



Abschlußbericht

Evaluierung der Systemgenauigkeit des Blutglukosemesssystems GlucoCheck
XL® gemäß DIN EN ISO 15197: 2013

- Sponsor:** aktivmed GmbH
Oldenburger Str. 17
48429 Rheine
- Die Studie wurde durchgeführt im:** Institut für Diabetes „Gerhardt Katsch“
Karlsburg e.V.
Greifswalder Straße 11 e
17495 Karlsburg
- Studienleitung:** Dr. Eckhard Salzsieder
Institutsdirektor
Institut für Diabetes „Gerhardt Katsch“ Karlsburg
Greifswalder Str. 11 E
17495 Karlsburg
- Autor:** Sabine Berg
- Zeitraum der Studiendurchführung:** Dezember 2013

1.	Einleitung	3
2.	Zielstellung	3
3.	Studiendesign	3
3.1	Probanden.....	3
3.2.	Studiendauer für die Probanden	4
3.3.	Screening.....	4
3.4.	Risiken der Versuchsdurchführung/ Abbruchkriterien	4
3.5.	Geräte und Methoden.....	4
3.5.1	Das Testgerät.....	4
3.5.2	Das Referenzgerät.....	5
3.5.3	Bestimmung des Hämatokritwertes.....	6
4.	Durchführung der Studie in Anlehnung an DIN EN ISO 15197:2013.....	6
4.1.	Proben	6
4.2.	Blutzucker-Messsysteme	6
4.3.	Umweltbedingungen.....	6
4.4.	Zusätzliche Ausschlusskriterien	7
4.5.	Bestimmung der Glukosekonzentration	7
5.	Datenanalyse/ Ergebnisse	7
5.1.	Zeitraum der Durchführung	7
5.2.	Studiendaten	8
5.3.	Analyse der Systemgenauigkeit entsprechend DIN EN ISO 15197:2013.....	8
6.	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	10
	Referenzen	11
	Unterschriften	12

1. Einleitung

Hauptziel der modernen Diabetestherapie ist es, normale Blutglukosekonzentrationen im Tagesverlauf zu erreichen, um der Entstehung von Spätkomplikationen vorzubeugen. Blutzucker-Messsysteme, die zur Selbstbestimmung des Blutzuckers durch den Patienten geeignet sind, tragen zur kontinuierlichen Stoffwechselkontrolle durch den Patienten selbst und auch durch den betreuenden Arzt bei und erlauben eine flexible Anpassung der Therapie. So ist eine Insulintherapie nur mit einer stetigen Selbstkontrolle der Blutzuckerspiegel mittels Blutzucker-Messsystemen (BGMS) von hoher Qualität und Messgenauigkeit möglich. Die DIN EN ISO 15197 [1] definiert strenge internationale Qualitätsstandards für die Systemgenauigkeit von Blutzucker-Messsystemen. Die DIN EN ISO 15197:2013 [2] ist eine Revision der DIN EN ISO 15197:2003 [1]. Die minimal akzeptierte Genauigkeit für Messungen mittels BGMS wird darin wie folgt festgelegt: Bei Glukosekonzentrationen unter 5,55 mmol/l (< 100 mg/dl) dürfen die Glukosewerte um bis zu ± 0.83 mmol/l (± 15 mg/dl) im Vergleich zur Referenzmethode abweichen. Werte mit Glukosekonzentrationen ≥ 5.55 mmol/l ($= 100$ mg/dl) dürfen nicht mehr als 15% von der Referenzmethode abweichen. 95% der gemessenen Werte müssen diese Anforderungen erfüllen. Die vorliegende Studie hat gemäß §23b MPG die Systemgenauigkeit entsprechend der DIN EN ISO 15197:2013 für das System GlucoCheck XL überprüft. Das Blutzucker-Messsystem GlucoCheck XL besitzt bereits eine CE-Kennzeichnung und erfüllt die Anforderungen an die Richtlinie 98/79/EG.

2. Zielstellung

Ziel dieser Studie war es, unter Verwendung von Kapillarblut in definierten Glukosekonzentrationsbereichen die Systemgenauigkeit des GlucoCheck XL entsprechend der DIN EN ISO 15197: 2013 zu überprüfen. Referenzmessungen sollten mit dem YSI 2300 STAT PLUS ausgeführt werden.

3. Studiendesign

Kapillarblut, entnommen aus dem Ohrläppchen (vorherige Hautdesinfektion mittels Softasept N und Punktion mittels Lanzette) von Probanden, wurde zur Bestimmung der Glukosekonzentration mittels Test- (GlucoCheck XL) und Referenzmethode (YSI 2200) entnommen.

Das Ethikvotum zur Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Greifswald am 5.12. 2013 erteilt.

3.1 Probanden

Die Studienprobanden mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Es musste sich um männliche oder weibliche Personen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes oder gesunde Personen handeln.
- Die schriftliche Einwilligungserklärung musste vorliegen.
- Die Personen mussten ein Mindestalter von 18 Jahren haben.
- Die Personen mussten rechtsfähig und in der Lage sein, Bedeutung, Natur und mögliche Folgen zu verstehen.
- Die Probanden erhielten eine geringe Aufwandsentschädigung von 10,-€

Als Ausschlusskriterien galten:

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- akute oder chronische Erkrankungen, aus denen durch die Studie ein Risiko resultieren könnte
- eine aktuelle Konstitution die es nicht erlaubte, an der Studie teilzunehmen.

3.2. Studiendauer für die Probanden

Der für die Blutentnahme an einem Patienten notwendige Zeitraum betrug 5 bis 10 Minuten.

3.3. Screening

Um potentielle Probanden für die Studie zu gewinnen, wurden Interessenten zunächst über Ziel, Prozedur, Risiken und Dauer der Studie informiert. Nach Bereitschaftserklärung wurde eine schriftliche Einwilligung erbeten. Am Tag der Blutentnahme wurde eine aktuelle gute körperliche Verfassung vorausgesetzt.

3.4. Risiken der Versuchsdurchführung/Abbruchkriterien

Durch Realisierung der Blutentnahmen durch qualifiziertes Personal, die Einhaltung der hygienischen Anforderungen, die Verwendung von Einwegmaterial und stetige Beobachtung der Probanden wurde das Risiko minimiert. Bei Unwohlsein seitens des Probanden wurde die Blutentnahme abgebrochen.

3.5. Geräte und Methoden

3.5.1. Das Testgerät

GlucoCheck XL Hersteller: aktivmed GmbH, Oldenburger Straße 17, 48429 Rheine

Technische Daten

Blutproben: Kapillarblut

Probengröße: 0.5 µl

Messbereich: 20 – 600 mg/dl (1,1 – 33.3 mmol/l)

Messdauer: 5 Sekunden

Arbeitstemperatur: 10 – 40°C

Relative Luftfeuchtigkeit: <85%

Hämatokrit: 20 – 60%

Messtechnologie: Glukose Dehydrogenase (GDH-FAD)

Kalibration: Plasma äquivalent

Kode: kein Kodieren

Für die Testungen wurden fünf Blutzuckermessgeräte des Typs GlucoCheck XL zur Verfügung gestellt, von denen drei während der Testungen eingesetzt wurden.

Seriennummer und Studien Code der GlucoCheck XL Geräte:

Seriennummer	Studien Code
4277113490000028	GC 1
4277113490000039	GC 2
4277113490000017	GC 3
4277112800000246	nicht verwendet
4277112800000257	nicht verwendet

Teststreifen

Insgesamt standen 500 Teststreifen von jeweils 3 Lots zur Verfügung und mindestens 200 Reagenzsysteme pro Lot aus mindestens 10 Packungen wurden verwendet. Für eine Probe wurden Reagenzsysteme aus einer Packung verwendet. Es wurden folgende Lots in die Testungen einbezogen:

Teststreifen		
Lot	Lot Nr.	Verfallsdatum
1	TD13J901-BOF	2015 / 07
2	TD13I901-BOF	2015 / 06
3	TD13H201-BOF	2015 / 05

Kontrollmessungen

Die Kontrollmessungen wurden unter Verwendung von zwei Kontrolllösungen durchgeführt, deren Charakteristika in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt sind:

Kontrolllösung	Lot Number	Verfallsdatum	Zielbereich (mg/dl)
high	BA13B001	2015 / 05	232 –314
medium	WA13H001	2015 / 08	109 –147

Die Messungen wurden entsprechend der Anweisungen vom Hersteller ausgeführt, d. h. an 3 Studientagen wurden vor Beginn der Testmessungen 2 bis 5 Kontrollmessungen in jedem Konzentrationsbereich und mit jeder Teststreifen Lot und jedem Testgerät durchgeführt (siehe Tabellen unter 6.4, 6.5. und 6.6).

Ein System war zur Messung geeignet, wenn die Kontrollmessungen innerhalb des vom Hersteller angegebenen Messbereiches lagen. Die Messergebnisse lagen bei den Kontrollmessungen im gewünschten Bereich, so dass auf Grund dieser Messungen kein Gerät ausgetauscht werden musste.

3.5.2. Das Referenzgerät

YSI 2300 STAT PLUS Hersteller: YSI Incorporated, Yellow Springs, Ohio, USA

Methode: Glucose Oxidase (GOD)

Probe: Lithium-Heparin-Plasma gewonnen aus Kapillarblut

Doppelbestimmung = Messung mit 2 Elektroden

Probengröße: 25 µl

Messbereich: bis 900 mg/dl (bis 50 mmol/l)

Messdauer: 65 sec

Arbeitstemperatur: 15 – 35°C

Relative Luftfeuchtigkeit: 10 – 90%

Kalibration: bei 180 mg/dl

Richtigkeit und Präzision

Die Prüfung von Richtigkeit und Präzision erfolgte durch Verwendung Bioanalytischer Standards (YSI Incorporated, Yellow Springs, OH, USA, Stat Profil Control 1, 2 und 3) sowie durch Messung von YSI Standards in den Konzentrationen 180 mg/dl und 900 mg/dl.

Zusätzliche Bioanalytische Standards (Glucose) wurden am Versuchstag vor, während und nach der Messreihe bestimmt und dokumentiert.

Wartung, Einstellung und Kontrollverfahren

Für alle in der Studie zu verwendenden Geräte wurden die Kontrollverfahren entsprechend der Angaben des Herstellers realisiert.

3.5.2. Bestimmung des Hämatokritwertes

Die Blutentnahme erfolgte direkt in heparinisierte Mikrohämatokrit-Kapillarröhrchen (Laboratory Glassware, Marienfeld, Deutschland), die verschlossen und im Anschluss zentrifugiert wurden. Das Ablesen des Hämatokritwertes erfolgte mittels Nomogram.

4. Durchführung der Studie entsprechend den Anforderungen nach DIN EN ISO 15197:2013

4.1. Proben

Insgesamt wurden 121 Kabillarblutproben entnommen, wobei nach Prüfung des Konzentrationsbereiches mittels YSI exakt 100 Probandenproben in die Auswertung einbezogen wurden.

Zum Erreichen der Konzentrationsbereiche < 80 mg/dl wurde die Glukosekonzentration durch Lagerung der Proben bei 37°C adjustiert (gelagert).

Zum Erreichen der höheren Konzentrationsbereiche wurde das Lithium-Heparin-Blut (300 µl) durch Zugabe von 40% -iger Glukoselösung (B. Braun, Melsungen, Deutschland) angereichert (gespiket).

Für die Messung von Originalproben (original) wurden pro Proband vor den Teststreifenmessungen jeweils 200 µl Blut aus dem Ohrläppchen in Lithium-Heparin beschichtete Mikrovetten® (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland) entnommen, dieses wurde sofort in 2 Aliquote aufgeteilt, und nach Zentrifugation zur Referenzmessung im YSI eingesetzt.

Entsprechend der Vorgaben nach DIN EN ISO 15197:2013 wurden Proben aus folgenden Konzentrationsbereichen berücksichtigt:

Anteil der Proben (%)	Glukosekonzentration (mg/dl)
5	<50
15	= 50 - <80
20	= 80 - <120
30	= 120 - <200,5
15	= 200,5 - <300,5
10	= 300,5 - < 400
5	= 400

Die Zuordnung zu den Konzentrationsbereichen erfolgte anhand der Ergebnisse der Referenzmessungen im YSI 2300 STAT PLUS.

4.2. Blutzucker-Messsysteme

Das medizinisch technische Personal wurde vor Beginn der Studie bezüglich des Handlings der Messsysteme entsprechend eingewiesen. Die Geräte wurden ordnungsgemäß gewartet. Jede Teststreifencharge wurde an zwei verschiedenen Geräten gemessen.

4.3. Umweltbedingungen

Während der Studie lagen Raumtemperaturen zwischen 21,2°C und 22,4°C und eine Luftfeuchtigkeit von 29% bis 34% vor. Damit wurden die für die Blutglukosemesssysteme vorgeschriebenen Bedingungen (siehe Charakteristika von Test- und Referenzgerät) eingehalten.

4.4. Zusätzliche Ausschlusskriterien

Die Glukosekonzentrationsbereiche wurden entsprechend der vorliegenden Tabelle (siehe unter 4.1.) abgedeckt und ungeeignete Proben (n=21) wurden ausgeschlossen.

Der Hämatokritwert der Proben musste zwischen 20 und 60 % liegen (Angaben im Benutzerhandbuch des Herstellers), was durchweg der Fall war.

Die Doppelbestimmung mittels Referenzmethode ergab in keinem Fall einen

Variationskoeffizienten = 5 %, so dass auf Grund dessen keine Proben ausgeschlossen werden mussten.

4.5. Bestimmung der Glukosekonzentration

Bei Verwendung nativer Proben wurde Kapillarblut direkt vom Ohrläppchen entnommen und mittels Blutzucker-Messsystem (BGM) gemessen.

Für die Messung mit der Referenzmethode wurde Blut am Ohrläppchen entnommen und in Lithium Heparin Mikrovetten[®] gesammelt (200 µl wurden in Aliquote à 100 µl aufgeteilt). Im Anschluss wurde von beiden Proben das Plasma separiert und im YSI gemessen.

Die Probennahme erfolgte in folgender Reihenfolge:

1. Entnahme von 200 µl Blut zur Separierung von Lithium Heparin Plasma (in 2 Proben à 100 µl) zur Messung mittels Referenzmethode.
2. Messungen mittels BGM:
 - GlucoCheck XL – GC 1 Lot 1
 - GlucoCheck XL – GC 2 Lot 1
 - GlucoCheck XL – GC 1 Lot 2
 - GlucoCheck XL – GC 2 Lot 2
 - GlucoCheck XL – GC 1 Lot 3
 - GlucoCheck XL – GC 2 Lot 3
3. Entnahme von Blut zur Bestimmung des Hämatokritwertes
4. Plasma Separation und Referenzmessung

Die für die Abdeckung der einzelnen Konzentrationsbereiche adjustierten Proben (gespiket oder gelagert) wurden in Übereinstimmung mit der DIN EN ISO 15197:2013 gehandelt. Die gespiketen Proben wurden für 90 Minuten bei Raumtemperatur mittels Rotationsmischer gemischt. Danach erfolgte die sofortige Messung mittels BGM und im Anschluss, nach Plasmaseparation, mittels Referenzmethode.

Zum Erreichen von Konzentrationen < 80 mg/dl wurden die Blutproben bei 37°C im Schüttelwasserbad für 1 – 3 Stunden inkubiert und im Anschluss wie die gespiketen Proben gemessen.

5. Datenanalyse / Ergebnisse

5.1. Zeitraum der Durchführung

Die Studie wurde im Zeitraum vom 10. Dezember bis 19. Dezember 2013 durchgeführt.

5.2. Studiendaten

Insgesamt wurden Werte von 100 Probandenproben, welche die Einschlusskriterien (siehe Tabelle unter 4.1) entsprechend der ISO Norm erfüllten, in die Auswertung einbezogen. 21 weitere Datensätze wurden ausgeschlossen, da nach Glukosemessung mit dem YSI die geforderten Konzentrationsbereiche bereits gefüllt waren.

Die kompletten Studiendaten sind im Tabellen-Anhang zu finden.

5.3. Analyse der Systemgenauigkeit entsprechend der DIN EN ISO 15197:2013 [1]

Die Datenanalyse erfolgte zur Prüfung der Systemgenauigkeit entsprechend der DIN EN ISO 15197:2013 [1]. Die Messwerte wurden mit den im YSI 2300 STAT PLUS gemessenen Referenzwerten verglichen. Es wurde für Konzentrationsbereiche <100 mg/dl die Abweichung der Testwerte vom YSI-Mittelwert in mg/dl errechnet und für den Bereich >100 mg/dl die prozentuale Abweichung vom YSI-Mittelwert.

Eine Bias Analyse wurde in Anlehnung an Bland and Altman [3] mittels Microsoft Excel durchgeführt und folgende Parameter berechnet:

Drift in %	Abweichung der YSI-Werte in %
YSI average	Mittelwerte der mit YSI gemessenen Werte in mg/dl
Dev. GC test lot zu YSI in mg/dl	durchschnittliche Abweichung der Messwerte zum YSI Wert in mg/dl
Dev. GC test lot zu YSI in %	durchschnittliche Abweichung der Messwerte zum YSI Wert in %
SD in mg/dl	Standardabweichung vom Mittelwert in mg/dl
CV	Variationskoeffizient (SD relativ zum Mittelwert)
MAD in mg/dl	mittlere absolute Differenz zum Referenzwert
MARD in %	mittlere absolute prozentuale Differenz zum Referenzwert

Errechnete Parameter im Ergebnis der Testmessungen mit n=200 Messungen pro Lot:

	Lot 1 TD13J901-BOF	Lot 2 TD13I901-BOF	Lot 3 TD13H201-BOF
MAD	12,59	11,88	11,21
SD	11,84	10,67	10,72
MARD	6,99	6,54	6,24
CV	4,45	3,95	4,12
BIAS	-5,43	-4,44	-4,00

Ergebnisse der kombinierten Systemgenauigkeit des GlucoCheck XL

	Lot 1 TD13J901-BOF	Lot 2 TD13I901-BOF	Lot 3 TD13H201-BOF
Anzahl der Messwerte, die die Qualitätskriterien (Abweichung <15 mg/dl oder <15%) <i>erfüllt</i> haben	192 von 200	198 von 200	194 von 200
Prozentualer Anteil der Messwerte, die die Qualitätskriterien nach DIN EN ISO 15197:2013 <i>erfüllt</i> haben	96%	99%	97%

Bei allen 3 Teststreifen-Lots wiesen mehr als 95% der Messwerte im Vergleich zur Referenzmethode Abweichungen < 15 % für den Konzentrationsbereich > 100 mg/dl (bzw. < 15 mg für den Konzentrationsbereich < 100 mg/dl) auf.

Es erfolgte eine Regressionsanalyse nach Passing and Bablok [4] und die Messwerte wurden im Error Grid Diagramm dargestellt.

Abbildung 1: Error Grid Analyse der Teststreifen Lot 1 (TD13J901-BOF), Messwerte des GlucoCheck XL vs. Messwerte des YSI 2300 Stat Plus

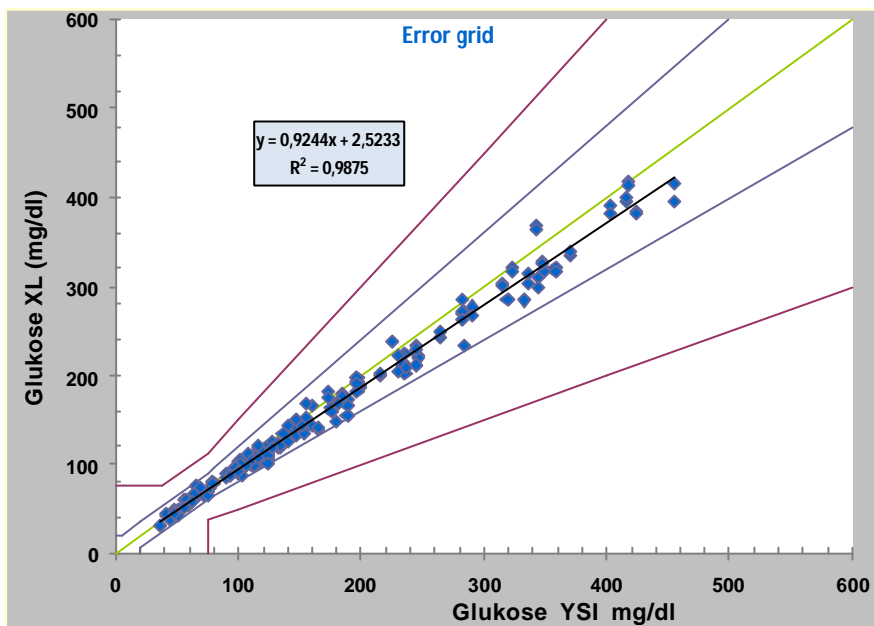


Abbildung 2: Error Grid Analyse der Teststreifen Lot2 (TD13I901-BOF), Messwerte des GlucoCheck XL vs. Messwerte des YSI 2300 Stat Plus

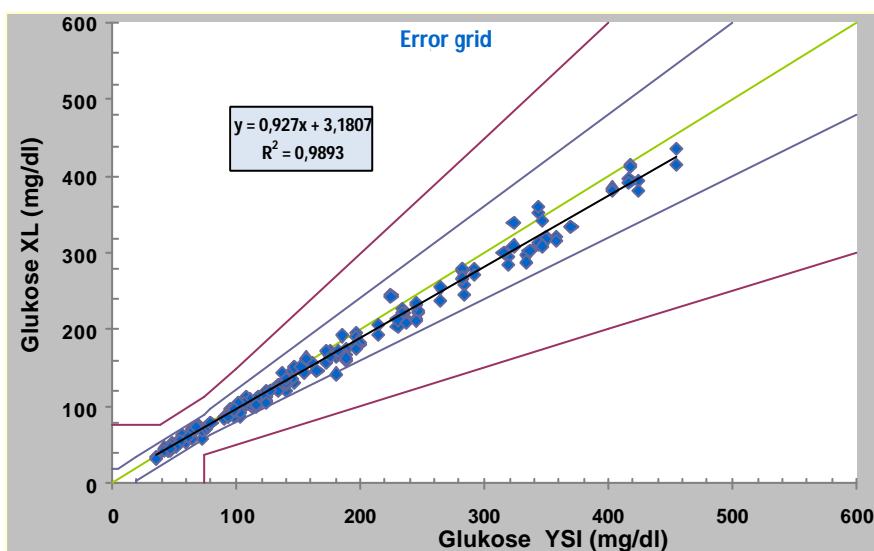
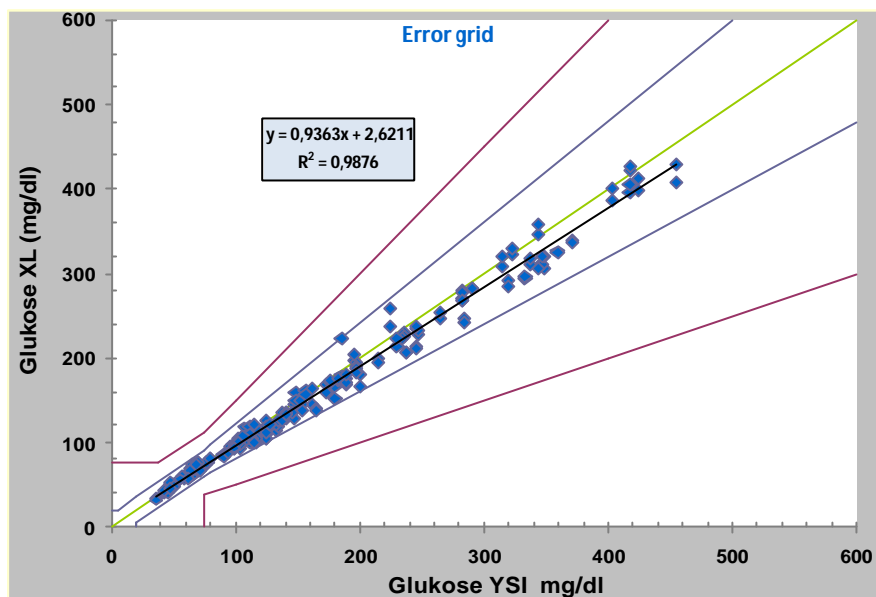


Abbildung 3: Error Grid Analyse der Teststreifen Lot3 (TD13H201-BOF),
Messwerte im GlucoCheck XL vs. Messwerte im YSI 2300 Stat Plus



Die Messwerte aller Teststreifen-Chargen lagen innerhalb der Bereiche A oder B des Parkes Error Grid.

Ergebnisse der Regressionsanalyse

n = 200	a ± se	CI a (95%)	b ± se	CI b (95%)	B
Lot 1	2,52 ± 1,51	-0,46 – 5,51	0,924 ± 0,007	0,910 – 0,94	0,988
Lot 2	3,18 ± 1,40	0,41 – 5,93	0,927 ± 0,007	0,914 – 0,940	0,989
Lot 3	2,62 ± 1,52	-0,39 – 5,61	0,936 ± 0,007	0,922 – 0,951	0,987

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die Erfüllung der Kriterien für die Systemgenauigkeit entsprechend der Norm DIN EN ISO 15197:2013 wurde für das Blutglukose-Messsystem GlucoCheck XL unter Verwendung von 3 Teststreifen-Chargen belegt.


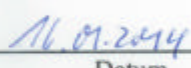
- 100 % aller Messwerte lagen innerhalb der Zonen A und B des Consensus Error Grid [5].
- Die Kriterien der DIN EN ISO 15197:2013 wurden durch die in dieser Studie akquirierten Daten vom GlucoCheck XL voll erfüllt.

Referenzen

1. Testsysteme für die In-vitro-Diagnostik – Anforderungen an Blutzuckermesssysteme zur Eigenanwendung beim Diabetes mellitus (DIN EN ISO 15197:2003)
2. Testsysteme für die In-vitro-Diagnostik - Anforderungen an Blutzuckermesssysteme zur Eigenanwendung bei Diabetes mellitus (DIN EN ISO 15197:2013).
3. Bland J.M. and Altman D.G. : Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986, 307-310.
4. Passing H. and Bablok W.:A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. J Clin Chem Clin Biochem Vol. 21, 1983: 709-720.
5. Parkes J.L., Slatin S.L., Pardo S., Ginsberg B.H. : A New Consensus Error Grid to Evaluate the Clinical Significance of Inaccuracies in the Measurement of Blood Glucose. Diabetes Care 2000. 23:1143–1148.

Unterschriften

Der Unterzeichnende hat das Format und den Inhalt dieses Berichtes geprüft.

Dr. Eckhard Salzsieder
Studienleiter und Institutsdirektor
Institut für Diabetes „Gerhardt Katsch“ Karlsburg
Greifswalder Str. 11 E
17495 Karlsburg

Datum