten der Ringversuche klinisch-chemische Analyte im Serum „Nasschemie“ (RfB KS) des RfB und Klinische Chemie – Nasschemie (Ringversuch 100) von INSTAND e. V. aus den Jahren 2012 bis 2016 zeigen, haben 92,0% von 39 791 Teilnahmen eine Abweichung von $\leq \pm 8\%$ erreicht; während 98,5% der Teilnahmen erfolgreich waren, d. h. eine Abweichung $\leq \pm 15\%$ erreichten. Unsere Erfahrungen der letzten Jahre zeigen, dass die geforderte Absenkung der Vorgaben für die Bestehensgrenzen bei der Glukosemessung für die Analysengeräte in den Laboratorien leicht zu erreichen ist.

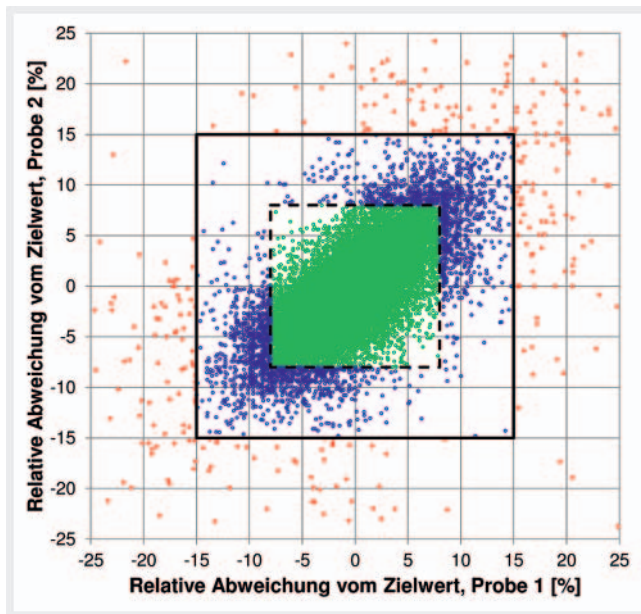
Die Ringversuche für Systeme der patientennahen Sofortdiagnostik zeigen dagegen ein anderes Bild: Für Systeme der patientennahen Sofortdiagnostik mit Unit-use-Reagenzien kann nicht in allen Fällen ein RMW bei der Auswertung der Ringversuche zur Anwendung kommen (s. u.). So ist eine Aussage zur Richtigkeit



► **Abb. 2** Darstellung der Messunsicherheit unter Berücksichtigung der Streuung (Impräzision) und einer systematischen Abweichung (Bias). A. Die Darstellung zeigt die Verteilung der Glukosemesswerte um den Grenzwert von 100 mg/dl (5,6 mmol/l) bei einer geringen Streuung ($VK = \pm 2\%$) und einem Bias von 0%. In Hellgrau ist die MD hinterlegt, die zwischen 96 und 104 mg/dl (5,3 und 5,8 mmol/l) liegt. B. Die Darstellung zeigt die Verteilung der Glukosemesswerte um den Grenzwert von 100 mg/dl (5,6 mmol/l), ebenfalls bei einer geringen Streuung ($VK = \pm 2\%$), jedoch bei einem Bias von -5% und +5%. In Hellgrau ist die MD hinterlegt, die zwischen 91 und 99 mg/dl (5,1 und 5,5 mmol/l) bzw. 101 und 109 mg/dl (5,6 und 6,0 mmol/l) liegt. C. Die Darstellung zeigt die Verteilung der Glukosemesswerte um den Grenzwert von 100 mg/dl (5,6 mmol/l) bei der geringen Streuung ($VK = \pm 2\%$) und nun einem Bias von -10% und +10%. In Hellgrau ist die MD hinterlegt, die zwischen 86 und 94 mg/dl (4,8 und 5,4 mmol/l) bzw. 106 und 114 mg/dl (5,9 und 6,3 mmol/l) liegt.

der Messung im Rahmen der externen Qualitätskontrolle nicht ohne weiteres möglich. Ohne eine zuverlässige Eignungsprüfung im Rahmen der externen Qualitätssicherung ist die Anwendung von solchen Systemen zumindest in der Diabetesdiagnostik als

kritisch zu betrachten [11]. Für die Diabetesdiagnostik sollten nur Mess-Systeme eingesetzt werden, die an einem Ringversuch teilnehmen, bei dem ein Referenzmethodenwert als Zielwert verwendet wird.



► **Abb. 3** Modifizierter Youden-Plot der Messergebnisse in Ringversuchen. Schwarze durchgezogene Linie: Aktuelle Bewertungsgrenze bei der externen Qualitätskontrolle $\pm 15\%$. Schwarze gestrichelte Linie: Vorgeschlagene Bewertungskriterien $\pm 8\%$. Die Farbe der Datenpunkte hängt von ihrer Abweichung ab: Grün: $\leq \pm 8\%$ (ca. 92,0% der Datenpunkte), Blau: $> \pm 8\%$ bis $\leq \pm 15\%$ (ca. 6,5% der Datenpunkte), Rot: $> \pm 15\%$ (ca. 1,5% der Datenpunkte). Abweichungen $> \pm 25\%$ werden nicht dargestellt. Die Messpunkte geben Messergebnisse von 39 791 Teilnahmen an den Ringversuchen Klinisch-chemische Analyte im Serum „Nasschemie“ (RfB KS) des RfB und Klinische Chemie – Nasschemie (Ringversuch 100) von INSTAND e. V. der Jahre 2012 bis 2016 wieder [9]. Die zugrunde liegenden Daten wurden von Bietenbeck et al. unter einer Creative Commons 4.0 Attribution License (CC BY 4.0) online veröffentlicht [10].

Ein weiterer Aspekt, der bei der externen Qualitätssicherung verbessert werden sollte, ist der Umgang mit Mess-Systemen, die die Vorgaben zur Messabweichung systematisch nicht erfüllen. Während die Rili-BÄK für die interne Qualitätssicherung bei Überschreitung der Fehlergrenzen eine Sperrung des Mess-Systems vorsieht, ist dies beim Überschreiten der Fehlergrenzen der externen Qualitätskontrolle nicht explizit der Fall. Die 6-monatige Gültigkeit eines Ringversuchszertifikats wird durch eine erfolglose Teilnahme nicht außer Kraft gesetzt. Der Teilnehmer ist „verpflichtet, die Ursachen zu klären und – soweit in seiner Verantwortung möglich – zu beseitigen“ [1].

Kontrollmaterial für die Ringversuche – Kommutabilität der Proben

Damit ein Vergleich von Messergebnissen mit Ringversuchsproben über alle Teilnehmer hinweg möglich ist, darf sich die Glukosekonzentration in der Zeit zwischen der Herstellung und der Analyse der Proben nicht ändern. Daher kommen glukosestabilisierende Zusätze bei Ringversuchsproben zum Einsatz. Solche Zusätze können aber zu Störungen bei der Glukosemessung führen, im Sinne von analytischen Interferenzen [12–14]. Das Ausmaß des Einflusses

auf die Messergebnisse hängt von der eingesetzten Messmethode ab [14].

Die Kommutabilität eines Kontrollmaterials beschreibt eine Probeneigenschaft, die gewährleisten soll, dass der Vergleich von Messergebnissen zweier Methoden bei einem Methodenvergleich unter Verwendung dieser Kontrollproben zu dem gleichen Ergebnis führt wie die Verwendung von Patientenproben. Kommutables Ringversuchsmaterial für die externe Qualitätssicherung bereitzustellen liegt in der Verantwortung der Ringversuchsorganisationen. Insbesondere für Systeme der patientennahen Sofortdiagnostik mit Unit-use-Reagenzien ist kommutables Ringversuchsmaterial bislang nicht generell verfügbar, weil das Ausmaß einer Messstörung durch die notwendigen Zusätze je nach Mess-System unterschiedlich ausfallen kann.

Damit zumindest eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse innerhalb einer Gerätegruppe ermöglicht wird, werden bei den Auswertungen der Ringversuche für Systeme der patientennahen Sofortdiagnostik mit Unit-use-Reagenzien mitunter methodenspezifische Sollwerte verwendet. Eine objektive Beurteilung der Richtigkeit ist mit diesem Ansatz nicht möglich. Demnach ist dann auch kein Vergleich der Messqualität zwischen 2 unterschiedlichen Systemen der patientennahen Sofortdiagnostik möglich.

Merke

Da die Richtigkeit der Messwerte von Systemen der patientennahen Sofortdiagnostik für deren klinischen Einsatz eine wichtige Rolle spielt, insbesondere wenn diese Systeme in der Diabetesdiagnostik eingesetzt werden, sollten Ringversuchsproben auf Vollblutbasis etabliert werden.

KERNAUSSAGEN

Um die Qualität der Messqualität von Glukosemess-Systemen in den verschiedenen Einsatzgebieten zu verbessern, erachten wir die folgenden Verbesserungen für notwendig:

- Änderung der Akzeptanzkriterien für die **interne** Qualitätssicherung (Kontrollproben-Einzelmessung und quadratischer Mittelwert der Messabweichung) nach Rili-BÄK von $\pm 11\%$ auf $\pm 5\%$.
- Änderung der Akzeptanzkriterien für die **externe** Qualitätssicherung in der Rili-BÄK von $\pm 15\%$ auf $\pm 8\%$. Für die Diabetesdiagnostik sollten nur solche Mess-Systeme eingesetzt werden, die an einem Ringversuch teilnehmen, bei dem ein Referenzmethodenwert als Zielwert verwendet wird.
- Abschaffung oder Reduktion der Ausnahmeregelung für Systeme der patientennahen Sofortdiagnostik mit Unit-Use-Reagenzien bezüglich der Rili-BÄK-Anforderungen für interne und externe Qualitätssicherung, z. B. zunächst in diabetologischen Schwerpunktpraxen.
- Etablierung von kommutablen Proben für Ringversuche mit Systemen der patientennahen Sofortdiagnostik.

Interessenkonflikte

G. F. ist Ärztlicher Leiter und Geschäftsführer des IfDT (Institut für Diabetes-Technologie/Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm), welches klinische Studien zu Medizinprodukten für die Diabetestherapie auf eigene Initiative oder für verschiedene Firmen durchführt. G. F./IfDT erhielt bzw. erhält Vortrags-/Beratungshonorare von Abbott, Ascensia, Dexcom, i-SENS, LifeScan, Lilly, Menarini Diagnostics, Metronom Health, Novo Nordisk, PharmaSens, Roche, Sanofi, Sensile und Ypsomed.

L. H. ist Anteilseigner bei PROFIL Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss. Er ist Berater einer Reihe von Firmen, die neue diagnostische und therapeutische Optionen für die Diabetestherapie entwickeln. S. P. ist Angestellter des IfDT.

A. P. ist Ringversuchsleiterin bei INSTAND e. V., sie erhielt Vortragshonorare von Tosoh, Radiometer, Beckman Coulter; erhielt Drittmittel von der Firma Technopath; und sie ist Geschäftsführerin von Baltic Analytics GmbH. A. P. ist als Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) in der Fachgruppe D1 der Bundesärztekammer benannt.

P. K. ist Angestellte von INSTAND e. V.

M. N. ist Ringversuchsleiter bei INSTAND e. V.; er erhielt Vortragshonorare von Technopath, Sysmex, Tosoh, Novartis, Astra Zeneca; erhielt Drittmittel von Tosoh, Sysmex; er ist Geschäftsführer von Baltic Analytics GmbH. M. N. ist als Vertreter der Bundesärztekammer in den Gremien zur Weiterentwicklung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ im Beirat und der Fachgruppe D1 jeweils als Vorsitzender tätig.

Alle Autorinnen und Autoren sind Mitglieder der Kommission für Labor diagnostik in der Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der DGKL.

Danksagung

Die Autorinnen und Autoren bedanken sich herzlich bei Frau Dr. med. Andrea Tytko (Die Diabetespraxis Northeim, Northeim) für ihre wertvolle Unterstützung beim Erstellen und der Überprüfung dieses Manuskripts.

Literatur

- [1] Bundesärztekammer. Neufassung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK. Dtsch Arztebl International 2019; 116: 2422. doi:10.3238/arztebl.2019.rili_baek_QS_Labor20192312
- [2] Chaudhry T, Klonoff DC. SMBG out of control: the need for educating patients about control solution. Diabetes Educ 2013; 39: 689–695
- [3] Heinemann L. Control Solutions for Blood Glucose Meters: A Neglected Opportunity for Reliable Measurements? J Diabetes Sci Technol 2015; 9: 723–724. doi:10.1177/1932296815587602
- [4] Pleus S, Heinemann L, Freckmann G et al. Glukosemessung in der Diabetesdiagnostik und -therapie: Laboratoriumsmedizinische Untersuchung inkl. patientennahe Sofortdiagnostik, Blutglukoseselbstmessung und kontinuierliches Glukosemonitoring. Diabetologie und Stoffwechsel. doi:10.1055/a-1528-8248
- [5] Petersmann A, Nauck M. Messunsicherheit und Minimale Differenz bei Diagnosestellung und Kontrolle des Therapieverlaufs des Diabetes mellitus. Diabetes aktuell 2021; 19: 14–20. doi:10.1055/a-1296-1422
- [6] International Organization for Standardization. In Vitro Diagnostic Medical Devices – Requirements For Establishing Metrological Traceability Of Values Assigned To Calibrators, Trueness Control Materials And Human Samples. EN ISO 17511:2020. 2020
- [7] Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2021. Diabetologie und Stoffwechsel 2021; 16: S110–S118
- [8] Landgraf R, Nauck M, Freckmann G et al. Pitfalls in the Diagnosis of Diabetes: Are we too Lax with Laboratory Parameters? Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 1549–1555. doi:10.1055/a-0673-2156
- [9] Bietenbeck A, Geilenkeuser WJ, Klawonn F et al. External quality assessment schemes for glucose measurements in Germany: factors for successful participation, analytical performance and medical impact. Clin Chem Lab Med 2018; 56: 1238–1250. doi:10.1515/cclm-2017-1142
- [10] Bietenbeck A, Geilenkeuser WJ, Klawonn F et al. Glucose-EQA. In. OSF.2018. doi:10.17605/OSF.IO/F3CD5
- [11] Neumaier M, Luppä PB, Koschinsky T et al. 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. Diabetologie 2015; 10: 197–191
- [12] Brion E, Lessinger JM, Gould N et al. Evaluation of commutability of control materials. Clin Chem Lab Med 2002; 40: 625–630. doi:10.1515/CCLM.2002.108
- [13] Kaiser P, Peetz D, Spannagl M. Qualitätssicherung in der Diabetologie: HbA1c-Ringversuche mit Frischblut – etabliert mit kommutablen Probenmaterial. Der Diabetologe 2016; 7. doi:10.1007/s11428-016-0136-z
- [14] Bukve T, Sandberg S, Vie WS et al. Commutability of a Whole-Blood External Quality Assessment Material for Point-of-Care C-Reactive Protein, Glucose, and Hemoglobin Testing. Clin Chem 2019; 65: 791–797. doi:10.1373/clinchem.2018.300202