

# Messungen des Gesamthämoglobins: Genauigkeit von Laborgeräten und Auswirkung physiologischer Variation

## Zusammenfassung

Die klinische Messung des Gesamthämoglobins ist mit einer inhärenten Variabilität behaftet. Es wurde gezeigt, dass CO-Oximeter und Point-of-Care (POC)-Geräte, die häufig zur Hämoglobinmessung eingesetzt werden, um bis zu  $\pm 1,2$  bzw.  $\pm 1,3$  g/dl variieren können. Zusätzlich gibt es eine Vielzahl an physiologischen und methodischen Faktoren, die einen signifikanten Einfluss auf die Hämoglobinkonzentration im Körper haben können. Physiologische Faktoren wie Quelle des Bluts (venös oder arteriell), Stelle und Zeitpunkt der Blutentnahme sowie die Körperposition des Patienten gelten in der klinischen Literatur als Faktoren, die zur Variabilität der Hämoglobinkonzentration beitragen. Blutentnahmetechniken wie das „Herausdrücken“ von Blut während der Entnahme von Kapillarblut aus der Fingerkuppe und Fehler durch Vermischen von Blut können zusätzlich zur Variabilität der Hämoglobinmessung beitragen. Im vorliegenden Bericht werden diese Faktoren ausgewertet und die inhärente Variabilität und die Einschränkungen, mit denen aktuelle Hb-Messungen behaftet sind, basierend auf dem eingesetzten Gerät und dem untersuchten Patienten erörtert.

## EINLEITUNG

Gesamt-Hämoglobin (Hb) ist eine der am häufigsten angeforderten Laboruntersuchungen, sowohl im Krankenhaus als auch in der Arztpraxis. Die Ausgangswerte der Hb-Konzentration werden häufig als Richtwerte bei der klinischen Diagnose und therapeutischen Intervention herangezogen. Die Erkennung einer Anämie ist zwar der Hauptgrund für die Anforderung der Untersuchung, häufig werden jedoch auch serielle Untersuchungen durchgeführt, um den Krankheitsverlauf, den Blutverlust und die Wirksamkeit von Therapien, die normale Hb-Werte wiederherstellen sollen, zu verfolgen.

Zur Hämoglobinmessung ist bisher eine invasive Blutabnahme erforderlich. Das Blut wird dann mit einem Laborgerät wie einem CO-Oximeter analysiert. Seit Neuestem werden zur invasiven Hb-Messung auch Geräte direkt am Krankenbett, so genannte Point-of-Care (POC)-Geräte, verwendet. Ein Labor- oder POC-Gerät mag laut Spezifikation zwar über einen engen Messgenauigkeitsbereich verfügen, der tatsächliche Genauigkeitsbereich in der klinischen Umgebung ist jedoch oftmals breiter als angegeben. Zudem kann die Physiologie des Patienten Einfluss auf die Hb-Messungen haben.

Der vorliegende Bericht bewertet die verfügbaren Publikationen über die Genauigkeit und Variabilität von Labor- und POC-Geräten sowie die physiologischen Faktoren, die Einfluss auf die Hb-Messung haben.

## INVASIVE LABORGERÄTE

CO-Oximeter sind der Goldstandard zur Hb-Messung. Sie analysieren hämolysiertes Blut mithilfe von Spektrophotometrie. Die Genauigkeit der CO-Oximetrie ist abhängig von mehreren Variablen, u. a. der vom Gerät angewendeten Methode (Anzahl der verwendeten Wellenlängen), dem Gerätemodelltyp und der ordnungsgemäßen Handhabung des Blutanalyts.

Bei einem Vergleich desselben Geräts wird die Hb-Variabilität aus derselben Blutprobe am selben Gerät ermittelt. Bei einem Vergleich von verschiedenen Geräten wird die Hb-Variabilität aus derselben Blutprobe an unterschiedlichen Geräten ermittelt. Es gibt kein Standardverfahren zur Kontrolle des Messfehlers des Labor-CO-Oximeters.<sup>1</sup> Bland und Altman verwiesen darauf, dass sowohl die Referenzgeräte als auch die Testgeräte Eigenfehler erzeugen und/oder enthalten.<sup>2</sup>

Gehring et al. führten eine Studie an 36 Patienten unter Verwendung derselben Blutprobe durch, die mit zwei identischen Geräten von 5 verschiedenen CO-Oximeter-Herstellern analysiert wurde. Wie Tabelle 1 aufzeigt, gab es eine signifikante Schwankung bezüglich der Hb-Messungen mit demselben Gerät.

Tabelle 1: Vergleich der Hb-Messung einer Blutprobe mit zwei identischen Geräten

Vergleich desselben Geräts	Marke A	Marke B	Marke C	Marke D	Marke E
Mittel (g/dl)	- 0,8	- 0,3	- 0,4	0,0	0,4
Standardabweichung (g/dl)	0,3	0,2	0,9	0,1	1,2

In einer anderen Studie, bei der ein Hb-Kalibriergerät zur Kontrolle als Referenzstandard verwendet wurde, wurden 31 CO-Oximeter von fünf verschiedenen Herstellern unter Verwendung von Kontrolllösungen mit vier Levels bewertet.<sup>3</sup> Tabelle 2 zeigt, dass die CO-Oximeter-Messungen von Hb zwischen den Geräten im Hb-Normbereich um ganze 0,9 g/dl schwanken können.

Tabelle 2: Schwankung der Hb-Messungen bei 31 CO-Oximeter-Geräten

Vergleich	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4
Mittlerer Hb-Kontrollwert (g/dl)	5,4	8,4	13,8	17,4
Standardabweichung: Alle Geräte (g/dl)	0,3	0,3	0,4	0,5
Bereich/Konzentration (g/dl)	5,0-5,4	8,0-8,6	13,3-14,2	17,1-17,7

### INVASIVE POINT-OF-CARE-GERÄTE

In den letzten zehn Jahren wurden Point-of-Care-Hämatologie-Analysegeräte immer häufiger eingesetzt, da sie dank tragbarer Geräte und kleinerer Proben, in der Regel Kapillarblut aus der Fingerkuppe, schnellere Testergebnisse liefern können. Es ist jedoch allgemein bekannt, dass POC-Geräte bei der Hb-Messung im Vergleich zu Laborgeräten eine geringere Genauigkeit bieten. Zu den Faktoren, die die Genauigkeit von POC-Geräten beeinflussen, zählen die von Gerät angewendete Methode, die Größe der Blutprobe und ein starkes Potenzial für Störfaktoren wie Kapillarblut.

Zur Bestimmung von Hb und Hämatokrit (Hct) mit POC-Geräten gibt es zwei verschiedene grundlegende Methoden:

- 1) Spektrophotometrie - Typischerweise eingesetzt zur Messung von Hb und Berechnung von Hct; und 2) Konduktometrie - Typischerweise eingesetzt zur Messung von Hct und Berechnung von Hb.

#### Spektrophotometrische Analyse

Für die photometrische Bestimmung von Hb in POC-Geräten ist in der Regel eine kleine, jedoch nicht invasiv entnommene Blutprobe erforderlich, die meist über einen Fingerstich gewonnen wird. Durch den Fingerstich wird Kapillarblut entnommen, POC-Geräte können jedoch auch venöses Blut verarbeiten. Kapillarblut wird zwar herkömmlicherweise als Substrat für die Analyse verwendet, die Literatur zeigt jedoch deutlich eine signifikante Variabilität von Kapillarblutmessungen im Vergleich zu kalibrierten Laborreferenzwerten. Diese Variabilität hängt zum einen von der vom Gerät angewendeten Methode ab, zum anderen ist sie eine Folge des Umstands, dass eine kleine Probe aus dem Kapillarbett verwendet wird, wo es durch Druck zu dynamischen Flüssigkeitsverlagerungen kommen kann. Wenn der Arzt beispielsweise den Finger zusammendrücken muss, um genug Kapillarblut entnehmen zu können, gelangt dadurch eine größere Menge an Plasma in die Blutprobe und beeinträchtigt die Messung. Das am häufigsten eingesetzte spektrophotometrische POC-Gerät zur Hb-Bestimmung ist HemoCue (Qwest Diagnostics, Lake Forest, CA, USA).

#### Konduktometrische Analyse

Die konduktometrische Methode wird von I-Stat (Abbott Medical, East Windsor, NJ, USA) angewendet, einem POC-Gerät, das zur Hb-Bestimmung durch Berechnung aus einem gemessenen Hämatokrit (Hct)-Wert eingesetzt wird. Die Blutprobe muss invasiv gewonnen werden, und es müssen spezielle Kartuschen verwendet werden. Alle Kartuschen enthalten mehrere Messungen, wodurch die Kosten für die Untersuchung hoch sind, selbst wenn nur der Hb-Wert benötigt wird. Der mittels Leitfähigkeitstimation ermittelte Hct-Wert gilt für viele klinische Situationen als genau, jedoch nur bei physiologisch normalen Patienten. Die Technik ist für die gleichen Messfehler anfällig wie spektrophotometrische POC-Geräte bei der Messung von Kapillarblut. Die Genauigkeit der mithilfe dieser Technik ermittelten Hämatokrit-Werte wird zudem erheblich beeinflusst durch Veränderungen der Natriumkonzentration und des Proteingehalts im Blut sowie der Verwendung von Plasmavolumenexpandern, zugesetzten Antikoagulanzen und erhöhte Leukozytenzahlen.<sup>4</sup> Die Leitfähigkeitstimationsmethode schätzt den Hct-Wert oftmals zu niedrig, und in der Folge auch die vom Hct-Wert abgeleitete Hb-Konzentration. Es wurde gezeigt, dass der durch Leitfähigkeitstimation ermittelte Hct-Wert bei Hct-Werten < 30, oder Hb-Konzentrationen von 10 g/dl oder weniger, ungenau ist, wodurch er sich nur bedingt zum Nachweis einer schweren Anämie eignet. Der Hersteller rät davon ab, dieses POC-Geräts für Entscheidungen bezüglich Transfusionen heranzuziehen.<sup>5</sup>

Bei einzelnen POC-Gerätespezifikationen wird zwar  $\pm 7\%$  des Messwerts angegeben, für die tatsächliche klinische Relevanz der Daten müssen jedoch alle Variablen, die zu einem additiven Messfehler beitragen, berücksichtigt werden. Bei einer normalen Hb-Konzentration von 13 bis 15 g/dl beträgt die CLIA-Spezifikationsvarianz circa 1,0 g/dl. Im anämischen Bereich von 10 g/dl beträgt die Zielvarianz 0,7 g/dl. Die vorliegende Zusammenfassung veröffentlichter Studien zeigt jedoch einen signifikant größeren Unterschied bei der Hb-Messung zwischen POC- und Laborgeräten:

- Die Hb-Messung aus Kapillarblut weicht bei POC-Geräten um 0,5-2,3 g/dL von den Referenzstandards ab.<sup>6, 7, 8, 9</sup>
- Einige POC-Geräte weisen eine bis zu 10-fache Variabilität der Hb-Messung im Vergleich zu Labor-CO-Oximetern auf.<sup>7</sup>
- Hb-Messungen aus Kapillarblut ergeben oftmals einen höheren Wert als die Hb-Messung mit einem Laborgerät.<sup>10</sup>

### PHYSIOLOGISCHE VARIATION BEI DER HÄMOGLOBINMESSUNG

Labor- und POC-Geräte weisen zwar eine deutliche Variabilität bei der Hb-Messung auf, es gibt jedoch auch im Körper verschiedene Ursachen für Hb-Schwankungen, u. a. Art der Blutprobe, Entnahmestelle, Zeitpunkt der Probenahme und Körperposition.

Tabelle 3: Faktoren, die die Messgenauigkeit von Hämoglobin in POC-Geräten beeinflussen

Falsch niedrige Hb-Messwerte:	Falsch hohe Hb-Messwerte:
Finger wurde gequetscht, oder „gemolken“, wodurch die Blutprobe mit interstitieller Flüssigkeit verdünnt wird.	Gerinnsel in der Blutprobe vor dem Füllen der Küvette, was zu einer Konzentration der Probe führt.
Entnahmestelle bei Punktion noch feucht von der Alkohollösung - verdünnt die Probe.	Mikroküvette aufgrund eines schlechten Blutflusses wegen flachem Fingerstich nicht vollständig gefüllt.
Mikroküvette enthält Luft, was die Erythrozytenkonzentration in der Probe verringert.	

#### Art der Blutprobe

Laborgeräte sind für die Verarbeitung von entweder venösen oder arteriellen Blutproben ausgelegt. Ärzte sind sich dessen oftmals nicht bewusst, da in der Routinepflege nie gleichzeitig arterielle und venöse Blutproben genommen werden, es ist jedoch wichtig zu verstehen, dass die Hb-Messung abhängig davon, ob arterielles oder venöses Blut verwendet wird, variieren kann. Laut Mokken et. al.<sup>11</sup> und Yang Z. W. et. al.<sup>12</sup> kann erwartet werden, dass die Werte aus arteriellen Hb-Messungen durchschnittlich um 0,7 bis 1,0 g/dl niedriger ausfallen als die Hb-Messwerte, die mithilfe von venösem Blut ermittelt werden. Während die Gesamtmenge an zirkulierenden Erythrozyten und Hb sowohl im arteriellen als auch venösen Blut relativ konstant bleibt, kann der Prozentsatz der Plasmakonzentration zwischen arteriellem und venösem Blut in Abhängigkeit von einer Vielzahl an physiologischen Faktoren variieren. Die Plasmakonzentration kann in arteriellem Blut höher sein, was potenziell zu einer niedrigeren Konzentration an Hb führen kann.

#### Entnahmestelle

Die Entnahmestelle am Körper kann ebenfalls Einfluss auf die Hb-Messungen haben. Es wurden große Unterschiede festgestellt zwischen den Werten, die aus Kapillarblutproben aus der linken und rechten Hand derselben Frau gewonnen wurden, wobei die Standardabweichung bei dieser Probandin 0,8 g/dl und die Korrelation 0,7 betrug.<sup>13</sup> Die weit auseinander liegenden Übereinstimmungsgrenzen weisen darauf hin, dass zwei aus unterschiedlichen Fingern derselben Person entnommene Proben Hb-Konzentrationen aufweisen könnten, die um bis zu 2,0 g/dl voneinander abweichen. Eine weitere Studie zeigt eine breite Variation der Hb-Konzentration von Kapillarblutproben, die aus unterschiedlichen Fingern derselben Person zum selben Zeitpunkt entnommen wurden. Die Variabilität für einen Patienten betrug bis zu 7%.<sup>14</sup>

#### Zeitpunkt

Die Hb-Messung kann im Zeitverlauf stark schwanken, selbst bei stabilen Patienten. In einer Studie mit venösen Blutproben, die von denselben Probanden zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen wurden, ergaben sich Varianzen für einzelne Personen von bis zu 2,6 g/dl bei männlichen Probanden und 2,3 g/dl bei weiblichen Probanden.<sup>15, 16</sup> In einer anderen Studie, bei der Hb-Messungen von demselben Probanden an vier (4) aufeinander folgenden Tagen erfasst wurden, betrug die Variabilität für einen Probanden 7,0 % und die Standardabweichung 0,8 g/dl.<sup>14</sup>

## Körperposition

Die Körperposition vor und während der Blutabnahme wirkt sich wegen der normalen Zusammensetzung des Blutes, interstitiellen Flüssigkeitsverlagerungen und einer Erhöhung von Protein und Leukozyten ebenfalls auf die Hb-Messungen aus. Die Körperposition hat einen erheblichen Einfluss auf venöse Hb-Messungen, da das Plasmavolumen beim Einnehmen einer aufrechten Position abnimmt. Herzfrequenz und Blutdruck sind im Stehen höher als im Sitzen, was zu einer Verlagerung intravaskulärer Flüssigkeit wie Plasma in interstitielle Kompartments führt. Dies wiederum führt zu einer Abnahme des Plasmavolumens und einem Anstieg der Hct- und Hb-Konzentrationen (Hämokonzentration).<sup>17</sup> Gore und Kollegen wiesen eine Reduktion des Plasmavolumens um 6 % im Stehen nach, wodurch sich der Hb-Wert um bis zu 2 g/dl änderte.<sup>18</sup> Ein Wechsel aus einer sitzenden in eine stehende Position für 20 Minuten kann zu einer Veränderung der Hb-Konzentration um > 1,0 g/dl führen.<sup>19</sup> Auch das Gegenteil trifft zu, was bedeutet, dass ambulante Patienten möglicherweise eine Phase zur Gleichgewichtseinstellung benötigen, wenn sie die Körperposition vor der Blutabnahme wechseln.

## SCHLUSSFOLGERUNG

Eine Vielzahl von Faktoren hat Einfluss auf die Hb-Messung und Hb-Konzentration im Körper. Die Hb-Messwerte können, abhängig von der angewendeten Methode, bei ein und demselben Patienten stark variieren. Beim Vergleich neuer Methoden zur Hb-Bestimmung mit herkömmlichen Methoden müssen die inhärente Variabilität und die Einschränkungen, mit denen aktuelle Hb-Messungen behaftet sind, basierend auf dem eingesetzten Gerät und dem untersuchten Patienten mit einbezogen werden.

## LITERATUR:

- 1 Gehring H. et al.: Hemoximetry as the gold standard: Error assessment based on differences among identical blood gas analyzer devices of five manufacturers. In: *Anesth. Anag.* 105, 2007, S24-30
- 2 Bland J. M. et al.: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. In: *Lancet* 1, 1986, 307-310
- 3 RNA Medical: CVC 223 CO-Oximeter Calibration Verification Controls. RNA Medical, Division of Bionostics, Devens, WA 01434, USA
- 4 Myers G. J. et al.: Point of care hemocrits and Hb in cardiac surgery: A review. In: *Perfusion* 22, 2007, 179-183
- 5 Hematocrit/Hct and Calculated Hb. Abbott Point of Care. Artikelnummer 714178-01G. 14. Okt., 29996
- 6 Gomez-Simon A. et al: Evaluation of four rapid methods for hemoglobin screening of whole blood donors in mobile collection settings. In: *Transfusion and Apheresis Science* 36, 2007, 235-242
- 7 Patel K. P. et al.: Hemoglobin test result variability and cost analysis of eight different analyzers during open heart surgery. In: *JECT* 39, 2007, 10-17
- 8 De Louw A. et al.: Reliability of HemoCue in patients with gastrointestinal bleeding. In: *Van Intensive Care Medicine* 33, 2007, 355-358
- 9 Argawal R. et al.: Bedside hemoglobinometry in hemodialysis patients: Lessons from point of care testing. In: *ASAIO J.* 47 (3), 2001, 240-3
- 10 Gehring H. et al.: Accuracy of point of care testing (POCT) for determining hemoglobin concentrations. In: *Acta Anaesthesiol. Scand.* 46, 2002, 980-86
- 11 Mokken F. C. et al.: Differences in peripheral arterial and venous hemorheologic parameters. In: *Ann. Hematol.* 73, 1996, 135-137
- 12 Yang Z. W. et al.: Comparison of blood counts in venous, fingertip, and arterial blood and their measurement variation. In: *Clin. Lab. Haem.* 23, 2001, 155-159
- 13 Morris S. S. et al.: Precision, accuracy, and reliability of hemoglobin assessment with use of capillary blood. In: *Am. J. Clin. Nutr.* 69, 1999, 1243-8
- 14 Bouton F. R. et al.: Improved strategy for prospective blood donors for anemia. In: *Transfus. Med.* 4, 1994, 221-225
- 15 Looker A. C. et al.: Within person variance in biochemical indicators of iron status: Effects on prevalence indicators. In: *Amer. J. Clin. Nutr.* 52, 1990, 541-7
- 16 Burger S. et al.: A Procedure to estimate the accuracy and reliability of HemoCue measurements of survey workers. 2004
- 17 Martin D. T. et al.: Blood Testing for Professional Cyclists: What is a fair Hematocrit Value? *Dept. of Physiology and Applied Nutrition, Australian Institute of Sport*
- 18 Gore C. J. et al.: Plasma volume, osmolarity, total protein and electrolytes during treadmill running and cycle ergometry exercise. In: *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 65, 1992, 302-310
- 19 Daniel-Johnson J. A. et al.: Fingertstick hemoglobin varies markedly with changes in body position: Comparison to venous Hb. In: *Transfusion* Vol. 47 Supplement S26-030F Abstract, 2007