

Berlin, 11.07.2016

Herstellung der Glukoselösung für einen oralen Glukosebelastungstest: Stellungnahme der AG Diabetes & Technologie der DDG (AGDT), der AG Diabetes & Schwangerschaft (AGDS) und der Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der DDG und DGKL

Heinke Adamczewski, Christoph Neumann, Lutz Heinemann im Namen der AGDT und der
AGDS

Version Nr. 1.5 11.7.2016

Präambel

Diese Stellungnahme basiert auf einer gemeinsamen Aktivität von Mitgliedern der AGDT und
der AGDS der DDG unter Mitwirkung von Prof. Dr. T. Koschinsky und Prof. Dr. R. Landgraf. Sie
hat ein zustimmendes Votum des Vorstandes der DDG und der beiden AGs bekommen.

Hintergrund

Seit März 2012 ist das Screening auf Gestationsdiabetes (GDM) verpflichtend bei der Betreuung
jeder Schwangeren in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen worden. Bei diesem
zweistufigen Verfahren wird im ersten Schritt ein Screening-Test in der
Schwangerschaftswoche 24.-28. durchgeführt. Die schwangeren Frauen trinken eine Lösung
mit 50 g Glukose zu einem beliebigen Zeitpunkt und die venöse Blutglukosekonzentration wird
eine Stunde danach gemessen. Im Fall eines pathologischen Ergebnisses (>140 mg/dl) wird
anschließend unter standardisierten Bedingungen und nüchtern ein erneuter oraler
Glukosebelastungstest (oGTT) mit 75 g Glukose als diagnostischer Test durchgeführt. Dabei

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Vorstand 2016/2017: Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Präsident), PD Dr. Erhard Siegel (Past Präsident), Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Vizepräsident),

Prof. Dr. Ralf Lobmann, Prof. Dr. Andreas Neu (Schatzmeister), Dr. Hans-Martin Reuter, Prof. Dr. Michael Roden (Tagungspräsident 2019),

Prof. Dr. Annette Schürmann, Prof. Dr. Jochen Seufert (Tagungspräsident 2018)

Geschäftsführer: Dr. Dietrich Garlich

Vereinsregister: AG Berlin Charlottenburg VR 30808 B, Finanzamt: Berlin für Körperschaften I St.-Nr.: 27/640/59125

wird weder in den GDM-Leitlinien der DDG noch in den Mutterschaftsrichtlinien etwas zu der Herstellung der bei den oGTTs verwendeten Glukoselösung ausgesagt. Häufig wird dafür eine Fertiglösung verwendet, einige Praxen stellen die Glukoselösung selber her.

Für die oGTTs wird in Deutschland nur eine einzige kommerzielle Fertiglösung (Accu-Chek® Dextrose O.G-T./Roche Pharma) angeboten: 300 ml Saft in einer Flasche mit einem Mono- und Oligosaccharid-Gemisch (Glukose-Sirup [Ph. Eur.]), das nach enzymatischer Spaltung einer Menge von 75 g wasserfreier Glukose entspricht. Der aus Geschmacksgründen zugesetzte Johannisbeermuttersaft enthält 3,5-4,3 mmol (136-169 mg) Kalium und Spuren von 0,01-0,06 Vol.-% Alkohol. An Nebenwirkungen können nach dem Trinken dieser Fertiglösung außer reaktiven Hypoglykämien (während des Tests oder meist später) gelegentlich Magendruck, Übelkeit oder Erbrechen auftreten. Die Kosten für eine Flasche dieser Lösung betragen 5,53 €. Anfang 2016 gab es temporäre Lieferprobleme für diese Fertiglösung von Seiten des Herstellers, die wohl nur in Deutschland vertrieben wird.

Positionierung der Krankenkassen zur Verwendung der Fertiglösung

Im Sommer 2015 wurde im Informationsheft der KV Nordrhein und den nordrheinischen Krankenkassenverbänden („KV NO aktuell“) eine Information zur aktuellen Sprechstundenbedarfs-Vereinbarung veröffentlicht: „Der orale Glukose-Toleranztest wird seit 1. Juli aufgrund des zu beachtenden Wirtschaftlichkeitsprinzips von den Apotheken grundsätzlich in Einzelportionen ausgegeben und ist als Fertiglösung nur in medizinisch begründeten Einzelfällen verordnungsfähig“. In der Anlage 2 hierzu wird der Hinweis gegeben, dass anstelle der Fertiglösung frisch angerührte Glukoselösung verwendet werden soll (Aufstellung der als Sprechstundenbedarf zulässigen Artikel im Bereich der KV Nordrhein ab 01.01.2016): „Glukose bzw. Glukose-Monohydrat von der Apotheke in Einzelportionen (Tütchen) abgefasst, Fertiglösung nur in medizinisch begründeten Einzelfällen“.

Die Kassen gehen davon aus, dass sie ca. 4 € pro oGTT (s.u.) im Vergleich zur Verwendung der Fertiglösung sparen und die Praxen den zusätzlichen Aufwand für die Zubereitung der Glukoselösung umsonst durchführen. Dabei wird nicht ausgeführt, wer die Tütchen bezahlt / bereitstellt, bei Sprechstundenbedarf wird wohl üblicherweise keine Verpackung gestellt. Nach Einwänden von Gynäkologen und Diabetologen, dass die Verwendung von Glukose-Monohydrat unzumutbar sei für den praktischen Einsatz (s.u.) erhielt der Berufsverband

diabetologischer Schwerpunktpraxen Nordrhein von der KV Nordrhein per email die Bestätigung, dass der oGTT weiterhin mit der Fertiglösung durchgeführt werden kann. Schwangere stellen in diesem Sinne begründete Einzelfälle dar. Allerdings berichteten zahlreiche Kollegen von anderslautenden Aussagen anderer Personen bei der gleichen KV. In Bayern agiert die KV Bayern vergleichbar mit der KV Nordrhein, d.h. auch hier soll die Glukoselösung in den Praxen selber zubereitet werden, Fertiglösungen gelten als unwirtschaftlich und Ausnahmen sind hier nicht vorgesehen. In Abstimmung mit der Fachkommission Diabetes in Bayern wurden dort die Patienten von ihren Ärzten aufgefordert, sich mit einem Privatrezept in einer Apotheke die Fertiglösung für einen oGTT selber zu kaufen.

Probleme bei der Zubereitung der Glukose-Monohydrat-Lösung

Die KV Nordrhein hat konkrete Hinweise gegeben, wie die Glukose-Monohydrat-Lösung individuell angerührt werden soll: „Glukose für den oralen Glukosetoleranztest (OGT) ist als Sprechstundenbedarf verordnungsfähig. Aus wirtschaftlichen Gründen soll die Glukose als Pulver in Portionen (Tütchen) über die Apotheke bestellt werden. Es empfiehlt sich, Glukose-Monohydrat zu rezeptieren. Dies ist besser löslich. 75 g Glukose entsprechen 82,5 g Glukose-Monohydrat. Rezepturbeispiel: 12 x 82,5 g Glukose-Monohydrat. Pro Portion können von der Apotheke 1,21 Euro abgerechnet werden (Tütchen oder Kruken sind nicht berechnungsfähig). Bei 12 x 82,5 g kann der Apotheker knapp ein 1 kg verbrauchen. Für den OGT wird das Glukose-Monohydrat in Wasser gelöst und auf 300 ml aufgefüllt (z.B. im Einmal-Trinkbecher). Fertiglösungen können in medizinisch begründeten Einzelfällen, beispielsweise beim gewichtsadaptierten Test bei Kindern eingesetzt werden. Beim Screening auf Gestationsdiabetes werden 50 g Glukose im ersten Test eingesetzt. Dies entspricht 55 g Glukose-Monohydrat.“

Die Verwendung einer Glukose-Monohydrat-Lösung, die nur vor Ort hergestellt und „serviert“ werden kann, ist allerdings in verschiedener Hinsicht problematisch:

- Die Möglichkeiten für Ungenauigkeiten bei der Zubereitung dieser Lösung sind zahlreich (diese verlangt die präzise Abmessung der zugegebenen Flüssigkeit) und erfordern einen geeigneten, zugfreien Arbeitsplatz, damit kein Glukosepulver verweht wird.

- Es ist nicht einfach, die Tütchen mit der abgewogenen Menge Glukose-Monohydrat vollständig zu leeren und eventuell an den Plastikoberflächen haftendes Pulver in den Trinkbecher zu füllen.
- Vielfach bleibt ein Bodensatz von Glukose im Becher zurück, wenn die Glukoselösung nicht sorgfältig und bis zur vollständigen Leerung des Glases gerührt wird. Für die Praxisteam ist es eine Herausforderung, dies zu gewährleisten, insbesondere wenn sie mehrere Patienten bei der Durchführung des oGTT begleiten.
- Das Anmischen der Glukoselösung in einem Praxislabor birgt ein erhebliches Potential für Hygieneprobleme. Geeignete Räumlichkeiten stehen in kleineren Praxen und Kliniken *de facto* nicht zur Verfügung.

Schwierigkeiten bei der Durchführung eines oGTT

Für die Schwangeren stellt der diagnostische 75 g oGTT eine erhebliche Belastung dar, da sie vor dem Test mindestens 8 h nichts mehr gegessen haben dürfen und am Tag der Untersuchung ebenfalls nichts essen dürfen. Das Trinken der konzentrierten Zuckerlösung führt bei vielen Frauen zu Übelkeit und Erbrechen, bei einigen kommt es sogar zu einer Kreislaufdekompensation bis hin zur Synkope (es gibt allerdings keine wissenschaftlichen Daten dazu, wie häufig solche „Nebenwirkungen“ auftreten). Gleichzeitig muss das Personal darauf achten, dass die Frauen die Glukoselösung vollständig und rasch (d.h. in 3-5 min) austrinken um vergleichbare Untersuchungsbedingungen zu haben. Dabei scheint das Problem der Übelkeit nach dem Trinken der Glukose-Monohydrat-Lösung häufiger aufzutreten als nach dem Trinken der Fertiglösung (wiederum gibt es keine belastbaren Angaben hierzu). Einige Gynäkologen führen den 75 g oGTT in der eigenen Praxis durch, zahlreiche Praxen aber ziehen es vor, die Patientinnen regelmäßig dafür in eine Diabetes-Schwerpunktpraxis zu überweisen. Folgende Gründe werden aufgeführt:

- Der Platz in den Wartezimmern reicht häufig für das Verweilen von Schwangeren nicht aus, insbesondere wenn diese mit Begleitpersonen kommen. Dabei müssen die Schwangeren bis zum Abschluss des Tests ca. 3 h dort verweilen.
- Die Betreuung dieser Patientinnen erfordert viel Zeit des Personals, insbesondere wenn Nebenwirkungen auftreten. Dann wird noch mehr Platz benötigt und eine Untersuchungsfläche.

- Eine qualitätsgesicherte Blutglukosemessung im praxiseigenen Labor bedeutet die regelmäßige Durchführung von internen und externen Qualitätskontrollen.
- Die Vermeidung präanalytischer Fehler beim der Abnahme und dem Versand des venösen Blutes in das Zentrallabor ist eine ungewohnte und zeitaufwändige Aufgabe für das Praxispersonal einer gynäkologischen Praxis.

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 (1), bedeuten für die diabetologischen / gynäkologischen Praxen eine erhebliche Belastung. Diese sind aber notwendig, um eine sichere diagnostische Aussage treffen zu können.

Rechtliche Bewertung

Zur Klärung der Fragestellung „Ist die Selbstherstellung einer Glukoselösung in der Arztpraxis zur Durchführung eines oGTT zulässig und haftet der Arzt in diesem Fall für falsch positive/negative Testergebnisse und das Nichterkennen eines GDM?“ wurde durch die DDG-Geschäftsstelle auf Veranlassung des DDG-Vorstandes eine juristische Stellungnahme durch eine Fachkanzlei eingeholt (die vollständige Stellungnahme kann bei Interesse bei der DDG-Geschäftsstelle erhalten werden).

In Hinsicht auf den ersten Teil der Fragestellung ist wichtig, dass der Arzt nach §13 Abs. 2b AMBG ein Arzneimittel selber herstellen darf, wenn diese zur unmittelbaren Verwendung vorgesehen sind. Die Glukoselösung, die für diese diagnostische Prozedur getrunken wird, stellt ein Arzneimittel dar, denn sie wird zur Diagnostik einer Erkrankung verwendet, damit handelt es sich laut Definition um ein Arzneimittel. Ein Arzneimittel muss nicht automatisch ein Fertigarzneimittel sein. Das Glukosepulver wird durch Zugabe von Wasser in eine anwendungsfähige Form überführt (Rekonstitution). Das in der Apotheke erworbene Glukose-Pulver stellt eine (Bulk-)Ware dar, die die Apotheke vom Großhandel bezieht, die nach Arzneibuch geprüft ist und in der Apotheke kontrolliert wird. Zu beachten ist, dass die Apotheke die richtige Menge Glukose abwägt (s.o.), was wohl üblicherweise der Fall ist. Dann haftet diese, aber nur für das Glukosepulver, nicht für Fehler, die aufgrund einer fehlerhaften Herstellung in der Praxis entstehen! Wenn der Arzt / Praxis die Glukose selbst abwägt, muss

auch dort auf das Abwiegen der richtigen Menge geachtet werden, sonst haftet er. Der Arzt haftet nicht dafür, wenn z.B. die Apotheke/ der Großhändler fehlerhafte Glucose geliefert hat, bzw. die Glucose vom Hersteller aus verunreinigt war, etc..

Die Stellungnahme sagt zum zweiten Teil der Fragestellung: Eine Gefährdungshaftung des Arztes nach §§ 84 ff. des AMG kommt nicht in Betracht, allerdings eine Haftung nach dem Produkthaftungsgesetz, da dieser als Hersteller der Glukoselösung anzusehen ist. Weiterhin besteht eine vertragliche Haftung des Arztes gegenüber seinen Patientinnen. Danach stellt die Lieferung eines falschen Testergebnisses eine Verletzung einer Pflicht aus dem Werkvertrag durch den Arzt dar, für die ihn eine vertragliche Haftung treffen kann. Wenn bei einer Patientin später in der Schwangerschaft ein GDM diagnostiziert wird, der bei einem oGTT vorher nicht erkannt wurde, kann diese den Arzt verklagen und sagen, die Durchführung der diagnostischen Prozedur war fehlerhaft, deshalb wurde bei mir kein GDM diagnostiziert. Mit anderen Worten, wenn es zu falsch-negativen Testergebnissen aufgrund eines unzureichend durchgeführten oGTT durch z.B. ein falsches Mischungsverhältnis von Flüssigkeit und Glukose oder eine unzureichende Lösung der Glukose im Glas kommt, dann haftet der Arzt. Dieses Haftungsrisiko für den Arzt kommt bei der Selbsterstellung der Glukoselösung hinzu, da dies ein Herstellungsschritt in seiner Praxis ist, der fehleranfällig ist.

Zusammenfassung

Ziel dieser Stellungnahme ist es, auf das Problem der Verwendung einer geeigneten Glukoselösung für den oGTT aufmerksam zu machen und eine Diskussion zu diesem Thema zu initiieren. Unserer Ansicht nach sollte beim oGTT nicht versucht werden Kosten zu sparen indem eine Selbsterstellung der Glukoselösung durch die Ärzte / Praxis erzwungen wird. Das heißt konkret, dass wir (und die DDG), da der Arzt offensichtlich bei Fehlern rechtlich haftbar gemacht werden kann, von der Selbsterstellung der Glukoselösung abraten. Praxen, die entsprechende Erfahrung aufweisen und Vorkehrungen etabliert haben, können Glukoselösung nach deren Rückmeldung zuverlässig herstellen; die rechtliche Seite bleibt dabei davon unbenommen.

Da die Glukoselösung bei allen Indikationen für einen oGTT verwendet wird, d.h. auch für das Stellen einer Diabetes-Diagnose insgesamt, geht die hier angesprochene Problematik deutlich über die bei der GDM-Diagnostik hinaus. Eine Diabetes-Diagnose hat weitreichende

Konsequenzen für den Patienten, sein soziales Umfeld und das Gesundheitssystem. Deshalb sollten für einen diagnostischen Test die besten Voraussetzungen geschaffen werden, diesen Test so standardisiert wie möglich durchzuführen. Allerdings gibt es auch in der internationalen Literatur wenige Angaben zur Standardisierung der Glukoselösung, bzw. ist es nicht klar, wie dieses Thema in anderen Ländern gehandhabt wird.

Unserer Ansicht nach stehen die Größe und Anzahl von Schwierigkeiten bei der Selbstherstellung der Glukoselösung im Kontrast zu den Bemühungen, eine gute Qualität bei der diagnostischen Glukosemessung zu erreichen. Für eine korrekte und standardisierte Durchführung eines oGTT sollten keine Ungenauigkeiten bei der Glukoselösung riskiert werden. Dazu kommt, dass der Zeit- und Handhabungsaufwand für diese Untersuchung dadurch erhöht wird. Dabei gehen die KVen / GKV offensichtlich davon aus, dass die auf die Ärzte übertragene Aufgabe der Herstellung der Glukoselösung und die damit verbundene Verantwortung ohne Vergütung erfolgt. Es verwundert auch, dass es keinen anderen Lohnhersteller gibt, der eine Fertiglösung günstig anbietet.

In der Praxis ist die Gefahr groß, dass die organisatorischen und wirtschaftlichen Hürden bei der Durchführung dieses Tests sowie die Haftungsfrage dazu führen, dass der oGTT eben nicht bei allen Schwangeren und zur Diabetesdiagnostik bei Nichtschwangeren und Männern durchgeführt wird, wie es eigentlich vom Gesetzgeber intendiert war. Es ist inakzeptabel, dass wirtschaftliche Aspekte wichtiger sind, als eine geeignete Diagnostik zur Abklärung eines Diabetes bei Schwangeren und anderen Risikopersonen.

Appendix

1. Generelle Limitationen eines diagnostischen Tests zur Diabetes-Diagnose werden bei dieser Stellungnahme nicht berücksichtigt, d.h. auch ein regelhaft durchgeführter oGTT weist diagnostische Lücken auf, damit können nicht 100% aller Frauen mit GDM erkannt werden.
2. Problematik bei der Verwendung der Fertiglösung durch die (geringe) darin enthaltene Menge Alkohol: Die S3-Leitlinie zur Diagnostik des Fetalen Alkoholsyndroms weist an mehreren Stellen darauf hin, dass jede Zuführung von Alkohol in der Schwangerschaft zu unterlassen ist. Die internationale Literatur stellt fest, dass es keinen Grenzwert für entstehende fetale Schädigungen gibt. Alle Schwangeren sollen auf den Verzicht von

Alkohol in der Schwangerschaft hingewiesen werden. Zahlreiche Initiativen fordern „Null Promille in der Schwangerschaft“.

3. Anzuregen ist eine Kommunikation mit entsprechenden Organisationen im Ausland um zu evaluieren, wie dort die Glukoselösung hergestellt und eingesetzt wird. In diesem Zusammenhang erscheint eine gezielte Analyse der Literatur zu diesem Thema sinnvoll, d.h. von publizierten Studien, aber auch von Leitlinien etc. Eine ad hoc Literatursuche weist auf eine eher geringe Evidenzbasis hin und auf interessante Unterschiede in den Hinweisen zur praktischen Durchführung des oGTT: So steht in der Fachinformation der Fertiglösung, dass die schwangeren Frauen eine Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz von 10-16 Stunden einhalten sollen, in den Leitlinien der DDG zur Diabetesdiagnose werden 8 Stunden angegeben.
4. Anscheinend gibt es für die Fertiglösung keine Zulassungsstudien für deren diagnostischen Einsatz. Im Beipackzettel wird darauf hingewiesen, dass Daten über eine große Anzahl von exponierten Schwangeren, denen ein Stärkehydrolysat mit ähnlicher Zusammensetzung wie Accu-Chek Dextrose O.G-T. verabreicht wurde, nicht auf Nebenwirkungen während der Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen lassen, allerdings ohne Angabe von Publikationszitataten. Dies deutet darauf hin, dass es keine Zulassungsstudien gibt.

Reference List

1. Kleinwechter, H., Heinemann, L., and Freckmann, G. Die Crux liegt bei der Blutentnahme. Deutsches Ärzteblatt (Perspektiven der Diabetologie) 1, 24-27. 2015.