



Berlin, den 4. August 2014

Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und ihrer Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Technologie (AGDT) zum richtigen Gestationsdiabetes mellitus -Screening: Kein Einsatz von Blutentnahmeröhrchen, die nur Natrium-Fluorid (NaF) zur Glykolysehemmung enthalten

Einleitung

Die AGDT und der Erstautor der Leitlinie „Gestationsdiabetes mellitus (GDM)“ der DDG und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) haben im Auftrag des DDG Vorstandes folgende Stellungnahme zum richtigen GDM-Screening vorgelegt. Anlass ist die im diagnostischen Bereich unzureichende und fehlerhafte Umsetzung der aktuellen GDM-Leitlinie.

In der Bekanntgabe des Bundesministeriums für Gesundheit (BAnz. Nr. 36 S.914 vom 2. März 2012) zur Einführung des Screenings auf GDM wird ausdrücklich darauf hingewiesen, geeignete Maßnahmen vorzusehen, die einer Verfälschung der Messergebnisse durch Glykolyse vorbeugen. Entsprechend basieren die Angaben zum diagnostischen Prozedere und die Festlegung der diagnostischen Grenzwerte für venöse Plasmaglukose in der GDM-Leitlinie der DDG und DGGG im Jahr 2011 auf methodischen Grundlagen internationaler Studien (z. B. HAPO-Studie; HAPO = Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) und Konsensbildungen.

Dabei wurde gemäß des Goldstandards der Blutglukose-Präanalytik vorgegangen: Abzentrifugieren einer Vollblutprobe innerhalb von 30 Minuten nach Venenpunktion in einer gekühlten Zentrifuge mit anschließendem Versand des hämolysefreien Plasmas ins Labor zur Glukosemessung innerhalb von 24 Stunden oder Tieffrieren für spätere Messungen im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen.

Deshalb wurde den Blutentnahmeröhrchen zur Glykolysehemmung weder NaF alleine noch in Kombination mit einem Citratpuffer hinzugefügt. Aus diesem Grund hatten die Studienautoren auch keinen Abfall in der Glukosekonzentration durch Glykolyse zu berücksichtigen. Dieses Prozedere wurde bei der HAPO-Studie mit 25.000 Schwangeren in 16 Feldzentren weltweit eingesetzt; dabei wurden die Proben zentral im Studienlabor in Belfast vermessen und die Grenzwerte für die GDM-Diagnostik hieraus statistisch berechnet. Die angegebenen Plasmaglukosegrenzwerte in der GDM-Leitlinie sind deshalb nur für die präanalytische Situation ohne klinisch relevante Glykolyse gültig.

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Vorstand 2014/2015: PD Dr. Erhard Siegel (Präsident), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Vizepräsident), Dr. Ralph Ziegler (Schatzmeister), Prof. Dr. Andreas Hamann (Tagungspräsident 2016), Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Prof. Dr. Klaus-Dieter Palitzsch, Prof. Dr. Annette Schürmann, Stephan Schreiber, Prof. Dr. Norbert Stefan (Tagungspräsident 2015),

Geschäftsführer: Dr. Dietrich Garlich

Vereinsregister: AG Berlin Charlottenburg VR 30808 B, **Finanzamt:** Berlin für Körperschaften I **St.-Nr.:** 27/640/59125
Commerzbank AG, BLZ 100 400 00, Konto-Nr.: 311 69 69, IBAN: DE97 1004 0000 0311 6969 00, BIC: COBADEFFXXX
National-Bank AG, BLZ 360 200 30, Konto-Nr.: 64 64 777, IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE3E

In der HAPO-Studie betrug die Prävalenz von GDM 16 Prozent. Nach Änderung der GDM-Diagnostik im venösen Plasma und Optimierung der Präanalytik liegen wir in Deutschland nach der Perinatalstatistik aus dem Jahr 2013 mit einer GDM-Prävalenz von 4,4 Prozent bei rund 650.000 Geburten deutlich darunter. Unserer Kenntnis nach, ist es durch die neuen Empfehlungen zur Präanalytik nicht zu einem bedeutsamen Anstieg der GDM-Prävalenz gekommen.

Aktuelle Problematik

Die Glukosemessung erfolgt üblicherweise im venösem Plasma. Die DDG hat in ihren Leitlinien eindeutig ausgesagt, dass wenn die Messung nicht unmittelbar erfolgt, wie beim Versand der Blutproben an ein Labor, neben NaF im Blutentnahmeröhrchen auch Citrat/Citratpuffer enthalten sein soll, um die Glykolyse sofort zu hemmen. Das gilt auch für den klinikinternen Labortransport aus Ambulanzen oder Stationen, wenn bei einem oGTT die Proben nüchtern, nach einer Stunde und nach zwei Stunden gemeinsam ins Labor gebracht werden (dann steht die Nüchternprobe bei Transportbeginn schon zwei Stunden).

NaF ist ein Enolase-Hemmer, der die Glykolyse weitgehend erst nach ca. vier Stunden stoppt (1-3). In dieser Zeit kommt es zum Konzentrationsabfall der Blutglukose in-vitro, die im Mittel bei 4,5 Prozent vom Ausgangswert in den ersten zwei Stunden beträgt und nach 24 Stunden im Mittel bei 7 Prozent liegt. Wenn nun in der Praxis aber trotzdem Blutentnahmeröhrchen verwendet werden, die nur unzureichend wirksame Glykolysehemmer enthalten (NaF), dann gibt es bei Verwendung der anders gewonnen Grenzwerte für die GDM-Diagnose ein erhebliches Risiko von falsch-negativen Ergebnissen, also zu übersehenen Fällen mit den z. B. in der HAPO-Studie dokumentierten prä- und postpartalen klinischen Konsequenzen.

Von den ärztlichen Nutzern der o.g. Plasmaglukosegrenzwerte, die die inadäquaten NaF allein enthaltenden Blutentnahmeröhrchen eingesetzt haben, ist in Deutschland spätestens seit 2011 versäumt worden, auf die dafür notwendige Anpassung der o.g. Referenzwerte zu achten bzw. die sofortige Konsequenz aus deren Fehlen zu ziehen: NaF allein ist zur Glykolysehemmung im Blut seit 2011 in diesem Zusammenhang nicht mehr einzusetzen.

Im Fokus dieser Stellungnahme steht zwar das o.g. präanalytische Problem beim GDM-Screening, die dargestellte Problematik ist aber bei der Diagnostik einer jeden Diabetesform zu berücksichtigen, soweit dabei venöse Plasmaglukosemessungen nach präanalytischer Glykolyse gemäß der entsprechenden DDG Leitlinie durchzuführen sind.

Problemlösung

Unserer Kenntnis nach, gibt es derzeit in Deutschland von mehreren Firmen ein flächendeckendes Angebot mit Blutentnahmesystemen, die eine-Kombination von NaF und Citratpuffer enthalten. Damit kann eine nahezu vollständige Glykolysehemmung (circa 1 Prozent Plasmaglukoseabfall nach 24 Stunden Lagerung bei Raumtemperatur vor der Glukosemessung im Labor) erreicht werden. Für den Vollblutversand unter Zusatz von NaF und Citrat/Citratpuffer sind keine eigenen Referenzwerte zu erstellen, da es sich um keine neue Methodik handelt, sondern um eine Vorbeugung des Glukose-Konzentrationsabfalls in-vitro durch optimierte Glykolysehemmung nach bester externer Evidenz. Auf

den exakten herstellerkonformen Gebrauch der Entnahmegefäße muss unbedingt geachtet werden, da er sich von der üblichen Routine unterscheidet.

Es gibt leider keine zuverlässigen, publizierten Informationen dazu, ob und in welchem Ausmaß solche Blutentnahmesysteme beim GDM-Screening gemäß der GDM-LL konkret verwendet werden. Inoffiziellen Informationen verschiedener Hersteller solcher Systeme zufolge scheint es seit 2011 in der Praxis bisher nur zu einem enttäuschend niedrigen Einsatz dieser adäquaten Systeme zu kommen, bei gleichzeitig nahezu unverändertem Einsatz der inadäquaten NaF-Blutentnahmesysteme.

Weiteres Vorgehen

Unsere Forderung ist aus den o.g. Gründen der Einsatz von NaF allein enthaltenden Blutentnahmesystemen beim GDM-Screening ab sofort zu unterlassen. Das Risiko, falsch-negative GDM-Diagnosen zu stellen, ist einfach deutlich zu hoch. In diesem Zusammenhang ist die weitere Verwendung von NaF allein enthaltenden Blutentnahme-Röhrchen zur Glykolysehemmung als grob fahrlässig zu beurteilen.

Damit sich dieses Risiko bei der Betreuung von Schwangeren in Deutschland nicht weiter auf unbestimmte Zeit auswirken kann, sollten unverzüglich folgende Schritte unternommen werden: erneute diesbezügliche Information an alle an der Betreuung von Schwangeren beteiligten Ärzte und Labormediziner in den wissenschaftlichen Publikationen und Internetpräsentationen der relevanten Fachgesellschaften, auf Seiten der gesetzlichen und privaten Kostenträger eine Stornierung der bisherigen Kostenerstattung für das GDM-Screening einschließlich der Plasmaglukosemessung im medizinischen Labor gemäß den aktuellen Mutterschaftsrichtlinien, wenn dabei inadäquate Blutentnahmesysteme verwendet werden, auf Seiten der für die Regulierung von Medizinprodukten verantwortlichen Behörden eine Stornierung der bisherigen Zulassung von Blutentnahmesystemen, die zur präanalytischen Glykolysehemmung der Blutglukose im Rahmen der GDM-Diagnostik im medizinischen Labor nur NaF enthalten und daher nach dem aktuellen wissenschaftlichen Wissenstand dafür ungeeignet sind, und auf Seiten der Hersteller/Vertreiber solcher Blutentnahmesysteme deren sofortiger Vertriebsstop für dieses Einsatzgebiet, da besser geeignete Blutentnahmesysteme sofort verfügbar sind.

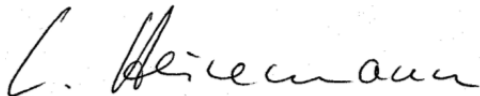
Reference List

1. Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS: Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clin Chem* 35:315-317, 1989
2. Liss E, Bechtel S: Improvement of glucose preservation in blood samples. *J Clin Chem Clin Biochem* 28:689-690, 1990
3. Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, Theriault JL, Andrin RD, Sanfilippo ML, Etienne M: Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 55:1019-1021, 2009

Berlin, den 04.08.2014



PD Dr. Erhard Siegel
Präsident der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)



Prof. Dr. Lutz Heinemann
Vorsitzender der Arbeitsgruppe Diabetes und Technologie der DDG



Dr. Helmut Kleinwechter
Erstautor der Leitlinie Gestationsdiabetes und Sprecher der Leitliniengruppe Gestationsdiabetes der DDG 2003 - 2013