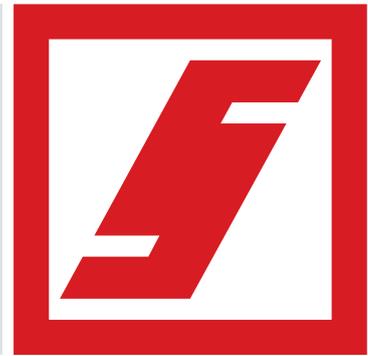


# Verifizierung des Blutsenkungsmessgerätes Sediplus® S 2000 NX

Einfache und hygienische Bestimmung von bis zu 40 Blutsenkungsgeschwindigkeiten innerhalb einer Stunde

Müller-Drebelhof C.<sup>1</sup>, Dietrich S.<sup>1</sup>, Will D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SARSTEDT AG & Co. KG, Research & Development, Nümbrecht, Germany



## Zusammenfassung

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) wird in der klinischen Routine meist automatisch gemessen. Dabei muss die Richtigkeit und Präzision der automatisierten Messungen herstellereitig für den In-vitro-Diagnostik Markt verifiziert sein. In dieser Studie wurde das Nachfolgemodell zur Bestimmung der BSG, das Sediplus® S 2000 NX, durch vergleichende Messungen gegen den aktuellen akzeptierten Marktstandard, dem Sediplus® S 2000 verifiziert. Die Verifizierungsstudie fand in Anlehnung an die Empfehlungen des CLSI H02-A05 statt. Anhand von 64 Blutproben mit BSG-Werten in einem Range von 2 – 84 mm/h Westergren wurden vergleichende Messungen durchgeführt. Die gefundenen Mittelwerte [mm Westergren / 1 h] waren nahezu identisch (31,3 mm/h beim Sediplus® S 2000 vs. 31,2 mm/h beim Sediplus® S 2000 NX; p-Wert = 0,689). Im Anschluss wurde durch Mehrfachmessungen die Präzision (SD max. 1,6 mm/h beim Sediplus® S 2000 vs. SD max. 2,1 mm/h beim Sediplus® S 2000 NX) der beiden Geräte bestimmt. Auch hier gab es eine sehr gute Übereinstimmung. Die hohe Richtigkeit und die damit verbundene Einhaltung klinischer Akzeptanzkriterien sowie die große Präzision der BSG-Werte des Sediplus® S 2000 NX bestätigen die Konformität des Gerätes für den In-vitro-Diagnostik Markt.

## Einleitung

Die Bestimmung der BSG, oder auch Erythrozytensedimentationsrate (ESR) genannt, wurde erstmals 1921 von Dr. R. Fahraeus und Dr. A. Westergren beschrieben (Fahraeus, 1921; Westergren, 1921).<sup>1</sup> Sie wurde schnell zu einem weltweit gebräuchlichen Screening-Test für Akute-Phase-Proteine und chronische Krankheiten (Westergren, 1926). Seine einfache Bestimmung macht diesen unspezifischen Krankheitsindikator zu einem weit verbreiteten Test für das Screening und die Überwachung bei unklarem Krankheitsbild bis hin zum Monitoring der Behandlungserfolge verschiedenster Krankheiten.

Während der Blutsenkung sedimentieren Erythrozyten aufgrund ihrer höheren Dichte im Vergleich zum Blutplasma.<sup>2</sup> Aufgrund der negativ geladenen Erythrozytenoberfläche (Zeta-Potenzial) stoßen sich benachbarte Zellen bei Unterschreiten einer gewissen Distanz ab und verbleiben in der Schwebelage. Bei entzündlichen Erkrankungen führt mutmaßlich der erhöhte Gehalt an Akute-Phase-Proteinen wie z.B. Fibrinogen im Plasma zur Erniedrigung des Zeta-Potenzials und damit zu einem schnelleren Absinken der Erythrozyten.<sup>3</sup>

Zur Bestimmung der BSG wird mit Citratlösung antikoaguliertes Blut in eine standardisierte Säule (Senkungspipette) gefüllt und nach einer Stunde die zurückgelegte Strecke der abgesunkenen Erythrozyten

in mm abgelesen. Seit Jahrzehnten ist die S-Sedivette® ein beliebtes In-vitro-Diagnostikum in klinischen Laboratorien. Neben ihrer Funktion als geschlossenes Blutentnahmesystem dient die S-Sedivette® gleichzeitig auch als Probengefäß für die Blutsenkung. Die S-Sedivette® unterscheidet sich in der Geometrie und Präparierung deutlich von der Senkungspipette nach Westergren (Abb. 2). Dadurch konnte die Handhabung vereinfacht und für den Anwender sicherer gestaltet werden. Dies führte jedoch dazu, dass die BSG-Skala nun nicht wie bei der Westergren Senkungspipette linear ist, sondern eine nicht lineare, nach unten immer weiter gestauchte, Skala aufweist. Um die BSG-Bestimmung weiter zu vereinfachen, wurde im Laufe der Zeit das Sediplus® S 2000 zur automatisierten Ablesung der BSG entwickelt.

Das hier neu verifizierte Sediplus® S 2000 NX entspricht der neuesten Richtlinie für In-vitro-Diagnostika (2017/746/EU) (Abb. 1). Die Anforderungen der elektrischen Sicherheit und der elektromagnetischen Verträglichkeit wurden nach DIN EN 61010 und DIN EN 61326 geprüft. Die intuitive Bedienung des Gerätes über das Touch Display ermöglicht den schnellen Start der Messung. Anschließend werden die BSG-Werte über das Display und wahlweise über die Netzwerk Schnittstelle (HL7) ausgegeben. Damit können die Werte in das laboreigene EDV-System (LIS) übertragen werden. Es können bis zu 40 Messungen parallel durchgeführt werden.

Das Messprinzip zur Bestimmung des BSG basiert auf der Infrarot (IR)-Transmission. Die S-Sedivetten werden senkrecht in die dafür vorgesehenen Öffnungen eingeführt. Ein am Gerät montierter Messtisch wird während des Messvorgangs linear auf und ab bewegt. Gleichzeitig wird jede einzelne S-Sedivette® während der Bewegung des Messtisches von einem Infrarot-Messstrahl durchleuchtet. Dieser Strahl trifft auf im Messtisch integrierte Phototransistoren, die durch Veränderung der Lichtintensität die Grenze zwischen Überstand (Plasma) und sedimentierten Erythrozyten erkennen. Die Höhe der Grenze zwischen Überstand und Erythrozytsediment wird durch Zählen der Schritte des Schrittmotors im Inneren des Gerätes gemessen. Dieser Abtastvorgang erfolgt für jede Probe (S-Sedivette®) zu vom Benutzer festgelegten Zeiten (0 h, ½ h und 1 h oder 0 h, 1 h und 2 h). Softwaregestützt erfolgt eine Umrechnung in Westergren-Werte [mm/h] auf Basis der ermittelten Höhe in Millimetern und der vorgegebenen Zeit. Die Verifizierung der softwaregestützten Umrechnung wurde bereits beim Vorgängermodell Sediplus® S 2000 durchgeführt.<sup>4</sup>

In dieser Studie wurden daher zur Verifizierung der automatisierten BSG-Bestimmung mit dem Sediplus® S 2000 NX vergleichende Messungen mit dem akzeptierten Marktstandard (Goldstandard), dem Sediplus® S 2000 durchgeführt.



Abb. 1: Sediplus® S 2000 NX; optimiertes Messgerät zur Bestimmung der Blutsenkung in S-Sedivetten; mit Touch Display; ermöglicht die parallele Bestimmung von bis zu 40 Proben innerhalb einer Stunde



Abb. 2: S-Sedivette®; einzig validiertes geschlossenes Blutentnahmesystem für das Sediplus® S 2000 NX

## Material & Methoden

- Sediplus® S 2000 NX (Nachfolgemodell)
- akzeptierter Marktstandard (Goldstandard) Sediplus® S 2000
- Vergleichende BSG Messungen an beiden Geräten (Teil 1)
- Mehrfachmessungen zur Ermittlung der Präzision in der Serie (Teil 2)

Die Verifizierung des Sediplus® S 2000 NX wurde in Anlehnung an die CLSI H02-A05 durchgeführt.<sup>5</sup> Dazu wurden 64 Proben mit BSG-Werten über den gesamten Messbereich vergleichend an beiden BSG-Geräten gemessen. Die unterschiedlichen BSG-Werte des Blutes gesunder Spender wurde durch Additivierung der Citratlösung mit Gelatine erzielt.<sup>6</sup> Unmittelbar vor dem Start der Messungen wurden die Proben erneut durch fünffaches Invertieren gründlich gemischt.

Zur Bestimmung der Präzision wurden 10 Wiederholungsmessungen einer Probe aus jedem der vier Quartile des gesamten Messbereichs durchgeführt. Dazu wurden jeweils 10 identische Proben parallel an beiden Geräten gemessen.

## Ergebnisse

Teil 1: Vergleichende BSG-Messungen an den beiden Sediplus® Geräten, dem akzeptierten Marktstandard S 2000 und dem neu zu verifizierenden S 2000 NX.

Die erhaltenen Daten (Tab. 1) wurden zunächst mittels gepaarten T-Tests auf signifikante Unterschiede geprüft.

Tab. 1: gemessene BSG [mm Westergren] nach 1 h, an den beiden Sediplus® Geräten

Probe	Messplatz	S 2000 mm Westergren / 1 h	S 2000 NX mm Westergren / 1 h
1	1	4	6
2	2	14	13
3	3	71	73
4	4	22	17
5	5	29	26
6	6	57	50
7	7	73	71
8	8	5	5
9	9	14	13
10	10	44	46
11	11	71	67
12	12	69	67
13	13	71	69
14	14	16	17
15	15	23	22
16	16	56	50
17	17	84	84
18	18	81	81
19	19	79	81
20	20	7	7
21	21	17	18
22	22	39	42
23	23	69	69
24	24	4	5
25	25	11	13
26	26	61	65
27	27	32	30

Probe	Messplatz	S 2000 mm Westergren / 1 h	S 2000 NX mm Westergren / 1 h
28	28	5	6
29	29	16	17
30	30	49	47
31	31	71	71
32	32	5	6
33	33	8	8
34	34	33	32
35	35	65	65
36	36	2	5
37	37	4	7
38	38	16	16
39	39	46	44
40	1	6	2
41	2	9	9
42	3	18	18
43	4	30	35
44	5	59	52
45	6	2	2
46	7	6	7
47	8	9	9
48	9	16	17
49	10	44	41
50	11	4	4
51	12	11	11
52	13	17	17
53	14	23	23
54	15	50	47
55	16	5	6
56	17	12	13
57	18	23	23
58	19	33	33
59	20	61	63
60	21	4	6
61	22	12	13
62	23	21	21
63	24	29	30
64	25	57	63
	<b>MW</b>	<b>31,3</b>	<b>31,2</b>
	Anzahl n	64	
	p-Wert	0,689	

Die Mittelwerte über alle Proben sind bei den beiden Geräten mit 31,3 mm/h vs. 31,2 mm/h fast identisch und unterscheiden sich nicht signifikant (p = 0,689).

Zum weiteren Vergleich wurde eine Regressionsanalyse nach Passing-Bablok durchgeführt (Abb. 3).

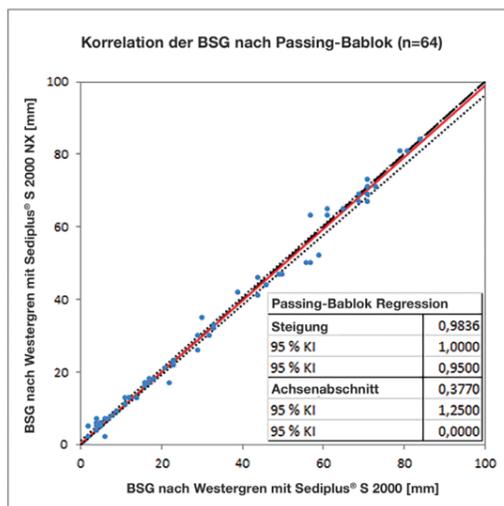


Abb.3: Korrelation nach Passing-Bablok, 1-h-BSG-Werte nach Westergren mittels Sediplus® S 2000 vs. Sediplus® S 2000 NX

Dargestellt sind die Messwerte beider Geräte. Der durch Gelatineadditivierung maximal mögliche Messbereich wurde gut durch die verschiedenen Proben abgedeckt. Die gestrichelte Linie stellt die ideale Gerade dar, die rote Linie die Passing Bablok-Regressionsgerade, welche hier der Idealen nahezu entspricht (Steigung: 0,984; Achsenabschnitt: 0,377). Die gepunkteten Linien stellen das untere und obere 95 % Konfidenzintervall dar. Da die Steigungen der Konfidenzintervallgrenzen den Wert von 1 und beim Achsenabschnitt den Wert von 0 umschließen, werden die Messwerte aus beiden Geräten entsprechend der CLSI H02-A05 als nicht signifikant unterschiedlich bewertet.

Die Systeme (Sediplus® S 2000 / Sediplus® S 2000 NX in Kombination mit der S-Sedivette®) können technisch BSG Werte bis zu 116 mm messen, jedoch ist der Wertebereich mit der hier durchgeführten Methode zur Simulation künstlich erhöhter BSGs (Gelatineadditivierung) versuchsstechnisch bei 84 mm ausgeschöpft. Außerhalb des hier geprüften Messbereichs wurden bei Blutsenkungen bis zu 116 mm mit Test-Sedivetten (mit intransparentem Kunststoff befüllte Sedivetten) gleichwertige Daten wie zuvor beschrieben, erhalten (Daten nicht gezeigt). Die Richtigkeit der erhaltenen Messwerte am Sediplus® S 2000 NX wurde damit über den gesamten Messbereich bis zu 116 mm bestätigt.

Des Weiteren wurde visuell mit Hilfe eines Bland-Altman-Diagramms geprüft, ob systematische Unterschiede zwischen den Messwerten aus dem S 2000 und S 2000 NX bestehen (Abb.4).

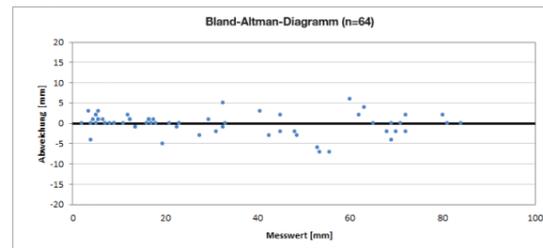


Abb.4: Die Differenzplotanalyse nach Bland-Altman zeigt keine systematischen Messfehler durch BSG-Messung mit dem Sediplus® S 2000 NX an.

Die Unterschiede zwischen den Wertepaaren sind augenscheinlich gleichmäßig nach oben und unten über den Messbereich verteilt. Es bestehen keine systematischen Unterschiede zwischen den Messwerten beider Geräte.

## Teil 2: Ermittlung der Präzision in der Serie

Tab.2: Mehrfachmessungen von gleich präparierten Spenderbluten an beiden Sediplus® Geräten

Spender	Messplatz	S 2000 mm Westergren / 1 h	S 2000 NX mm Westergren / 1 h
1	1	11	9
1	2	11	9
1	3	6	11
1	4	8	9
1	5	11	9
1	6	9	9
1	7	11	11
1	8	9	11
1	9	9	9
1	10	9	9
<b>MW</b>		<b>9,4</b>	<b>9,6</b>
<b>SD</b>		<b>1,6</b>	<b>1,0</b>
<b>min</b>		<b>6,0</b>	<b>9,0</b>
<b>max</b>		<b>11</b>	<b>11</b>
2	11	14	17
2	12	17	17
2	13	16	17
2	14	14	17
2	15	17	17
2	16	16	16
2	17	16	16
2	18	16	17
2	19	16	17
2	20	16	17
<b>MW</b>		<b>15,8</b>	<b>16,8</b>
<b>SD</b>		<b>1,0</b>	<b>0,4</b>
<b>min</b>		<b>14</b>	<b>16</b>
<b>max</b>		<b>17</b>	<b>17</b>

Spender	Messplatz	S 2000 mm Westergren / 1 h	S 2000 NX mm Westergren / 1 h
3	21	46	49
3	22	47	50
3	23	47	52
3	24	49	54
3	25	46	50
3	26	46	52
3	27	46	54
3	28	50	56
3	29	49	52
3	30	49	52
<b>MW</b>		<b>47,5</b>	<b>52,1</b>
<b>SD</b>		<b>1,6</b>	<b>2,1</b>
<b>min</b>		<b>46</b>	<b>49</b>
<b>max</b>		<b>50</b>	<b>56</b>
4	31	73	73
4	32	75	73
4	33	73	73
4	34	73	73
4	35	73	73
4	36	73	73
4	37	73	73
4	38	73	73
4	39	73	75
4	40	73	73
<b>MW</b>		<b>73,2</b>	<b>73,2</b>
<b>SD</b>		<b>0,6</b>	<b>0,6</b>
<b>min</b>		<b>73</b>	<b>73</b>
<b>max</b>		<b>75</b>	<b>75</b>

Die Präzisionsmessungen erfolgten an vier verschiedenen Positionen des Messbereiches. Als Maß für die Präzision in der Serie wurde hier die Standardabweichung (SD) bestimmt. Es wurden maximale SD-Abweichungen von 1,6 mm beim S 2000 und 2,1 mm beim S 2000 NX gemessen.

## Diskussion

In dieser Studie sollte das neue Blutsenkungsmessgerät Sediplus® S 2000 NX für den In-vitro-Diagnostik Markt entsprechend der Richtlinie für In-vitro-Diagnostika (2017/746/EU) verifiziert werden. Dazu wurden die Anforderungen der elektrischen Sicherheit und der elektromagnetischen Verträglichkeit nach DIN EN 61010 und DIN EN 61326 geprüft. Die Eignung der Messfunktion wurde in Anlehnung an die CLSI H02-A05 bestätigt.

Zur Verifizierung der Messfunktion wurden vergleichende BSG-Bestimmungen mit dem Vorgängermodell Sediplus® S 2000 durchgeführt. Die vergleichenden BSG-Messungen von 64 Blutproben ergaben eine sehr hohe Korrelation zwischen den beiden Geräten. Im gepaarten T-Test wurden keine signifikanten Unterschiede (Mittelwerte BSG: 31,3 mm/h vs. 31,2 mm/h) zwischen den beiden Geräten beobachtet (p-Wert = 0,689) (Tab. 1).

Übereinstimmend damit, zeigte auch die nach Passing-

Bablok durchgeführte Korrelationsanalyse keinen signifikanten Unterschied der Messwerte. Die 95 % Konfidenzintervalle umschließen bei der Steigung den Wert von 1 und beim Achsenabschnitt den Wert von 0 (Abb.3). Des Weiteren wurden die Messwerte beider Geräte optisch auf systematische Auffälligkeiten mit Hilfe eines Bland Altman-Differenzplots untersucht. Auch hier konnte keine systematische Abweichung zwischen beiden Geräten beobachtet werden (Abb.4).

Der hier geprüfte Messbereich war durch die Methode der Gelatineadditivierung begrenzt (max. 84 mm/h). Versuche mit Test-Sedivetten zeigten jedoch auch bis zu Werten von 116 mm/h gleichwertige Ergebnisse.

Die Richtigkeit der erhaltenen Messwerte am Sediplus® S 2000 NX wurde damit über den gesamten Messbereich bis zu 116 mm bestätigt.

Im zweiten Schritt wurde die „Präzision in der Serie“ an beiden Geräten ermittelt. An jeweils 10 identischen Proben wurde parallel die BSG bestimmt. Die BSG-Messungen erfolgten an vier verschiedenen Positionen mit möglichst breiter Verteilung über den gesamten Messbereich. Beide Geräte zeigten vergleichbar gute Präzisionen mit maximaler Standardabweichung von absolut 2,1 mm/h Westergren beim S 2000 NX. Diese liegt um max. 0,5 mm/h Westergren über der maximalen Unpräzision (SD) des S 2000. Zur maximalen Unpräzision tragen neben der mechanisch-physikalisch bedingten Unpräzision auch die kleinen Varianzen bei der Blutprobenpräparierung bei. Die minimalen Mittelwertsunterschiede bei der Bestimmung der Unpräzision sind u.a. auch auf versuchsstechnische Verzögerungen und damit bereits einsetzende Blutsenkungen bis zum Start der Messungen zu erklären. Diese minimalen Unterschiede sind klinisch jedoch nicht relevant.

## Fazit

Die Daten der hier durchgeführten Studie zeigen eine sehr hohe Korrelation der gemessenen BSG-Werte, ermittelt mit dem neuen Sediplus® S 2000 NX im Vergleich zum akzeptierten Marktstandard dem Sediplus® S 2000. Neben der hohen Richtigkeit der Messwerte beider Geräte wurden an beiden Geräten vergleichbar gute „Präzisionen in der Serie“ ermittelt. Damit ist das Blutsenkungsmessgerät Sediplus® S 2000 NX hinsichtlich Genauigkeit und Präzision dem Blutsenkungsmessgerät Sediplus® S 2000 (akzeptierter Marktstandard) gleichwertig und bestätigt damit die Konformität für Blutsenkungsmessungen für den In-vitro-Diagnostik Markt.

Das Sediplus® S 2000 NX ist damit entsprechend der neuesten Richtlinie für In-vitro-Diagnostika (2017/746/EU) verifiziert.

### Offenlegung

Diese Arbeit wurde von der Sarstedt AG & Co. KG finanziert. Die Autoren sind Mitarbeiter der Sarstedt AG & Co. KG.

### Quellen

- <sup>1</sup> J. M. Jou et al. ICSH review of the measurement of erythrocyte sedimentation rate, Int. Jnl. Lab. Hem. 2011, 33, 125-132
- <sup>2</sup> Lothar Thomas, Labor und Diagnose, Online– Ausgabe, 10. Auflage 2020
- <sup>3</sup> J. Fest et al: Erythrocyte sedimentation rate as an independent prognostic marker for mortality: a

prospective population-based cohort study, Journal of Internal Medicine, 2019, 285; 341-348

- <sup>4</sup> Comparative Study SARSTEDT Blood Sedimentation Systems

[https://www.sarstedt.com/fileadmin/user\\_upload/Mediacenter/Studien/Blood\\_Sedimentation\\_Systems/20\\_376\\_0000\\_200\\_BSG\\_Studie\\_1120.pdf](https://www.sarstedt.com/fileadmin/user_upload/Mediacenter/Studien/Blood_Sedimentation_Systems/20_376_0000_200_BSG_Studie_1120.pdf).  
CLSI H02-A5, Procedures for Erythrocyte Sedimentation Rate Test; Approved Standard – Fifth Edition, May 2011, 28

- <sup>6</sup> R. Sümpelmann, R. Zander, Gelatine schützt Erythrozyten in vitro und in vivo vor mechanischer Belastung, Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2001:36

Für weitere Informationen senden Sie uns gerne eine E-Mail an [marketing@sarstedt.com](mailto:marketing@sarstedt.com) oder besuchen Sie [www.sarstedt.com](http://www.sarstedt.com).

### SARSTEDT AG & Co. KG

Sarstedtstraße 1  
D-51588 Nümbrecht  
Germany

[www.sarstedt.com](http://www.sarstedt.com)  
[info@sarstedt.com](mailto:info@sarstedt.com)