

Herstellung der Glukoselösung für einen oralen Glukosetoleranztest für die Diagnose eines Gestationsdiabetes: A never ending story?

Lutz Heinemann¹; Heinke Adamczewski², Christoph Neumann³, Matthias Kaltheuner⁴

Version Nr. 1.2 07.12.2019

¹AGDT

²Board der AG Diabetes und Schwangerschaft

³Berufsverband niedergelassener Diabetologen in Bayern

⁴Berufsverband Diabetologische-Schwerpunktpraxen Nordrhein

Hintergrund und aktuelle Situation

Vor drei Jahren hat die DDG eine Stellungnahme zum Thema Herstellung der Glukoselösung für einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) publiziert (<https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/gesundheitspolitik/stellungnahmen/stellungnahme-detailansicht/article/herstellung-der-glukoseloesung-fuer-einen-oralen-glukosebelastungstest-stellungnahme-der-ag-diabete.html>). Bedingt durch einen aktuellen Todesfall in Köln, zu dem es anscheinend durch eine Verwechslung bei dem Abwiegen der Glukose in einer Apotheke gekommen ist, sowie dem nun angekündigten Lieferstopp des Herstellers (Roche Diabetes Care) einer in Deutschland weitverbreiteten fertigen Glukoselösung für den oGTT, hat dieses Thema aktuell wieder Beachtung gefunden.

Im März 2012 wurde das Screening auf Gestationsdiabetes (GDM) verpflichtend bei der Betreuung jeder Schwangeren in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen. Bei diesem zweistufigen Verfahren wird im ersten Schritt ein Screening-Test in der Schwangerschaftswoche 24-28 durchgeführt. Die schwangeren Frauen trinken eine Glukoselösung mit 50 g Glukose zu einem beliebigen Zeitpunkt und anschließend wird die venöse Blutglukosekonzentration gemessen. Im Fall eines pathologischen Ergebnisses wird anschließend nüchtern unter standardisierten Bedingungen ein oGTT mit 75 g Glukose durchgeführt. Insgesamt erscheint es so, als ob die Details der Durchführung eines oGTT in der Praxis eher wenig Aufmerksamkeit erfahren (1).

Dabei wird weder in den GDM-Leitlinien der DDG noch in den Mutterschaftsrichtlinien etwas zu den Details der Herstellung der dabei zu verwendenden Glukoselösung ausgesagt. Auch in der internationalen Literatur und Leitlinien gibt es keine konkreten Aussagen zur Herstellung der Glukoselösung

https://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf;

https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_ogtt.pdf;

https://en.wikipedia.org/wiki/Glucose_tolerance_test). Allerdings wird im Ausland vielfach eine fertige Glukoselösung für die Durchführung des oGTT verwendet (s.u.). Auch bei der HAPO-Studie, auf der viele Informationen und Vorgaben zur GDM-Diagnose basieren, wurde eine Fertiglösung verwendet (Trutol). Dabei weist diese Fertiglösung Unterschiede zur der bisher in Deutschland vielverwendeten Lösung auf (der Dextro-OGT) (s. Tabelle 1).

Anscheinend wird dies für die Aussagekraft des oGTT nicht als ein Problem betrachtet.

Im Folgenden wird auf die hohen Anforderungen an eine standardisierte Durchführung des oGTT und vor allem die geforderten Qualitätssicherungsmaßnahmen für eine optimale Messung der venösen Plasmaglukosekonzentration in Hinsicht auf Vermeidung von präanalytischen Fehlern und einer guten Messgenauigkeit nicht weiter eingegangen (siehe hierzu 2-4).

Herstellung der Glukoselösung

Auf den ersten Blick stellt dieser Herstellungsprozess eine Trivialität dar, warum soll es schwierig sein, etwas Glukose in Wasser aufzulösen und zu trinken; irgendwie stellt man sich einige Löffel Zucker vor, die in ein Glas gegeben werden, in welches dann 300 ml Wasser gegossen werden, kurz umrühren und fertig. Allerdings ist Haushaltszucker ein gut lösliches Disaccharid aus Glukose und Fruktose, während sich reine Glukose eher schlecht in Wasser löst. Wichtig ist es zu beachten, zuerst das Wasser einzufüllen und dann langsam die Glukose unter gründlichem Rühren einzustreuen, damit kein Bodensatz bleibt (s. Arbeitsanweisung in Tabelle 1). Bei Verwendung von Glukosemonohydrat ist die Löslichkeit deutlich besser, dann ist die Einwaage aber keine 75 g, sondern 82,5 g, um den Wasseranteil entsprechend zu berücksichtigen.

Unserem Kenntnisstand nach gibt es keine zuverlässigen und systematischen Evaluierungen dazu, wie die Herstellung der Glukoselösung in der Realität in den Praxen erfolgt, vermutlich wird diesem Aspekt vielfach keine große Aufmerksamkeit gewidmet. Dabei geht es ja nicht nur darum, wie dies konkret in Diabetesschwerpunktpraxen erfolgt, die ja vielfach diverse oGTT's pro Tag in einem relativ engen Zeitkorridor durchführen, sondern auch um die Herstellung der Glukoselösung in gynäkologischen Praxen und in hausärztlichen Praxen.

Auf die verschiedenen Möglichkeiten für Ungenauigkeiten bei der Zubereitung der Glukoselösung (wie präzises Abmessung der Flüssigkeit und der Glukosemenge) und die Anforderungen an einen Arbeitsplatz in der Praxis, an dem dies geeignet erfolgen kann, wird hier nicht weiter eingegangen (s. die oben erwähnte Stellungnahme von 2016).

Aktuelle Situation bei der bisher vielfach verwendeten Fertiglösung von Roche Diabetes Care

Viel verwendet wurde – bis die Krankenkassen aus Ersparnisgründen dies untersagt haben – die „Accu-Chek Dextrose O.G.T. Lösung“ der Firma Roche Diabetes Care. Von dieser Firma gibt es nun folgende offizielle Kommunikation: „Aufgrund einer laufenden weltweiten Produktionsumstellung des Wirkstoffs Glucose von Accu-Chek Dextrose O.G-T. haben wir die Fortführung unseres oralen Glukosetoleranztests Accu-Chek Dextrose O.G-T ausführlich bewertet. Bedingt durch die Produktionsumstellung wäre eine aufwändige Überarbeitung der bestehenden Prozesse notwendig, um auch zukünftig einen qualitativ hochwertigen und verlässlichen oralen Glukosetoleranztest zur Verfügung stellen zu können, der den regulatorischen Anforderungen an ein Arzneimittel genügt. Diese Überarbeitung würde beispielsweise Zulassungsprozesse und ggf. sogar die Durchführung neuer Studien beinhalten. Zudem werden derzeit im Markt mehrheitlich in Apotheken per Rezeptur hergestellte Glukosetoleranztests eingesetzt und Accu-Chek Dextrose O.G-T. nur punktuell von den Krankenkassen erstattet. Aufgrund dieser Umstände haben wir uns aus wirtschaftlichen Gründen gegen die Fortführung des Produkts Accu-Chek Dextrose O.G-T. entschieden und werden den Vertrieb des Produktes im Laufe des Jahres 2020 einstellen.“

Wie wird im Ausland die Glukoselösung hergestellt bzw. was wird dort verwendet?

Irgendwann taucht die Frage auf, wie in anderen Ländern mit diesem Thema umgegangen wird? Befreundete Kollegen in anderen europäischen Ländern berichten, dass dort häufig Fertiglösungen verwendet werden.

- In Holland wird offenbar eine Fertiglösung des dortigen Pharmaherstellers Added Pharma verwendet (<https://www.addedpharma.com/nl/pharma-producten/farmaceutische-middelen>).
- In Dänemark wird in Krankenhäusern wohl Glukose abgewogen und die Mischung unmittelbar vor dem Gebrauch angerührt. In Praxen wird eine Fertiglösung verwendet, dabei ist nicht klar welche.
- In Österreich werden die Fertiglösungen Trutol (<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/401009P#/401009P>) oder Glucoral (<https://www.germania.at/produkt/glucoral-75-citron>) verwendet. Es wird wohl auch selbst Glukose abgewogen und aufgelöst.
- In Portugal wird die Fertiglösung TopStar angeboten, die sowohl als 75 g Lösung (75 g / 300 ml) als auch als 50 g Lösung (50 g / 200 ml) erhältlich ist. Ihr ist entweder Orangen- oder Zitronengeschmack zugesetzt. Dabei hat der Hersteller auf unsere Nachfrage angeboten, diese zu einem Preis von unter 1 Euro pro Flasche bei Abnahme größerer Mengen nach Deutschland zu liefern (www.esteriplas.net). Dieser Preis liegt in der Größenordnung des Preises für die reine Glukose von Apotheken und ist deutlich günstiger als die bisher verwendete Fertiglösung von Roche. Diese

Lösung wird auch in Norwegen vertrieben, dort allerdings zu einem Preis von ca. 5 Euro.

Da dies keine systematischen Befragungen sind, gibt es möglicherweise noch andere Anbieter.

Studien zur Vergleichbarkeit einer selbst hergestellten Glukoselösung im Vergleich zu Fertiglösungen

Unklar ist, warum dem Thema der Herstellung der Glukoselösung bisher anscheinend eher wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Unserer Kenntnis nach wurden bisher Fertiglösungen und selbst hergestellten Glukoselösungen nicht miteinander verglichen.

Dazu wäre eine Untersuchung unter kontrollierten klinisch-experimentellen Bedingungen notwendig, um folgende Fragen zu klären:

- Gibt es Unterschiede der blutglukosesteigernden Wirkung und dem Anstieg in den zirkulierenden Insulinkonzentrationen zwischen den verschiedenen Fertiglösungen (Trutol, Dextro OGT, Topstar)?
- Gibt es einen Unterschied in der Häufigkeit von Nebenwirkungen?
- Parallel sollte dazu sollte die Wirkung einer Glukoselösung mit 82,5 g wasserhaltige Glukose und einer mit 75 g wasserfreier Glukose untersucht werden.

Falls es zu Unterschieden in den Glukoseverläufen nach der Gabe von Fertiglösungen kommt, kann dies durch die diesen zugesetzten Geschmacksstoffe bedingt sein. Möglicherweise haben diese einen Einfluss auf die Insulinaussekretion. Es wird nicht untersucht, ob es einen Unterschied in der blutglukosesteigernden Wirkung macht, wenn bei der Selbstherstellung die Glukose mit 100, 200 oder 300 ml Wasser gelöst wird. Klar ist, je weniger Wasser, desto schwieriger wird die Auflösung sein. Die Geschwindigkeit der Auflösung wird auch von der Temperatur des verwendeten Wassers abhängen, d.h. sie wird bei warmem Wasser einfacher gehen.

Bedingt durch die nicht-optimale Reproduzierbarkeit des oGTT selbst bei genauer Einhaltung der Rahmenbedingungen ist für solch eine Studie eine relative hohe Stichprobe notwendig, um Unterschiede zwischen den verschiedenen Glukoselösungen etc. mit Sicherheit unterscheiden zu können. Die Frage ist, wer solch eine Studie finanziert.

Belastung der schwangeren Frauen durch den oGTT

Für die schwangeren Frauen stellt der diagnostische 75 g Glukosetest eine erhebliche Belastung dar, da sie vorher mindestens 8 h nichts mehr gegessen haben dürfen und während der Untersuchung ebenfalls nichts essen und – noch unangenehmer – nichts trinken dürfen. Nach dem Trinken der Glukoselösung kommt es bei einigen zu einer

Kreislaufdekompensation bis hin zur Synkope (dabei gibt es keine systematischen Erhebungen hierzu). Das Trinken der konzentrierten Zuckerlösung führt bei einigen Frauen zu Übelkeit und Erbrechen. Es gibt keine gesicherten Daten dazu, ob bei Fertiglösungen solche Nebenwirkungen seltener auftreten als bei selbsthergestellten reinen Glukoselösungen.

Solche patientenorientierten Aspekte haben bei der Diskussion zu diesem Thema eine erstaunlich geringe Bedeutung. Dabei ist die mögliche Konsequenz davon, dass viele Frauen versuchen, einen oGTT zu vermeiden.

Ausblick

Da der oGTT generell für das Stellen einer Diabetes-Diagnose verwendet wird, geht die hier diskutierte Problematik deutlich über die für die GDM-Diagnostik hinaus. Eine Diabetes-Diagnose hat weitreichende Konsequenzen für den Patienten, sein soziales Umfeld und das Gesundheitssystem. Um das Risiko einer falschen Diagnose so gering wie möglich zu halten, ist eine weitgehende Standardisierung des oGTT sinnvoll.

Es gilt unserer Ansicht nach auch, rechtliche Probleme bei falsch-negativen Testergebnissen zu bedenken. Nicht zuletzt hat der tragische Todesfall in Köln gezeigt, dass die vermeidbar vielen Verarbeitungsschritte in den Apotheken Sicherheitslücken eröffnen. Der Einsatz einer Fertiglösung kann erheblich zu einer besseren Akzeptanz dieses Tests bei den Schwangeren und bei den Behandlern beitragen.

In den Nachbarländern Deutschlands werden Fertiglösungen eingesetzt. Wir möchten daher erneut die Diskussion eröffnen, wie der oGTT in Deutschland optimal durchgeführt werden kann. In Anbetracht der häufigen Durchführung dieses Testes und dessen Bedeutung für die Patienten, fordern wir, dass die Krankenkassen die Kosten einer Fertiglösung für die Diagnostik eines Diabetes oder eines Schwangerschaftsdiabetes übernehmen und zum Beispiel mit dem Hersteller der Fertiglösung Topstar aus Portugal Kontakt aufnehmen, um einen Import in die Wege zu leiten.

Tabelle 1

Eigenschaften verschiedener Glukoselösungen (modifiziert nach Dr. H. Kleinwechter, Dr. N. Demandt, Dr. A. Nolte)

Inhalt	Rekonstitution (Selbstzubereitung)	Accu-Check Dextro O.G.-T	Trutol 75 (HAPO)	Topstar Glucose High Concentrated Solution "Lemon" oder "Orange"	75 g Glukose (Pulver zur Selbstzubereitung von Medicalfox, nicht Apothekenpflichtig)
Glukose	75 g reine Glukose (oder 82,5 g Glukosemonohydrat)	Mono- Oligosaccharidge- misch u.	Glukose	Dextrose Monohydrate (50 g/75 g oder 100 g Fertiglösung in 200 bzw. 300 ml)	Glukose 75 g (gibt es auch als 50 g in 200 ml Lösung)
Geschmacks- und Farbzusatz	keiner	Johannisbeermuttersaft	Zitronensäure, Tropische Fruchtbowle, natürlich u. künstlich	Fruit Punch, Orange, Lemon and Cola	Weinsäure 0,77 g, Apfelsäure 0,73 g, Aroma 0,5 g
Wasser	Leitung/Trinkwasser	gereinigt	+	+	Leitung/Trinkwasser
Alkohol	keiner	0,01-0,06 Vol.-% mit Warnhinweis!	Keiner	keiner	keiner
Konservierung	keine	K-Sorbat (E202)	Na-Benzoat (E211)	Sulphated ash >0,1% Chlorides (p.p.m)	keine
Preis	1,48-2,18 EUR Kiel/Flensburg	Rp 5,18-5,38 € + 3,95 € bei Versand	ca. 6,43 € (7,50 USD) in Dtlid. nicht erhältlich	In Dtlid. Nicht erhältlich, Preisinfo.: unter 1 € !	Preis inkl. MwSt. 5,29€ .
Sprechstunden- bedarf	Ja	GKV erstattet 4,32 €* 	-	In Dtlid. nicht bekannt	1,21 € werden erstattet (NO)
Entsorgung	Kleine Papiertüte	Glasflasche, Recycling kein	Glasflasche	Cristal-PET	Metallbeschichtetes Tütchen mit Pulver

*in Nordrhein vorübergehend bis 31.12.2019, in einigen anderen KVen nicht als Sprechstundenbedarf anerkannt

Abbildung 1

Protokoll zur standardisierten Durchführung eines oGTT (modifiziert nach Dr. H. Kleinwechter, Dr. N. Demandt, Dr. A. Nolte)

Protokoll 75-g oGTT

Datum:

Vorbereitet von:

Patient/Patientin:

- Hygienische Händedesinfektion durchgeführt
- Sauberes, maschinengeschültes Glas aus dem Schrank genommen
- 300 ml Leitungswasser mit sauberem, maschinengeschültem Messbecher abgemessen und in Glas gefüllt
- 75 g wasserfreie Glukose aus dem konfektionierten Papierbeutel der Apotheke unter ständigem Umrühren in das Glas eingefüllt
- Papierbeutel auf vollständige Leerung geprüft
- Umgerührt bis kein Bodensatz mehr zu erkennen ist und die Glukoselösung klar ist
- Patient/Schwangere angewiesen, das Glas in 3-5 Minuten schluckweise auszutrinken
- Glas vom Patienten/von Schwangerer übernommen und auf vollständige Leerung geprüft

1. Blutzucker-Messung um _____ Uhr (vor Testbeginn)
2. Trinkbeginn um _____ Uhr (Testzeit läuft ab jetzt)
3. Glas leergetrunken um _____ Uhr (maximal 5 Minuten)
4. 1-h-Blutzucker-Messung um _____ Uhr* (nur Schwangere)
5. 2-h-Blutzucker-Messung um _____ Uhr*

* Toleranz für Zeit nach 1 und 2 Stunden \pm 5 Minuten

Unterschrift

Referenzen

1. Heinemann LG, L.; Kaltheuner, M.; Adamczewski, H.; Faber-Heinemann, G.; Weber, D. . Diagnose eines Gestationsdiabetes: Realität in Diabetes-Schwerpunktpraxen und gynäkologischen Praxen. Diabetes, Stoffwechsel und Herz. 2017;26:263-9.
2. Freckmann GK, T.; Kleinwechter, H.; Heinemann, L. Die Crux liegt bei der Blutentnahme Perspektiven der Diabetologie – Deutsches Ärzteblatt 2015;1:24-7.
3. Neumaier M, Luppä PB, Koschinsky T, Siegel E, Freckmann G, Heinemann L. Aktualisierte Anforderungen an die Messqualität und Qualitätssicherung (QS) von Point-of-Care-Testing (POCT)-Blutglukosemesssystemen mit Unit-use-Reagenzien, die für die Erstdiagnostik eines manifesten Diabetes in der Schwangerschaft oder eines Gestationsidabetes mellitus (GDM) gemäß der GDM-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) geeignet sind. Konsensus-Empfehlung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) mit der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) 2015. Diabetologie2015. p. 197-9.
4. Nauck MP, A.; Müller-Wieland, D.; Schleicher, E.; Müller, U.A.; Landgraf, R.; Freckmann, G.; Heinemann, L. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus (DDG Praxisempfehlung). Diabetologie und Stoffwechsel. 2018;13 (Suppl. 2):S90.