

Gemeinsame Stellungnahme zur Situation der Bewertung von Ringversuchen für Glucose mittels Systemen für die patientennahe Sofortdiagnostik (POCT)

Joint statement on the situation of external quality control for glucose in POCT systems

Astrid Petersmann¹, Peter Lupp^{2,a,d}, Andrea Michelsen^{3,b}, Oswald Sonntag^{4,e} und Matthias Nauck^{1,a,c,*}

¹ Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald, Deutschland

² Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland

³ Ortenau Klinikum Lahr-Eppenheim, Zentrallabor, Lahr, Deutschland

⁴ Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH), Ausschuss Wissenschaft und Technik, Berlin, Deutschland

Zusammenfassung

Die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK) schreibt u. a. auch Ringversuche für die Durchführung von patientennahe Diagnostik (POCT) vor. Bei der Be- und Auswertung dieser Ringversuche ergeben sich Probleme, wie z.B. schlechte Übereinstimmung zur Referenzmethode, Matrixeffekte der Kontrollproben, die dazu führen, dass keine Zertifikate erteilt werden können. In einer gemeinsamen Stellungnahme wird der derzeitige Stand der Problematik beschrieben. So ist die Auswertung zurzeit nur über das sogenannte Consensus Value Model (Mittelwert aus den eingesandten Resultaten in Abhängigkeit der verwendeten

Methode) möglich, da ein geeignetes Probenmaterial für die Kontrollproben nicht zur Verfügung steht. Der Referenzmethodenwert eignet sich auf Grund der Problematik nicht als Zielwert.

Schlüsselwörter: externe Qualitätskontrolle; Glucose; POCT; Qualitätskontrolle; Ringversuche.

Abstract

The directive of the Federal Association of Medical Doctors for the quality assurance of medical laboratory investigations (RiliBÄK) recommends, among other things, external quality testing for point-of-care testing (POCT) devices. With assessment and evaluation of these external quality trials, problems arise, for example, poor correlation with reference method, matrix effects of the control material, and therefore as a result no granting of a certificate. In a joint statement, the present situation of such problems will be described. As a suitable control material is not available, an evaluation at this point in time can only be done on the so-called Consensus Value Model (mean value from the received results depending on the method in use). The reference method value cannot be used as the target value owing to the problems mentioned.

Keywords: external quality control; glucose; point-of-care testing (POCT); quality control.

^aVereinte Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)

^bDeutscher Verband Technischer Assistentinnen und Assistenten in der Medizin e.V. (dvta), Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB)

^cGesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V. (INSTAND e.V.)

^dArbeitsgruppe Point of Care Testing (POCT) der DGKL und

^eVerband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)

*Korrespondenz: Prof. Dr. Matthias Nauck, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald, Deutschland

Tel.: +49-3834-86-5501

Fax: +49-3834-86-5502

E-Mail: matthias.nauck@uni-greifswald.de

Die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK) fordert auch für die Bestimmung der Glucose-Konzentration mittels Systemen für die patientennahe Sofortdiagnostik (POCT) die Durchführung von Ringversuchen [1]. Nur unter bestimmten Bedingungen besteht in diesem Bereich für Unit-use Reagenzien eine Befreiung von der Ringversuchspflicht. In der Richtlinie heißt es:

„2.2 Externe Qualitätssicherung (Ringversuche)

- (1) Die Teilnahme an einem Ringversuch pro Quartal für jede in Tabelle B 1 a bis c genannte Messgröße ist Pflicht, sofern das medizinische Laboratorium diese Untersuchung bereithält.

- (2) *Der Ringversuchsteilnehmer führt die Analysen der Ringversuchsproben unter Routinebedingungen durch und übermittelt die Messergebnisse, und die von der Referenzinstitution benötigten Informationen. Mit der Übermittlung der Ergebnisse bestätigt der Teilnehmer, dass die Analysen gemäß dieser Richtlinie in seinen Räumen und unter seiner Verantwortung durchgeführt worden sind.*
- (3) *Die Verpflichtung nach Absatz 1 gilt nicht für Untersuchungen mit Unit-use-Reagenzien im Rahmen der patientennahen Sofortdiagnostik*
- (a) *in Praxen niedergelassener Ärzte sowie bei medizinischen Diensten ohne Zentrallabor,*
 - (b) *in Krankenhäusern, wenn das Zentrallabor die Verantwortung für die Durchführung der internen Qualitätssicherung trägt und die Messgröße auch selbst bestimmt.“*

Bei der Auswertung und Bewertung der Ringversuchsergebnisse von POCT-Systemen ergeben sich im Vergleich zur konventionellen Analytik teilweise erhebliche Abweichungen vom vorgegebenen Zielwert. Als Zielwert wird in der RiliBÄK der Referenzmethodenwert (Hexokinase-Test, Nasschemische-Bestimmung) gefordert.

Wie in Abbildungen 1 und 2 dargestellt, ist die Bewertung der Ergebnisse aus Ringversuchsproben für konventionelle laboranalytische Verfahren anhand des Referenzmethodenwertes möglich und eine erfolgreiche Teilnahme der Teilnehmer kann mit einem erteilten Zertifikat dokumentiert werden.

In den Abbildungen 3 und 4 ist die Auswertung von verschiedenen POCT-Systemen angegeben. Hierbei ist festzustellen, dass der Referenzmethodenwert in einigen Fällen durchaus getroffen werden kann, in der Mehrzahl der untersuchten Proben jedoch nicht. Eine messmethodenspezifische Clusterung ist erkennbar, wobei es dabei jedoch unterschiedliche Schwankungsbreiten innerhalb der Cluster gibt.

Selbst bei einem Hersteller, der verschiedene Systeme anbietet, ist eine Differenz zwischen den einzelnen Systemen auffällig.

Als Ursache kommt die Matrix des Probenmaterials in Frage [2, 3].

Gefordert ist ein Material, welches dem zu untersuchenden Patientenprobenmaterial identisch sein soll. In der RiliBÄK heißt es dazu:

„2.1.1 Durchführung der Kontrollprobeneinzelmessung

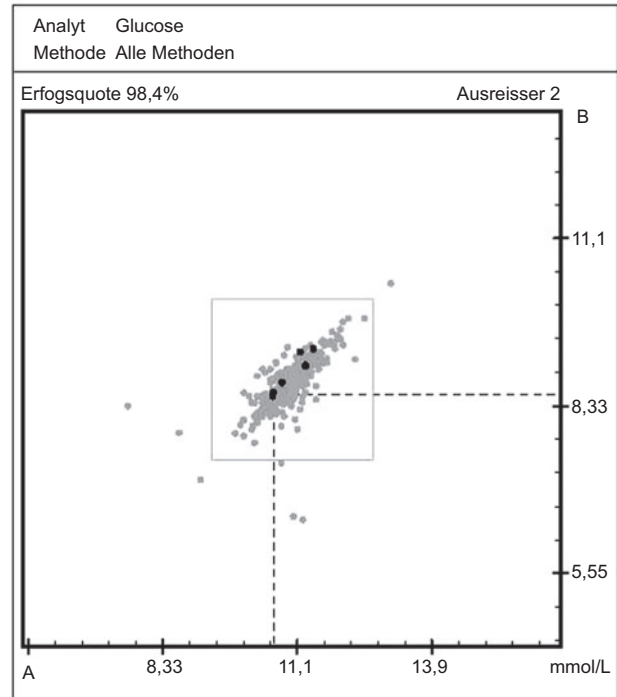


Abbildung 2 Auswertung eines Ringversuches mit konventionellen laboranalytischen Verfahren aus dem Jahr 2010 für Glucose anhand des Referenzmethodenwertes (DGKL). Das Youden-Diagramm zeigt pro Teilnehmer einen Punkt. Die schwarzen Punkte markieren Teilnehmer einer Gerätegruppe. Die gestrichelten Linien markieren die Werte eines Teilnehmers auf der x- und y-Achse. Das Viereck umfasst alle Teilnehmer, die den Ringversuch bestanden haben.

- (4) *Die Kontrollproben müssen den zu untersuchenden Patientenproben so ähnlich wie möglich sein. Im selben Messverfahren dürfen Kontroll- und Kalibriermaterial nicht identisch sein.“*

Für die Bewertung der Ringversuchsergebnisse stehen den Ringversuchsorganisationen (RfB und INSTAND e.V.) die Grundlagen der RiliBÄK zur Entscheidung für eine erfolgreiche Teilnahme wie folgt zur Verfügung:

„3 Bewertung der Ringversuchsergebnisse

- (1) *Die Bewertung erfolgt an Hand Tabelle B 1 a bis c, Spalte 5.*
- (2) *Weisen das Gesamtkollektiv oder verfahrensabhängige Teilkollektive der Teilnehmerergebnisse eine wesentliche, d.h. die Bestehensquote beeinflussende Abweichung zum Zielwert auf, müssen die Referenzinstitutionen nach*

18. Glucose, mg/dL		Probe	Zielwert	Bewertungsbereich	Teilnehmerkollektiv			Bestehensquoten, %	
					MW	Vk	Anz.	Probe	Gesamt
M.0-9999		41	188	159-217	187	3.90	440	98.4	97.0
		42	81.7	69.4-94.0	82.3	4.61		97.3	

Abbildung 1 Auswertung eines Ringversuches mit konventionellen laboranalytischen Verfahren aus dem Jahr 2010 für Glucose anhand des Referenzmethodenwertes (INSTAND e.V.).

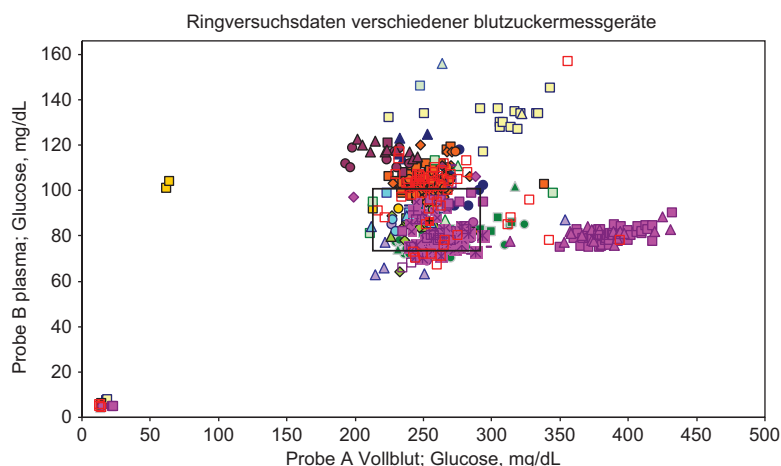


Abbildung 3 Auswertung eines Ringversuches aus dem Jahr 2010 für Glucose an POCT-Systemen anhand des Referenzmethodenwertes (INSTAND e.V.). Das Youden-Diagramm zeigt pro Teilnehmer ein Symbol. Die verschiedenen Symbole repräsentieren je eine Gerätegruppe. Das eingezeichnete Viereck umfasst alle Teilnehmer, die nach dieser Art der Auswertung bestanden hätten.

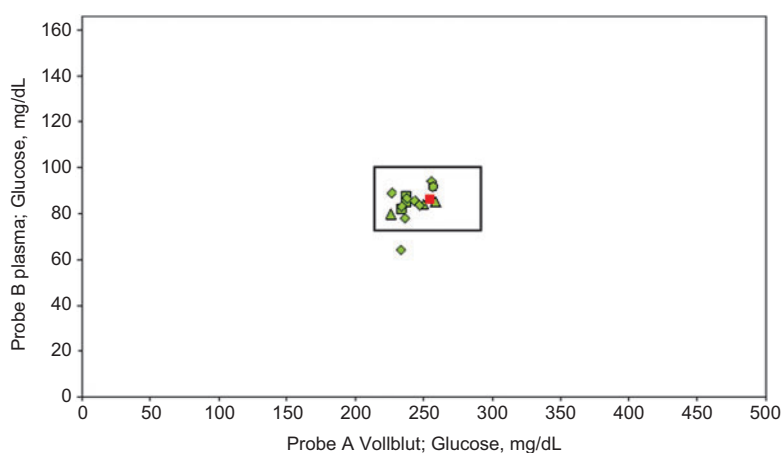


Abbildung 4 Auswertung eines Ringversuches für einen einzelnen Gerätehersteller aus dem Jahr 2010 für Glucose an POCT-Systemen mittels Referenzmethodenwert (INSTAND e.V.). Das Youden-Diagramm zeigt Teilnehmer mit Geräten eines Herstellers. Das eingezeichnete Viereck umfasst alle Teilnehmer, die nach dieser Art der Auswertung bestanden hätten.

der Ursache suchen und diese in Zusammenarbeit mit dem betroffenen Hersteller der Ringversuchsprobe oder Sachverständigen, sofern möglich, beseitigen. Sie haben zu prüfen, ob in einem solchen Fall eine Erweiterung der Bestehensgrenzen oder eine Änderung des Zielwertes eine sachgerechte Ergebnisbewertung erlaubt. Sie entscheiden, ob die Ergebnisbewertung nach den in Spalte 5 aufgeführten oder nach den modifizierten Bewertungsgrenzen erfolgt, oder ob der Ringversuch für diese Messgröße zu wiederholen ist.

Das Vorgehen ist zu begründen und zu dokumentieren. Die Ringversuchsteilnehmer und die Fachgruppe bei der Bundesärztekammer nach Teil B 1 sind zu informieren.“

In umfangreichen Methodenvergleichen zwischen der sogenannten konventionellen Analytik (Labormethode)

und den evaluierten POCT-Systemen wird überwiegend eine gute Korrelation und Übereinstimmung berichtet [4–10]. In diesen Fällen wurde natives Patientenmaterial, entsprechend dem Verwendungszweck der Systeme, als Probe verwendet.

Testungen verschiedener Kontrollmaterialien werden üblicherweise nicht in diesen Evaluationen gezeigt oder ausgeführt. Bei Ringversuchen werden jedoch unterschiedliche Kontrollmaterialien an einer umfangreichen Anzahl von POCT-Systemen getestet [11, 12].

Üblicherweise werden für die POCT-Systeme Vollblut oder antikoaguliertes Vollblut als Probenmaterial im Verwendungszweck der Systeme gefordert. Dies hat den Vorteil, dass das Ergebnis innerhalb weniger Minuten verfügbar ist. Die Probe muss nicht erst zentrifugiert werden, wie es im Labor der Regelfall ist. Hierdurch ist ein enormer Zeitgewinn

der POCT-Systeme gegenüber den Labormethoden zu verzeichnen.

Als Kontrollmaterial wird selten Blut verwendet, welches nicht stabilisiert ist. Als häufig verwendetes Ringversuchsmaterial hat sich gefriergetrocknetes Serum herausgestellt. In diesen Proben kann der sonst instabile Analyt Glucose durch geeignete Maßnahme stabilisiert werden. Wird Glucose nicht stabilisiert, kommt es zur Glykolyse, in der die Glucose abgebaut und eine erniedrigte Wiederfindung erzeugt wird. Die Ringversuchsproben entsprechen nicht dem Probenmaterial, welches bei der Analyse mittels POCT-Systemen in der Gebrauchsanweisung der Hersteller als Verwendungszweck angegeben ist. Die Zweckbestimmung ist nach Medizinprodukte-Betreiberverordnung zu erfüllen, da sonst die Gewährleistung des Herstellers nicht mehr gegeben ist. Wird nun ein anderes Material eingesetzt, wie es in den Ringversuchen der Fall ist, so kommt es zu einer vermeintlich schlechten Wiederfindung.

Aufgrund dieser Gegebenheiten wird die Bewertung der Ringversuche bisher nicht auf Basis der Referenzmethodenwerte durchgeführt, da ansonsten sehr viele Teilnehmer kein Zertifikat erhalten würden. Es ist festzustellen, dass eine Überprüfung der analytischen Qualität durch die gegenwärtige Form dieser Ringversuche und der zurzeit verfügbaren Ringversuchsprobenmaterialien nur begrenzt möglich ist. Die Anwendung des Consensus Values könnte ein Lösungsansatz sein, da aktuell kein geeignetes Probenmaterial zur Verfügung steht. Der Referenzmethodenwert eignet sich unter den beschriebenen Vorgaben nicht als Zielwert.

Trotz dieser Situation sind Hersteller, Ringversuchsorganisationen und Kontrollmaterialhersteller aufgerufen, nach einem geeigneten Material zu suchen und dieses dann zur Verfügung zu stellen.

Die gemeinsame Stellungnahme der Beteiligten dient dazu, den Sachstand darzustellen und auf die Problematik aufmerksam zu machen.

Danksagung

Herrn Prof. Wolfgang Vogt, München, möchten wir für seine wertvollen Diskussionsbeiträge sowie die kritische Durchsicht des Manuskripts herzlich danken.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK). Dtsch Arztebl 2008;105:A341–55, 2011;108:A55–8 & A1647–51.
2. Sonntag O. Matrixeffekte und ihre Bedeutung bei der Verwendung von Kontrollmaterial im medizinischen Laboratorium. J Lab Med 1998;22:209–16.
3. Will HG. Problematik von Matrixeffekten bei Kontrollproben in der Labordiagnostik. Clin Lab 1998;44:153–7.
4. Meex C, Poncin J, Chapelle JP, Cavalier E. Analytical validation of the new plasma calibrated Accu-Chek Test Strips (Roche Diagnostics). Clin Chem Lab Med 2006;44:1376–8.
5. Ghys T, Goedhuys W, Spincemaille K, Goris F, Gerlo E. Plasma-equivalent glucose at the point-of-care: evaluation of Roche Accu-Chek Inform® and Abbott Precision PCx® glucose meters. Clin Chim Acta 2007;386:63–8.
6. Bénétiau-Burnat B, Pernet P, Pilon A, Latour D, Goujon S, Feuillu A, et al. Evaluation of the GEMPremier 4000: a compact blood gas CO-Oximeter and electrolyte analyzer for point-of-care and laboratory testing. Clin Chem Lab Med 2008;46:271–9.
7. Solnica B, Naskalski J, Gernand W. Analytical evaluation of the Optium Xido blood glucose meter. Clin Chem Lab Med 2008;46:143–7.
8. Vanavanan S, Chittamma A. Performance of a multi-profile critical care testing analyzer. Clin Chem Lab Med 2008;46:9–14.
9. Florkowski C, Budgen C, Kendall D, Lunt H, Moore MP. Comparison of blood glucose meters in a New Zealand diabetes centre. Ann Clin Biochem 2009;46:302–5.
10. Creed GM, Fox TJ, Beale RJ. Point-of-care glucose monitoring in a critical care setting. Point of Care 2011;10:7–16.
11. Wood WG, Hanke R, Meissner D, Reinauer H. Experience with an external quality assessment programme for point-of-care-testing (POCT) devices for the determination of blood glucose. Clin Lab 2003;49:151–9.
12. Morandi PA, Deom A, Kessler D, Cohen R. Retrospective analysis of 88,429 serum and urine glucose EQA results obtained from professional laboratories and medical offices participating in surveys organized by three European EQA centers between 1996 and 2007. Clin Chem Lab Med 2010;48:1255–62.