

**Bericht zur umfassenden
Bewertung der
Blutzuckermessgeräte
BGStar® und iBGStar®
von SANOFI**



**BG★STAR®
UND
iBG★STAR®**
INNOVATION DURCH INSPIRATION



Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Inhalt.....	Seite
1	Einleitung.....	4
2	Elektrochemische Glukosemessung.....	5
3	Aufbau und Funktion der BGStar® Teststreifen	10
4	Klinische Studien.....	11
5	Zusammenfassung	21
6	Literaturverzeichnis	21



1 Einleitung

Die Blutzuckermessung ist fester Bestandteil der Diabetesbehandlung.¹ Die Kontrolle des Blutzuckerspiegels kann jedoch mit Fehlern behaftet sein. Die Fehlerquellen bei der Blutzuckermessung sind hinreichend bekannt. Wichtig ist, den Einfluss bekannter Fehlerursachen, wie z. B. Hämatokritwert, Temperatur und eine Vielzahl von physikalischen Faktoren, zu minimieren. Je mehr diese Fehler auf ein Mindestmaß begrenzt werden können, desto zuverlässiger ist das Messergebnis und desto einfacher ist das Verfahren sowohl für den Patienten als auch für Arzt und diabetisches Fachpersonal. Um den Einfluss dieser Faktoren, die potentiell zu Messungenauigkeiten führen, reduzieren zu können, bedienen sich die BGStar® und iBGStar® Blutzuckermessgeräte moderner Technologie. So können Temperaturunterschiede, Unterschiede zwischen Teststreifen aber auch Hämatokritwerten – kritische Einflussfaktoren, die viele Blutzuckermessgeräte beeinträchtigen – reduziert werden.

Unterschiedliche Messzeiten, je nach Temperatur und Hämatokritwerten, und individuell auf die Blutprobe abgestimmte Eingangssignale sind Teil der dynamischen elektrochemischen Prozesse, die der Schlüssel für die genauen, zuverlässigen Messergebnisse von BGStar® und iBGStar® sind. BGStar® und iBGStar® führen bei jeder einzelnen Messung zahlreiche interne Qualitätstestungen durch. Außerdem sind spezielle Korrekturfaktoren in die Messalgorithmen integriert, um im Temperaturbereich 10–40°C, bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von bis zu 90% und einem Hämatokritbereich von 20–60% genaue, zuverlässige Messergebnisse erzielen zu können.

Neben der hohen Messgenauigkeit weisen die Blutzuckermessgeräte weitere Merkmale auf, die Menschen mit Diabetes den Mess-Alltag erleichtern. Diese Eigenschaften und Sicherheitseinrichtungen sind für den Erhalt von verlässlichen Blutzuckerdaten von großer Bedeutung:

- **Kein Codieren erforderlich**

Das falsche Codieren eines Blutzuckermessgerätes ist einer der häufigsten Anwenderfehler bei der Blutzuckermessung durch Patienten. Eine Studie von Raine et al.² zeigte, dass fehlerhafte Codierungen durch den Patienten zu durchschnittlichen Messabweichungen von -37% und +28% führen. Im Schnitt wurde jedes 5. Mal falsch codiert.

Die BGStar® und iBGStar® Messgeräte müssen vom Patienten nicht länger auf die Teststreifen codiert werden. Stattdessen werden die BGStar® Teststreifen einfach eingesetzt und die Messung beginnt. Mit den „codierfreien“ Teststreifen wird das Problem der falschen Codierung eliminiert.

- **Automatische Erkennung der Kontrolllösung**

Das Messsignal der Kontrolllösung unterscheidet sich von dem von Blut. Dieser Unterschied lässt sich mit der Dynamischen Elektrochemie von BGStar® und iBGStar® erfassen, so dass bei Verwendung der Kontrolllösung der Wert automatisch als Kontrolle angezeigt und dokumentiert wird.

Auf diese Weise werden Kontrolllösungswerte nicht aus Versehen mit Blutzuckerwerten verwechselt und in die Statistiken mit einberechnet.

Tabelle 1. Spezifikationen der BGStar® und iBGStar® Blutzuckermessgeräte.

Spezifikationen der BGStar® und iBGStar® Blutzuckermessgeräte	
Messprinzip	Glukoseoxidase mit Dynamischer Elektrochemie
Messbereich	20–600 mg/dl, bzw. 1,1–33,3 mmol/l
Messdauer	durchschnittlich 6 s (je nach Probe)
Betriebstemperatur	10–40 °C
Codierung der Teststreifen	kein Codieren erforderlich
Benötigte Blutmenge	0,5 Mikroliter
Hämatokrit	20–60 %
Maximale Höhe	3048 Meter
Blutprobe	Kapillarblut von Fingerspitze, Handfläche oder Unterarm
Kalibrierung	plasma-äquivalent

2 Elektrochemische Glukosemessung Glukoseoxidasechemie

Glukose kann sich an zahlreiche Enzyme binden und mit ihnen reagieren. Eines der spezifischsten Enzyme für eine Glukosereaktion ist die Glukoseoxidase. Wenn Glukoseoxidase mit Glukose reagiert, bildet sich das Abbauprodukt Gluconolacton. Im Rahmen der „Oxidation“ von Glukose werden u. a. Elektronen freigesetzt, die einen Cofaktor des Enzyms, das Flavinadenindinukleotid (FAD), reduzieren. Wenn diese Reaktion auf dem BGStar® Blutzucker-Teststreifen abläuft, überträgt FAD die Elektronen auf das „Vermittlermolekül“ Rutheniumhexamin: $\text{Ru}(\text{NH}_3)_6^{2+/3+}$.

Nach dem Abgeben der Elektronen kann FAD an weiteren Glukosemolekülreaktionen teilnehmen. Die oxidierte Form von Rutheniumhexamin ($\text{Ru}(\text{NH}_3)_6^{3+}$) wird zu $\text{Ru}(\text{NH}_3)_6^{2+}$ reduziert, wobei Elektronen an die Elektrode des Biosensors abgegeben werden, der zum Messen der Reaktion verwendet wird. Durch den Elektronenfluss in der Elektrode wird ein Strom erzeugt, der vom elektronischen Schaltkreis des Messgeräts gemessen wird. Die Höhe des erzeugten Stroms ist in der Regel proportional zu dem Glukosegehalt in der Probe, sofern bestimmte andere Faktoren als konstant betrachtet werden. Der Reaktionsmechanismus ist nachstehend in Abb. 1. dargestellt.

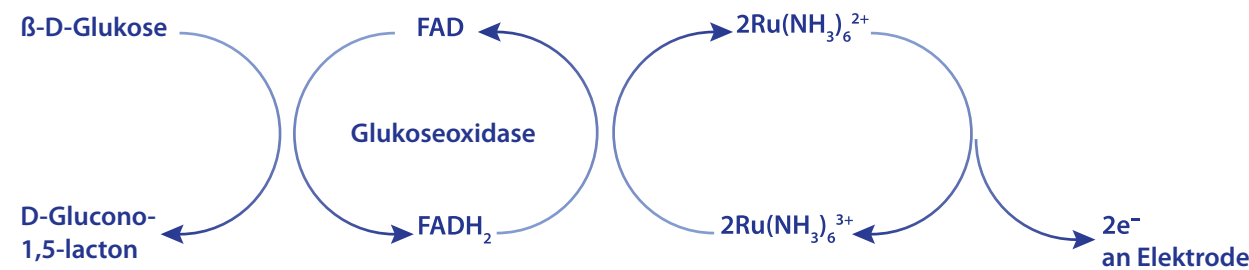


Abb. 1. Glukoseoxidasereaktion.

Bei Verwendung des Enzyms Glukoseoxidase (GOD) erfolgt die chemische Reaktion unter Verbrauch von Sauerstoff. Damit ist eine potenzielle Interferenz bei stark schwankenden oder ungewöhnlich hohen bzw. niedrigen Sauerstoffkonzentrationen im Blut möglich.

Eine klinisch relevante Sauerstoffunterversorgung könnte z. B. bei Patienten mit Bronchialspasma, COPD oder Lungenfibrose vorliegen. Mit einem erhöhten Sauerstoffdruck ist dagegen bei Patienten unter Lungenbeatmung oder Oxygentherapie sowie bei Neugeborenen zu rechnen.

Elektrochemie

Die Elektrochemie zeichnet sich im Vergleich zu älteren photometrischen bzw. optischen Systemen durch die Möglichkeit aus, die chemischen Reaktionen, die beim Aufbringen von Blut auf einen Teststreifen auftreten, aktiv zu steuern. Elektrochemische Systeme erfordern das Anlegen einer Spannung an die Elektroden, um die Reaktion zu starten bzw. weiterlaufen zu lassen. Anders ausgedrückt speist das Messgerät das Stimulierungssignal zur Einleitung eines elektrochemischen Reaktionsprozesses ein. Das elektrochemische Eingangssignal zur Einleitung des Messverfahrens generiert ein Ausgangssignal, das gemessen wird. Der erzeugte Strom ist in der Regel proportional zu der Elektrodenfläche, der Glukosekonzentration und der Diffusionsrate von Glukose in der Testkammer. Mit modernen Herstellungsverfahren ist es möglich, die Elektrodenfläche auf jedem Streifen annähernd gleich groß zu halten.

Die Diffusion von Glukose in der Testkammer ändert sich jedoch z.B. wesentlich in Abhängigkeit vom Hämatokritwert. Außerdem kann die Größe der Testkammer unterschiedlich ausfallen, was das Ausgangssignal ebenfalls beeinflusst. Die meisten elektrochemisch arbeitenden Messgeräte stellen über einen bestimmten Zeitraum eine feste Eingangsgröße (Spannung) bereit, d.h. sie sind statisch, also bezüglich Messzeit als auch Eingangssignal unveränderlich. Der von der Probe erzeugte Strom, dessen Proportionalität zum Glukosegehalt in der Probe vorausgesetzt wird, wird nach dem vorbestimmten Zeitraum gemessen. Ein unveränderliches Eingangssignal und eine fest vorgegebene Messzeit lassen jedoch nicht die Erfassung von unterschiedlichen Diffusionsraten der Probe zu, die sich z. B. in Abhängigkeit von Hämatokritwerten und Temperatur verändern.

Dynamische Elektrochemie

Die weiterentwickelte Anwendung der Elektrochemie, die auch als Dynamische Elektrochemie bekannt ist, bietet bei der Erfassung von vielen Faktoren, die das Glukosesignal beeinflussen, weiterführende Möglichkeiten für die Blutzuckermessung. Anders ausgedrückt greift BGStar®/ iBGStar® aktiv und dynamisch in die folgenden beiden Dimensionen der Blutzuckermessung ein:

1. Dauer der Messung
2. Form des eingespeisten Stimulierungssignals

Aufgrund der intelligenten Steuerung beider Dimensionen können mit dem Messgerät im Laufe der chemischen Reaktion mehr Informationen erfasst werden, siehe Abb. 2. Während der einleitenden Stimulierung werden mehrere Messungen durchgeführt, um den generellen Verlauf der Reaktion zu bestimmen. Ein hoher Hämatokritwert

verlangsamt beispielsweise einen Reaktionsablauf, da die Diffusionsrate von Glukose gesenkt wird, was wiederum die Geschwindigkeit des Aufeinandertreffens von Glukose und Enzym und damit deren Reaktion beeinflusst. Weiterhin ist bei einer hohen Glukosekonzentration ein längerer Zeitraum erforderlich, da mehr Glukose mit dem Enzym reagieren muss. Kalte Temperaturen verlangsamen die Diffusionsrate und Reaktionskinetik, was sich auf den für die Reaktion erforderlichen Zeitraum auswirkt. Das Ausgangssignal der Reaktion wird im Messgerät mit Hilfe von komplexen Algorithmen in Echtzeit analysiert und interpretiert und das eingespeiste Stimulierungssignal entsprechend angepasst, um die verschiedenen Faktoren zu reduzieren. Die Dauer der gesamten Messung wird entsprechend der individuellen Beschaffenheit von Teststreifen und Blutprobe angepasst.

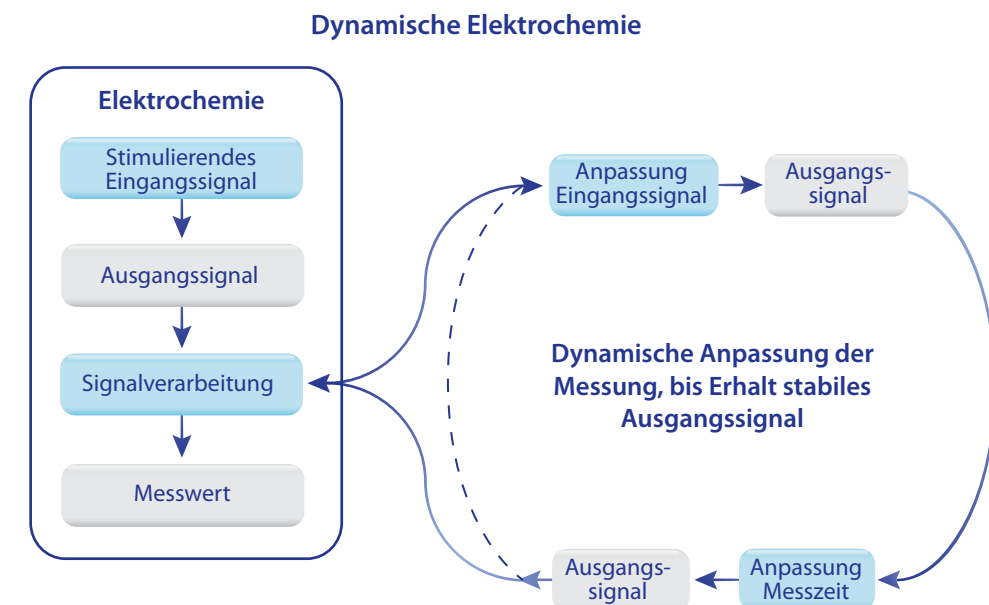


Abb. 2. Schematische Darstellung des Messablaufs bei der Dynamischen Elektrochemie von BGStar® und iBGStar®.



Abb. 3 vergleicht die Statische mit der Dynamischen Elektrochemie. Gemäß den Grundsätzen der Elektrochemie werden bei der Dynamischen Elektrochemie mehrere Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt und so eine umfangreichere Signalkennung erfasst, die im Messgerät analysiert wird. Darauf angepasste Korrekturfaktoren können die Genauigkeit der Messung verbessern.

Mit der Statischen Elektrochemie lassen sich die individuellen Unterschiede von Teststreifen oder Blutprobe oft nicht bereinigen. Außerdem können die Ergebnisse verzerrt werden, da keine aktive Rückmeldung generiert wird, mit der die Reaktion gesteuert werden kann.

Bei der Dynamischen Elektrochemie werden mehrere Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt und das eingespeiste Stimulierungssignal wird entsprechend des Fortschreitens der chemischen Reaktion angepasst. Diese dynamische Anpassung führt zu einem sehr viel aussagefähigeren Ausgangssignal, das die Grundlage für eine „Kennung“ bildet, die von den Algorithmen des Messgeräts analysiert wird, um Korrekturfaktoren zur Reduzierung der durch Störfaktoren verursachten Verzerrungen zu generieren.

Das Messgerät reagiert dabei so ähnlich wie ein Auto auf die Algorithmen eines Tempomats, die die Eingangsleistung des Motors immer wieder neu justieren, um die Geschwindigkeit auf ebener Fahrbahn, bergauf und bergab gleich zu halten.

Aufgrund mehrerer Messpunkte können mit der Dynamischen Elektrochemie viele Parameter erfasst und deren Einflüsse reduziert werden. Dies führt zu genaueren Glukosewerten. Außerdem kann die Technologie der Dynamischen Elektrochemie verschiedenste Anomalitäten erfassen und darauf reagieren:

- **Temperatureinwirkungen**

Da die Temperatur der Probe die Diffusion beeinflussen kann, wird in einer zweiten Messphase dieser Einfluss analysiert und berücksichtigt.

- **Zustand des Teststreifens**

Teststreifen können aus den verschiedensten Gründen unbrauchbar werden. Hierzu gehören: falsche Aufbewahrung, z. B. heiße, feuchte Bedingungen, Abbau des Enzyms, falscher Umgang mit dem Teststreifen, z. B. übermäßiges Biegen oder Fett- oder Cremereste auf dem Teststreifen. Mit Hilfe der Dynamischen Elektrochemie können viele dieser Zustände erfasst und anschließend eine Fehlermeldung erzeugt werden, anstatt mit der Messung fortzufahren. Mit Verfahren der statischen Elektrochemie ist dies nur bedingt möglich.

- **Einfluss des Hämatokritwertes**

Der Hämatokrit, also der Anteil der roten Blutkörperchen, beeinflusst die Geschwindigkeit der Diffusion von Glukose zum Reaktionsort. Diese Diffusionsvariationen werden mit Hilfe der dynamischen Signalanalyse eindeutig ermittelt und ein passender Korrekturfaktor eingesetzt, um den Einfluss von Hämatokritunterschieden zu minimieren.

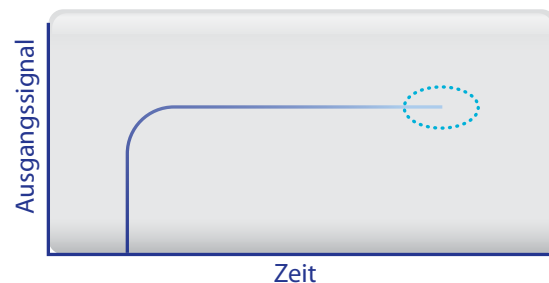
- **Ausreichendes Probevolumen**

Kapillarblut wird von der Fingerspitze, der Handfläche oder dem Unterarm entnommen und mit der Spitze des Teststreifens in Berührung gebracht. Das Blut fließt in die Testkammer des Streifens, wobei der Anwender am Kontrollfenster unterhalb des Streifenendes sehen kann, ob eine ausreichende Menge Blut aufgenommen wurde. Wenn sich das Kontrollfenster rot verfärbt, ist das Probevolumen ausreichend. Die erforderliche Blutmenge beim BGStar® / iBGStar® ist besonders gering (0,5 µl, das entspricht in etwa einer halben Stecknadelkopfgroße).

- **Andere Anomalitäten bei der Verwendung von Teststreifen**

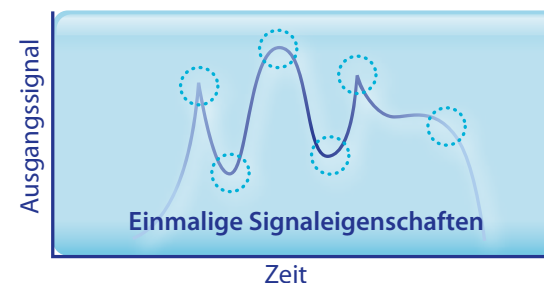
Hierzu gehören nasse, d. h. bereits verwendete Teststreifen, das Entfernen von Teststreifen aus dem Messgerät vor Abschluss der Messung oder das zusätzliche Aufbringen von Blut auf Teststreifen nach Beginn einer Messung. Alle diese anomalen Situationen führen zu Veränderungen der Muster der Dynamischen Elektrochemie. Das Messgerät zeigt eine Fehlermeldung an, anstatt mit der Messung fortzufahren.

Ausgangssignal in Abhängigkeit von der Zeit



Statische Elektrochemie

Ausgangssignal in Abhängigkeit von der Zeit



Dynamische Elektrochemie

Abb. 3. Grundsätze der Elektrochemie: Statische Elektrochemie und Dynamische Elektrochemie. ³

3 Aufbau und Funktion der BGStar® Teststreifen

Sowohl das BGStar® als auch das iBGStar® Blutzuckermessgerät verwendet BGStar® Teststreifen. Der Teststreifen ist so konzipiert, dass der Umgang und das Aufbringen der Blutprobe von der Fingerspitze, der Handfläche oder dem Unterarm problemlos möglich sind. Auch der Aufbau der BGStar®

Teststreifen ist besonders: Die Elektroden liegen sich oben und unten am Teststreifen gegenüber, im Gegensatz zur koplanaren (nebeneinander liegenden) Anordnung der meisten anderen für die Blutzuckermessung verwendeten Teststreifen.



Abb. 4. Aufbau des BGStar® Teststreifens.

Der Aufbau eines BGStar® Teststreifens beginnt unten (Nr. 9 in Abb. 4) mit einer Schicht aus weißem Kunststoff. Daran schließt sich eine Schicht aus leitfähigem Kohlenstoff an, wobei die Position der Elektrode durch das Siebdruckverfahren präzise eingehalten wird. Auf die Elektrode wird eine nicht leitende Isolierschicht mittels Siebdruck aufgebracht. Die nächste Schicht enthält das Glukoseoxidasereagenz, das von einem Doppelklebeband bedeckt wird. Die letzten Schichten bilden die obere Elektrode, so dass eine Geometrie mit gegenüberliegenden, das Reagenz umschließenden Elektroden gebildet wird. Wenn der Teststreifen in das Messgerät eingesetzt wird, wartet das Gerät auf das Aufbringen der Probe. Die Probe wird dadurch aufgebracht, dass das Ende des Teststreifens mit

einem Blutropfen in Berührung gebracht wird. Umgehend wird ein Signal gesendet und das Messgerät beginnt mit der Auswertung. Reicht die Menge an Blut aus, um das Ende des Kanals zu erreichen, wird ein genauer Messwert erhalten. Da der Anwender nicht in das Innere des Kanals blicken kann, wird in der Bedienungsanleitung empfohlen, dass die Person, die die Messung durchführt, das Kontrollfenster oberhalb des Streifens kontrolliert, um sich zu vergewissern, dass die Testkammer vollständig mit Blut gefüllt ist. Die Tatsache, dass die chemischen Abläufe innerhalb der Testkammer vom Messgerät sowohl stimuliert als auch analysiert werden, bedeutet, dass der Teststreifen mit einem einfachen Design ohne Mehrfachelektroden auskommt.

4 Klinische Studien Allgemeine Standards zur Messgenauigkeit

Die Genauigkeit von Blutzuckermessgeräten ist umfassend diskutiert, zu ihrer Bestimmung wurden Normen entwickelt, die sich immer mehr einander annähern. Die Internationale Organisation für Normung (International Organization for Standardization, ISO) schreibt in der ISO Norm 15197 von 2003 vor, dass bei einem Blutzuckermessgerät, um die Anforderungen an die Genauigkeit zu erfüllen, 95 % aller Messwerte ≥ 75 mg/dl im Bereich von $\pm 20\%$ des Referenzwertes und bei Messwerten < 75 mg/dl diese im Bereich von ± 15 mg/dl des Referenzwertes liegen müssen.⁴

Zusätzlich zu den Genauigkeitsanforderungen der ISO, haben verschiedene Autoren die klinische Bedeutung von Fehlern bei der Blutzuckermessung untersucht, um die mit diesen Fehlern verbundenen Risiken für Diabetiker besser beurteilen zu können. Die erste Gruppe, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigte, waren die Wissenschaftler um Clarke⁵ im Jahre 1987. Die Clarke Error Grid Analyse (EGA, Fehlerrasteranalyse) wird zusammen mit dem Parkes Konsens Error Grid zur Darstellung der klinischen Relevanz von Messgenauigkeit verwendet. Die Clarke Error Grid Analyse ist nachstehend in Abb. 5 dargestellt.

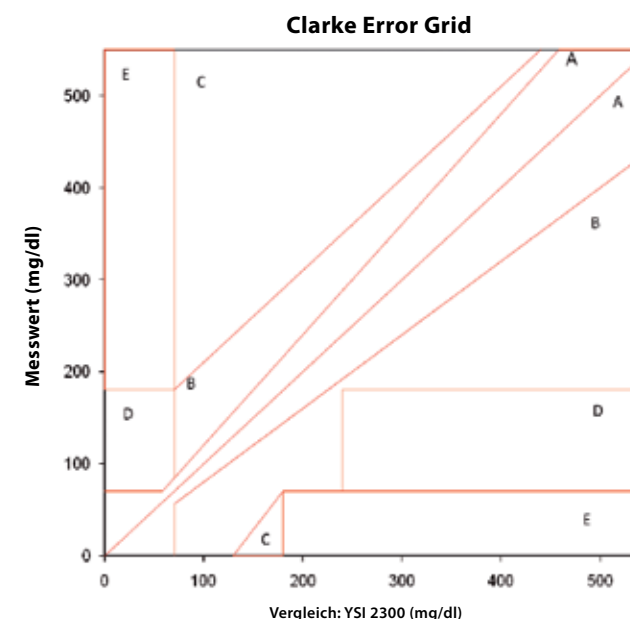


Abb. 5. Die Clarke Error Grid Analyse (EGA).⁵

Mit dem Clarke Error Grid wird ein Streudiagramm mit Werten eines Referenzblutzuckermesssystems und eines zu beurteilenden Blutzuckermessgerätes in fünf Regionen oder Zonen unterteilt:⁵

- **Zone A:** Werte mit einer Abweichung von bis zu 20 % zum Referenzverfahren⁵ und damit klinisch genau.
- **Zone B:** Werte außerhalb des 20%-Bereichs, die aber noch nicht zu einer Fehlbehandlung führen.
- **Zone C:** Werte, die zu einer Überkorrektur eines akzeptablen Blutzuckerspiegels führen würden.
- **Zone D:** Werte, die zu einem „gefährlichen Übersehen und fehlender Behandlung“ führen würden.
- **Zone E:** Werte, die zu einer „falschen Behandlung“ führen würden.



iBGStar®: Messgenauigkeitsstudie⁶

Die Systemgenauigkeit des iBGStar® Blutzuckermessgeräts wurde mittels Analyse von frischen Kapillarvollblutproben analysiert, die an der Fingerspitze von mindestens 100 Personen über einen Zeitraum von zehn Tagen an einem einzigen Testzentrum genommen wurden. Die Glukosekonzentrationen, die mit dem iBGStar® Blutzuckermessgerät zweimal gemessen wurden, wurden mit den Werten der Plasmaglukosekonzentration verglichen, die mit Hilfe des YSI 2300 STAT Plus Glucose Analyzers (Referenzverfahren) mit Plasma derselben Blutproben ermittelt wurden. Es wurde eine einzige Charge Teststreifen verwendet. Das iBGStar® Blutzuckermessgerät kann als Stand-alone-Messgerät zum Erhalt von Blutzuckermesswerten verwendet werden, aber auch an ein Apple-Gerät mit iOS 3.0 oder höher, wie iPhone oder iPod touch, auf dem die iBGStar® Diabetes-Manager-App installiert ist, angeschlossen werden. Die hier vorgelegten Daten zur Systemgenauigkeit

des iBGStar® Blutzuckermessgeräts beziehen sich auf dessen Verwendung als Stand-alone-Gerät.

Der Bereich der Referenzglukosekonzentrationen, die im Rahmen der Studie erhalten wurde, lag zwischen 34,8 und 508,7 mg / dl, der Hämatokritbereich zwischen 31,9 % und 51,9 %.

Die mit dem iBGStar® Blutzuckermessgerät erhaltenden Glukosekonzentrationen wurden gegen die Glukose Referenzwerte des YSI 2300 STAT Plus Glucose Analyzers aufgetragen und eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Die Parameter der linearen Regression, einschließlich der Anzahl Datenpunkte, der Steigung mit 95-%-Konfidenzintervall (95-%-KI), des Schnittpunkts mit der Y-Achse mit 95-%-Konfidenzintervall, der Standardfehler der Schätzung ($S_{y,x}$) und des Korrelationskoeffizienten (r) sind in Tabelle 2 für alle Proben zusammengefasst.

Tabelle 2. Zusammenfassung der Parameter der linearen Regression für iBGStar® und YSI.⁶

Vergleich	n	Steigung (95-%-KI)	Y-Schnittpkt. (95-%-KI)	$S_{y,x}$	r
iBGStar®-Glukose und YSI-Plasmaglukose	200	1.022 (± 0.016)	-4.370 (± 3.329)	12.65	0.994

Die grafische Darstellung der iBGStar® Glukosekonzentrationen im Vergleich zu den mit Hilfe des YSI 2300 STAT Plus ermittelten Bezugswerten für Plasmaglukose ist in Abb. 6 (siehe nächste Seite)

in Form eines Clarke Error Grids dargestellt. Alle Messwerte lagen in Zone A, und sind damit, per Definition des Clarke Error Grids, klinisch genau.

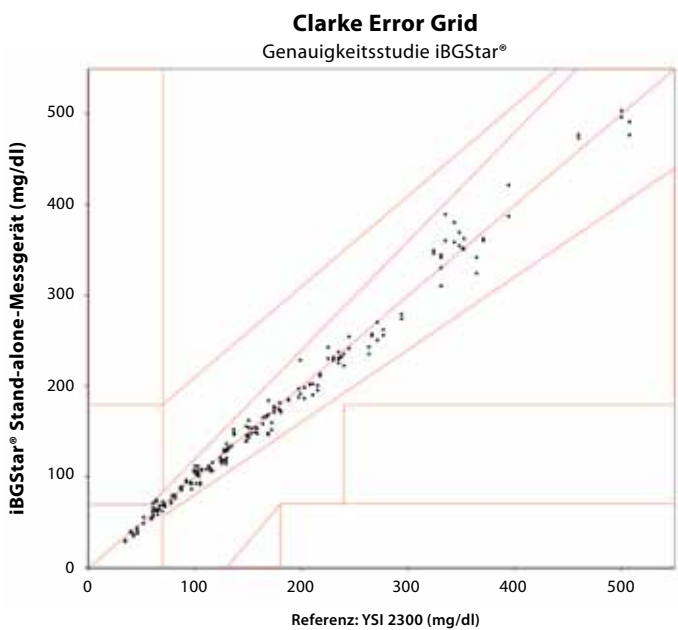


Abb. 6. Grafische Darstellung der iBGStar® Glukosekonzentrationen im Vergleich zu den mit Hilfe des YSI 2300 STAT Plus ermittelten Bezugswerten für Plasmaglukose.⁶

Die Messwerte wurden mit den entsprechenden YSI-Bezugswerten verglichen. Die Anzahl und der prozentuale Anteil von Messergebnissen in den Bereichen ±15 mg / dl, ±10 mg / dl und ± 5 mg / dl der entsprechenden YSI-Bezugswerte bei Glukosekonzentrationen <75 mg / dl und in den Bereichen

± 20 %, ±15 %, ±10 % und ± 5 % der entsprechenden YSI-Bezugswerte bei Glukosekonzentrationen ≥75 mg / dl wurden ermittelt und die Ergebnisse gemäß den Anforderungen an die Systemgenauigkeit in Übereinstimmung mit ISO 15197 in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3. Genauigkeit des iBGStar® Blutzuckermessgeräts gemäß ISO-Tabellenformat.

Referenzkonzentrationen <75 mg / dl			
Innerhalb von ±15 mg / dl		Innerhalb von ±10 mg / dl	
100 % (34/34)		94 % (32 / 34)	
Referenzkonzentrationen ≥75 mg / dl			
Innerhalb von ± 20 %		Innerhalb von ± 15 %	
100 % (166/ 166)		99 % (164 / 166)	

Innerhalb von ± 10 %		Innerhalb von ± 5 %	
91 % (151 / 166)		64 % (106 / 166)	

Die Ergebnisse der Systemgenauigkeit für Glukosemesswerte, die mit dem iBGStar® Blutzuckermessgerät erhalten wurden, ergaben, dass bei Referenzkonzentrationen von ≥75 mg/dl 99 % der

Messwerte im Bereich von +/- 15 % des Referenzwertes lagen und damit genauer waren, als von der Norm verlangt.



BGStar®: Kumulierte Daten von 59 Chargen BGStar® Teststreifen⁷

Da Patienten die Geräte über einen längeren Zeitraum und damit mit verschiedenen Chargen Teststreifen verwenden werden, ist es wichtig, die Leistung der Messgeräte mit mehreren Chargen und an mehreren Tagen zu testen, um so die tatsächlichen Anwendungsbedingungen bei der täglichen Diabetes-Behandlung genauer simulieren zu können. Zur Beurteilung der Leistung in einem größeren Zusammenhang wurden Daten

aus 13 klinischen Studien zusammengefasst. Insgesamt wurden 59 Chargen Teststreifen verwendet und 6337 Einzelmesswerte erhalten und analysiert. Am bemerkenswertesten ist, dass bei Referenzkonzentrationen von ≥ 75 mg/dl 99 % der Messwerte nicht nur im von der Norm geforderten Bereich von ± 20 % sondern im Bereich von ± 15 % des Referenzwertes lagen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Genauigkeit mehrerer Chargen BGStar® Teststreifen gemäß ISO-Tabellenformat.⁷

Referenzkonzentrationen <75 mg/dl			
Innerhalb von± 15 mg / dL		Innerhalb von ± 10 mg/dL	Innerhalb von ±5 mg / dL
97 % (113 / 117)		89 % (104 / 117)	65 % (76 / 117)
Referenzkonzentrationen ≥75 mg / dl			
Innerhalb von ± 20 %	Innerhalb von ± 15 %	Innerhalb von ± 10 %	Innerhalb von ± 5 %
99,9% (6208/6220)	99 % (6148 / 6220)	89 % (5560 / 6220)	59 % (3650 / 6220)

In Abb. 7 sind die Daten in Form eines Clarke Error Grids dargestellt.

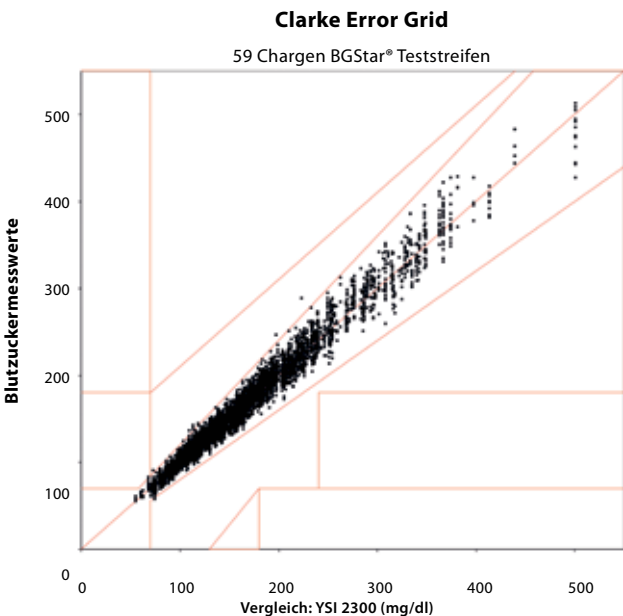


Abb. 7
Grafische Darstellung der Glukosekonzentration mit 59 Chargen BGStar® Teststreifen (n = 6337) im Vergleich zu Plasma Glukosekonzentrationen mit YSI 2300 STAT Plus (Clarke Error Grid).⁷

Polaris-Studie: Messgenauigkeitsstudie BGStar® und iBGStar®

Die Polaris-Studie des unabhängigen Instituts ikfe in Mainz bestätigte die hohe Messgenauigkeit von BGStar® und iBGStar®. Die Studie untersuchte die klinische Genauigkeit von BGStar® und iBGStar® im Vergleich zu vier weiteren kommerziell erhältlichen Blutzuckermessgeräten⁸. Gemäß ISO 15197 wurden für die Untersuchung spontane Blutzuckerwerte verwendet bzw. Blutzuckerwerte < 50 mg/dL und > 400 mg/dL wurden mittels Insulin- oder Glukoseinfusion auf einen Zielwert eingestellt. Als Referenzmethode diente der YSI 2300 Glucose Analyzer (Glukoseoxidase-Methode). Die statistische

Auswertung beinhaltete die Auswertung nach ISO 15197 und den Clarke Error Grid. Die Studie wurde mit 106 Teilnehmern durchgeführt: 53 männlich, 53 weiblich, Alter 46 ± 16 Jahre, Typ 1: 32, Typ 2: 34, Gesund: 40. Die Messungen wurden jeweils mit 2 Geräten und 2 Teststreifen-Lots durchgeführt, was insgesamt 200 Messungen pro Gerätetyp ergab.

In dieser Studie zeigten BGStar® und iBGStar® eine sehr gute klinische Genauigkeit im Vergleich zur Referenzmethode (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Ergebnisse nach ISO 15197 und MARD (mean absolute relative deviation = durchschnittliche prozentuale Abweichung vom Referenzwert)

Gerät	Referenzkonzentrationen <75 mg / dl	Referenzkonzentrationen ≥ 75 mg / dl	MARD
BGStar®	100 % (42 / 42)	100 % (170 / 170)	5,5 %
iBGStar®	100 % (42 / 42)	97,7 % (166 / 170)	5,7 %

Bei der Clarke Error Grid-Analyse lagen nur bei BGStar® alle Wertepaare in der bevorzugten Zone A (siehe Abb. 8), im Vergleich zu den anderen getesteten Geräten.

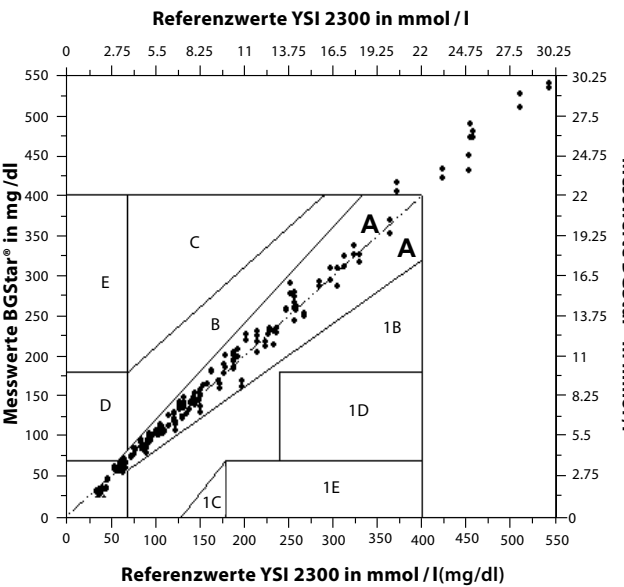


Abb. 8.
Grafische Darstellung der BGStar®-Messwerte im Vergleich zu Plasma Referenzwerten mit YSI 2300 (Clarke Error Grid) mod. nach.⁸

Diese Studie belegt, dass BGStar® und iBGStar® hinsichtlich ihrer Messgenauigkeit den aktuell erzielbaren modernen Stand der Messtechnologie bei der Blutzucker-Selbsttestung repräsentieren.



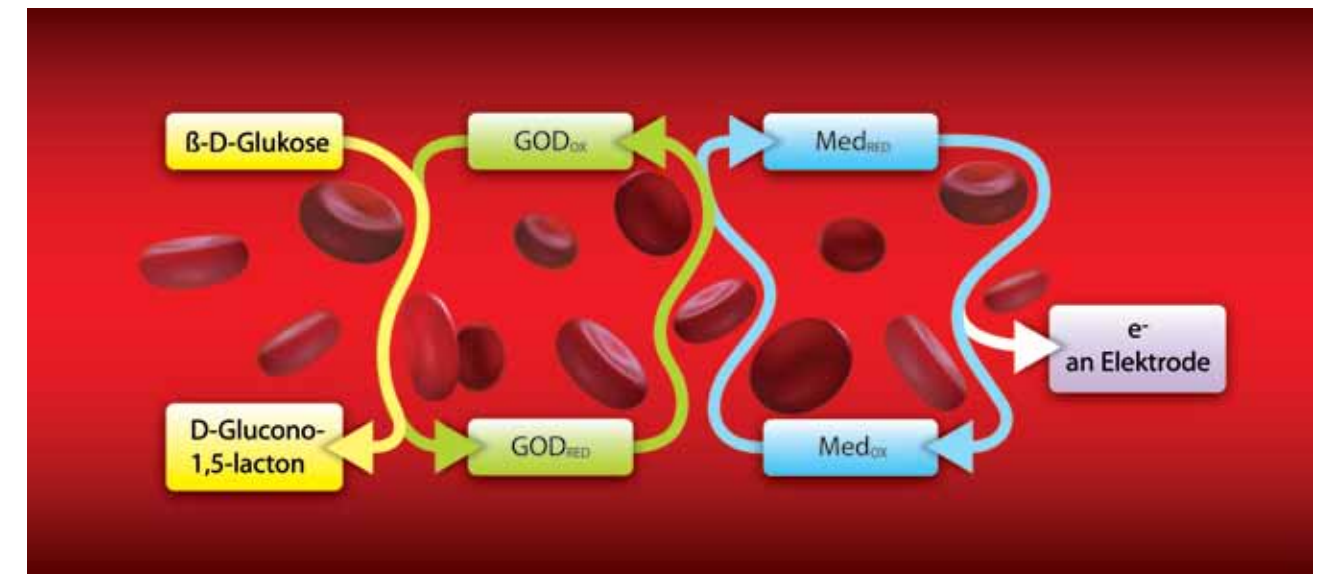
Einfluss von Hämatokritwerten auf die Messgenauigkeit

Diabetes kommt selten alleine. Häufig leiden Diabetiker an Begleiterkrankungen, bei denen es sich in einigen Fällen um Komplikationen des Diabetes, in anderen Fällen um unabhängige Krankheiten handelt. In diesem Zusammenhang sind Veränderungen des Hämatokritwertes in der klinischen Praxis nicht auszuschließen. Der Hämatokritwert gibt den Anteil der roten Blutkörperchen in einer Probe an. Bei typischen Diabetesfolgeerkrankungen wie Nierenerkrankungen und Herzerkrankungen fallen Hämatokritwerte oft besonders niedrig aus. Das Gleiche gilt für Patienten mit Anämie, rheumatoider Arthritis, übermäßigem Alkoholkonsum aber auch während einer Schwangerschaft. Besonders hohe Hämatokritwerte können bei starken Rauchern, Höhenbergsteigern und Patienten mit Polyglobulie, Cushing Syndrom oder jenen die unter Dehydration leiden, was häufig bei älteren Menschen der Fall ist, auftreten. Schwankende Hämatokritwerte können auch bei Extremsportlern beobachtet werden, aber auch bei völlig unauffälligen Patienten.

Hämatokritunterschiede können die Genauigkeit zahlreicher photometrisch und elektrochemisch arbeitender Blutzuckermessgeräte beeinflussen.^{9,10} So können generell hohe Hämatokritwerte zu falsch niedrigen Messwerten und niedrige Hä-

matokritwerte zu falsch hohen Messwerten führen. In neueren elektrochemisch arbeitenden Messgeräten ist die Analyse der Probe in der Testkammer des Teststreifens innerhalb weniger Sekunden abgeschlossen. In diesem Zeitraum kann die Diffusion der Probe zu der mit Enzym beschichteten Elektrode durch einen hohen Hämatokritwert verlangsamt, aber auch durch einen zu niedrigen Hämatokritwert beschleunigt werden, da der Fluss des glukosehaltigen Plasmas zur Elektrode durch weniger Zellen behindert wird. Dies ist in Abb. 9 dargestellt. Anders ausgedrückt ändert sich der Strom des glukosehaltigen Plasmas zur Enzymschicht und damit die Leistung der Elektrode mit dem Hämatokritwert, so dass eine Bereinigung bzw. Berücksichtigung dieser Wirkung die Genauigkeit des Messgerätes verbessert. Das einmalige Prinzip der Dynamischen Elektrochemie ermöglicht eine zeitabhängige Analyse unterschiedlicher Muster in Zusammenhang mit der Gegenwart von Glukose und der chemischen Reaktion. Wenn die Muster durch einen zu hohen oder zu niedrigen Hämatokritwert verändert sind, wird dies vom Messgerät erkannt und zur Beurteilung des tatsächlichen Glukosewerts berücksichtigt.

Niedriger Hämatokritwert



Hoher Hämatokritwert

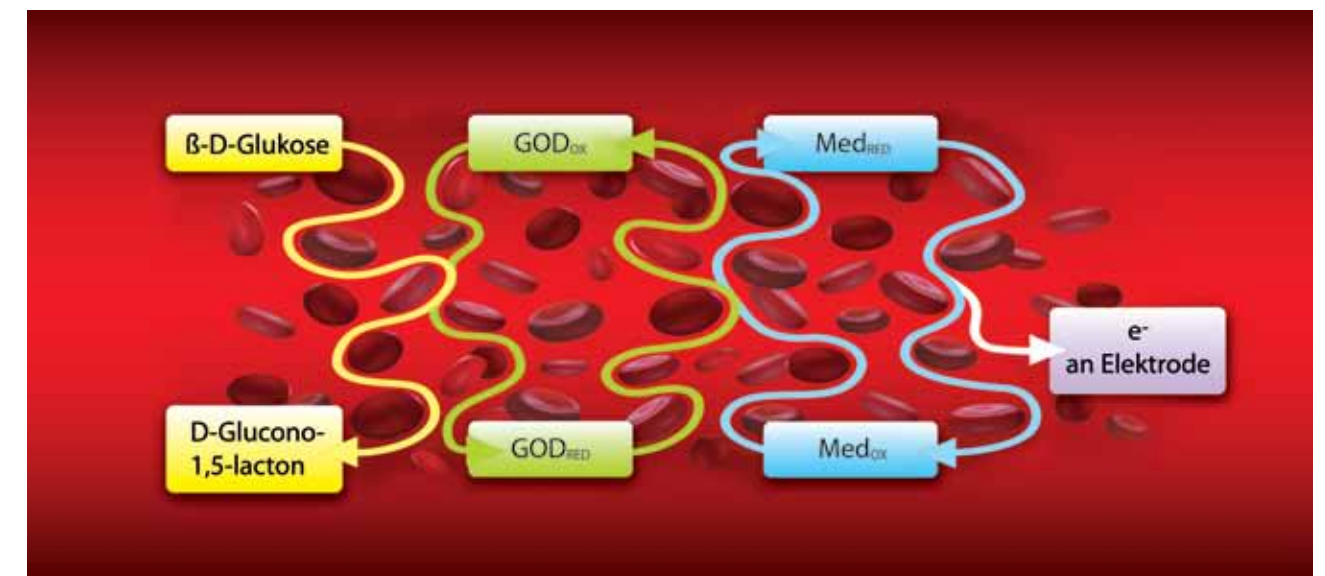


Abb. 9. Darstellung der Auswirkungen des Hämatokritwerts auf die Blutzuckermessung. In der oberen Abbildung ist dargestellt, wie die Diffusion der Probe zur Elektrode bei einem niedrigen Hämatokritwert schneller verläuft als bei einem hohen Hämatokritwert (untere Abbildung).



Auswirkungen des Hämatokritwerts – klinische Beurteilung

In einer Laborstudie wurde zur Messung einer potentiellen Hämatokritinterferenz der BGStar® im Vergleich zu 10 Wettbewerbsgeräten untersucht.¹¹

Methode

Heparinisiertes Vollblut wurde direkt nach der Blutabnahme aliquotiert und auf drei verschiedene Blutzuckerkonzentrationen mit je 5 verschiedenen Hämatokritwerten eingestellt (Glukose: 80 mg/dL, 155 mg/dL, 310 mg/dL; Hämatokrit: 25 %, 37 %, 45 %, 52 %, 60 %). Anschließend wurde der Sauerstoffgehalt der Proben auf physiologische Werte (60–100 %) eingestellt und gemessen. Jede der 15 verschiedenen Proben wurde 8x mit allen 11 Geräten mit je einer konstanten Teststreifencharge gemessen. Die Ergebnisse für BGStar® sind in Abb. 10 dargestellt.

Eine Stabilität gegenüber Hämatokrit-Einflüssen wurde postuliert, wenn die mittlere Abweichung der Messwerte (% Bias) für alle Blutzuckerbereiche zwischen dem niedrigsten und den höchsten Hkt-Werten weniger als 10 % betrug. Die intra-Assay Präzision wurde über alle individuellen Messwerte berechnet.

Ergebnis

Zusammen mit dem Referenzgerät erfüllten bei dieser Analyse nur der BGStar® und 2 andere Geräte das 10 %-Kriterium (Ergebnis BGStar® über die Mittlere Maximale Abweichung über alle Blutzuckerkonzentrationen: 8 %), während alle anderen Geräte deutliche Abweichungen der angezeigten Glukosewerte mit fallendem oder steigendem Hämatokrit aufwiesen (siehe Abb. 11).

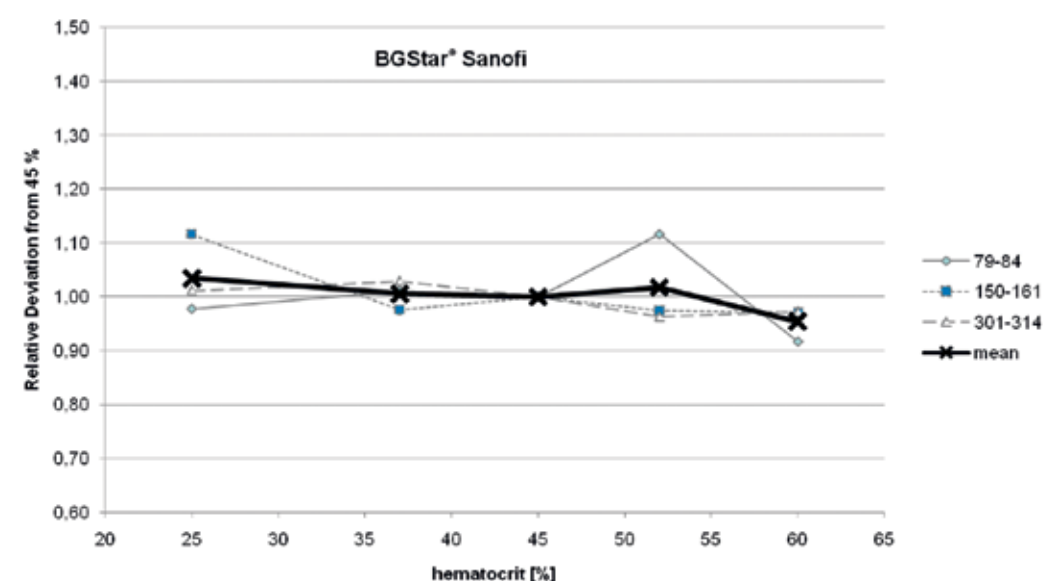


Abb. 10. Darstellung der relativen Hämatokritinterferenz bei 5 verschiedenen Hämatokritwerten in jeweils 3 verschiedenen Blutzuckerkonzentrationen (Blutzuckerwert bei 45% Hämatokrit = 1,00). Mod. nach.¹¹

In dieser Studie war der BGStar® eines der wenigen Geräte, bei denen der Hämatokritwert das Messergebnis nicht signifikant beeinflusste. Die Daten zeigen, dass die Algorithmen der Dynamischen Elektrochemie Hämatokritunterschiede, die die Blutzuckerwerte verändern können, weitgehend ausgleichen. Der BGStar® kann also auch unter Bedingungen mit wechselnden Hämatokritwerten

eingesetzt werden, bei denen von der Verwendung anderer Blutzuckermessgeräte abgeraten werden muss (z. B. bei Nierenerkrankungen, Schwangerschaft, extensivem Sport oder anderen Umständen, bei denen niedrige, hohe oder schwankende Hämatokritwerte auftreten können).

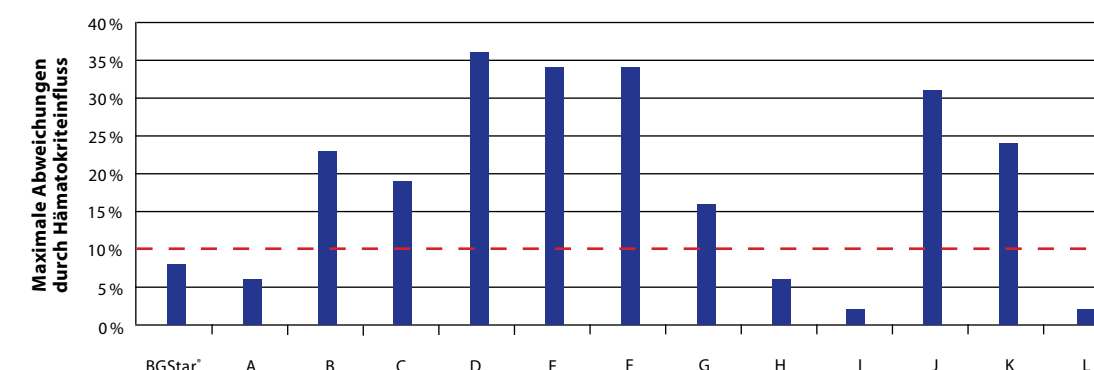


Abb. 11. Maximale Abweichung durch Hämatokriteinfluss für alle 11 getesteten Geräte. Mod. nach.¹¹



Einfluss störender Substanzen

BGStar® Teststreifen wurden auf mögliche Störungen durch 18 Wirkstoffe und Metaboliten untersucht. Stoffe, bei denen Wechselwirkungen denkbar sind, wurden in den Konzentrationen untersucht, die in den Leitlinien des Clinical and

Laboratory Standards Institute; Interference Testing In Clinical Chemistry, empfohlen werden.¹² Die folgenden Wirkstoffe und Metaboliten in der Tabelle 6 zeigten beim Test mit BGStar® Teststreifen keine signifikante Störung.

Tabelle 6. Auf Störungen getestete Wirkstoffe und Metaboliten.

Getestete Substanz	Testkonzentration (mg / dl)	Therapeutischer oder physiologischer Konzentrationsbereich bzw. oberer Grenzwert (mg / dl)	Signifikanter Einfluss auf BZ-Wert?
Acetaminophen (Paracetamol)	20	0,45 – 3,0	Nein
Ascorbinsäure	2	0,4 – 2,0	Nein
Bilirubin	15	< 1,1	Nein
Cholesterin	600	< 200	Nein
Fruktose	18	1 – 6	Nein
Galaktose	120	0 – 4	Nein
Harnsäure	9	< 8,0	Nein
Ibuprofen	50	1 – 7	Nein
Koffein	6	0,8 – 1,4	Nein
Laktose	10	< 0,5	Nein
Liponsäure	2	< 0,04	Nein
Maltose	120	0	Nein
Methyl-DOPA	1.5	0,1 – 0,75	Nein
Saccharose	20	0	Nein
Salicylat (Salicylsäure)	60	5 – 30	Nein
Tolazamid	5	2,2 – 3,2	Nein
Triglyzerid	500	< 200	Nein
Xylose	120	0	Nein

Da BGStar® und iBGStar® mit dem glukose-spezifischen Enzym GOD (Glukose Oxidase) arbeiten, kommt es zu keinen signifikanten Interferenzen mit anderen Zuckern, wie z. B. Maltose. Beide Geräte dürfen deshalb auch bei Patienten mit Peritonealdialyse (Bauchfelldialyse) eingesetzt werden. Hintergrund hierfür ist, dass Peritonealdialyselösung

häufig den Wirkstoff Icodextrin enthält. Maltose, ein Metabolit von Icodextrin, kann mit bestimmten Blutzucker-Messgeräten oder Teststreifen interferieren. Diese Interferenz führt zu falsch erhöhten Blutzucker-Messwerten, was z. B. eine Hypoglykämie verschleiern kann. Dies ist bei BGStar® und iBGStar® nicht der Fall.

5 Zusammenfassung

In den wenigen Jahrzehnten, in denen Blutzuckermessgeräte auf dem Markt sind, hat sich die Blutzuckeranalyse rasant entwickelt. Das Ablesen von Teststreifen wurde durch optische Geräte ersetzt, die eine genauere Quantifizierung der Glukosereaktionen, die zu Farbreaktion führen, ermöglichen. Mit der Elektrochemie wurde eine einfache, preiswerte und vor allem genaue Möglichkeit geschaffen, Glukose zu erfassen. Die Technik der Elektrochemie kann jedoch durch verschiedene Verzerrungen des elektrischen Signals aus unterschiedlichen Gründen beeinträchtigt sein. So spielen u. a. die Gegenwart von Störsubstanzen wie Medikamente, aber auch unterschiedliche Bedingungen wie schwankende Hämatokritwerte oder Temperaturen eine große Rolle. Die jüngste Entwicklung auf diesem Gebiet ist die Dynamische Elektrochemie. Hier werden unterschiedliche elektrische Potenziale und Messzeiten genutzt, um die individuellen Muster zu erkennen,

die das elektrische Signal stören können. Die erfassten Muster werden dann mit Hilfe komplexer Algorithmen verarbeitet, so dass Ergebnisse schnell und mit hoher Genauigkeit angezeigt werden können. Diese Art der Signalverarbeitung wird auch dazu genutzt, den Zustand der Teststreifen, eine mögliche unzureichende Benetzung des Teststreifens mit Blut sowie Umgebungsbedingungen wie die Temperatur, zu ermitteln.

BGStar® und iBGStar® erfüllen somit viele spezielle Anforderungen, die an ein Messgerät gestellt werden können. Von diesen hohen Ansprüchen an die Messgenauigkeit profitieren letztendlich alle Patienten.

BGStar® und iBGStar® liefern damit einen wichtigen Beitrag zum modernen Diabetesmanagement und somit zu einer optimalen Blutzuckereinstellung.

6 Literaturverzeichnis

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. Diabetes Care. 2010;33(suppl 1):S11 – S61.
2. Raine CH, Schrock LE, Edelman SV, Mudaliar SRD, Zhong W, Proud LJ, Parkes JL. Journal of Diabetes Science and Technology 2007;1(2):205 – 210.
3. Iyengar S, Wiley M, Nadeau D. Diabetes Stoffwechsel und Herz 2007;1:15–20.
4. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood-glucose monitoring system for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO15197:2003 (E). Geneva: International Organization for Standardization; 2003.
5. Clarke WL Diabetes Technology & Therapeutics. 2005; 7: 776 – 779.
6. AgaMatrix Internal System Accuracy Report: Study in accordance with the requirements of ISO 15197:2003; Data on file at AgaMatrix (Daten der CE-Zertifizierung).
7. Aggregate data from 59 lots of BGStar® Test Strips compiled from 13 clinical studies, Data on file at AgaMatrix (Daten der CE-Zertifizierung).
8. Pfützner A, Mitri M, Sachsenheimer D, Yap A, Borchert M, Forst T. Clinical Accuracy of the patient self-testing blood glucose meters BGStar® and iBGStar®. Proc. ADS & ADEA Ann. Meeting 2011:266, 2011.
9. Ginsberg BH. Journal of Diabetes Science and Technology. 2009;3(4):903 – 913.
10. Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2000;124(8):1135 – 1140.
11. Schipper C, Musholt P, Forst T, Thome N, Ramljak S, Schmidt M, Pfützner A. Diabetologie & Stoffwechsel 2011;6:S79 sowie Poster 226 DDG Leipzig 2011.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition. 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 – 1898 (USA): Clinical Laboratory Standards Institute; 2005.



