

Departement Gezondheidszorg en Chemie
Gegradueerde in de Medische Laboratoriumtechnologie



POCT-glucometrie
Vergelijking tussen de Glucocard Memory PC
van Menarini en de Accu-Chek Inform van Roche

CAMPUS
Geel



Pieter Dries

Academiejaar 2005-2006

De houder van dit diploma is gerechtigd tot het voeren van de titel van Bachelor

Woord vooraf

Het maken van een eindwerk is een zeer zware en slopende doch uitdagende opdracht. Voor het welslagen van deze opdracht heb ik veel steun en hulp gekregen van verschillende mensen. Graag zou ik dan ook al deze mensen willen bedanken. In de eerste plaats natuurlijk dokter Van Ingelgom die gedurende de hele stage mijn eindwerk heeft mee opgevolgd en hij verzorgde de begeleiding op praktisch vlak. Het labo bestaat echter nog uit meerdere mensen die me ook allen gesteund en geholpen hebben wanneer nodig. Zo zou ik ook graag apr. bio. Verbeeck willen bedanken, hij is samen met dokter Van Ingelgom het hoofd van het labo. Natuurlijk draait een labo niet zonder laboranten, ook zij hebben mij steeds geholpen waar mogelijk. En als vanzelfsprekend dank ik ook het hele Heilig Hart ziekenhuis te Mol want op elke afdeling kom je wel eens en hier kan je steeds op iedereen rekenen. Verder is er natuurlijk ook veel steun gekomen vanuit de school. Voor de begeleiding vanuit de Katholieke Hogeschool Kempen in Geel zorgde mevrouw Ethel Brits. Zij nam de externe begeleiding op zich en ook dit verdient een woord van dank. Voor dit eindwerk heb ik veel info gekregen van het bedrijf Roche en meer in het speciaal van Lieve Nijs die zorgde voor extra informatie en voor de Accu-Chek Inform. Ook het bedrijf Menarini Diagnostics wil ik bedanken voor de Glucocard Memory PC. Als laatste wil ik ook mijn ouders, vriendin en vrienden nog bedanken voor hun steun.

Samenvatting

In het labo van het Heilig Hart ziekenhuis in Mol zullen de glucometers die nu in gebruik zijn, de Glucocard Memory PC van Menarini Diagnostics, op termijn vervangen worden door andere toestellen. Een mogelijke kandidaat is de Accu-Chek Inform van Roche Diagnostics. Er moet echter eerst nagegaan worden of deze toestellen een voldoende verbetering zullen zijn: huidig en mogelijk toekomstig toestel moeten met elkaar vergeleken worden.

Zowel een tekort als een teveel aan glucose in bloed is gevaarlijk, dit moet steeds zo vlug mogelijk aangepast worden door inname van glucose of door toediening van insuline. Vandaar dat vlugge, betrouwbare glucosemetingen van levensbelang zijn.

Beide glucometers zijn point-of-care-testen, dit wil zeggen testen die op de plaats van de patiënt bepaald kunnen worden. Dit zorgt dus alvast voor een vlugge bloedglucosebepaling.

Verder moeten de resultaten dan ook betrouwbaar zijn. De betrouwbaarheid is nagegaan door reproduceerbaarheidstesten en door juistheidstesten. Voor de reproduceerbaarheid is nog een opsplitsing in 'within run'- en 'between run' testen. Bij de juistheid worden de glucometers vergeleken met een referentiewaarde, de meting op de Dimension RxL chemie analysator. De resultaten zijn goed, want buiten de 'between run' testen van de Glucocard Memory Pc met slechte metingen door het ziekenhuis, zijn zowel bij de Glucocard Memory PC als bij de Accu-Chek Inform bij de reproduceerbaarheid de variatiecoëfficiënt van de 'within run' en de 'between run' testen niet boven de 5% uitgekomen. Voor de juistheidstesten was er voor elke vergelijking minimum een correlatie van 0,98 waar 0,95 het minimum is. Er kan dus gesteld worden dat de meters beide zeer goede meetresultaten opleveren.

Nog een belangrijke factor voor de betrouwbaarheid is de traceerbaarheid van de resultaten. Dit nagaan en controleren van de metingen kan enkel goed gebeuren met de Accu-Chek Inform door een bi-directioneel communicatiesysteem met een centrale computer. Deze bewaart gegevens over de patiëntidentificatie en gebruikersidentificatie die steeds vereist is eer het toestel een meting uitvoert.

Uiteindelijk kan besloten worden dat beide glucometers wel goede metingen opleveren maar dat de traceerbaarheid van de Accu-Chek Inform een doorslaggevend voordeel is.

Summary

In the laboratory of the Heilig Hart Hospital at Mol a change of glucometers is planned for the near future. The Accu-Chek Inform from Roche Diagnostics may replace the Glucocard Memory Pc from Menarini Diagnostics. First one has to assess if the new glucometer will lead to a significant improvement, so both meters need to be compared. They should be tested for reproducibility, both 'within run' and 'between run'. And the meters will be tested for precision by measuring samples on both glucometers and on the RxL chemistry analyser for reference. Also other specifications and characteristics of the glucometers will be taken into account.

A low or a high blood glucose level can be critical for the patient. This conditions have to be mended as fast as possible by glucose intake or insuline injection. That's why fast, trustable glucose measurements are important for the patient's life.

Both meters are point of care tests, i.e. they are performed near the patient in stead of in the laboratory. This means that results are almost immediately available.

So it is very important that the results are trustable. This is assessed through reproducibility tests and precision tests. For reproducibility both 'within run' tests and 'between run' tests were performed. To measure the precision of the glucometers, we compared them to a reference measurement on the Dimension RXL chemistry analyser. The results are good: for the Glucocard Memory PC and the Accu-Chek Inform is the variation coefficient of the reproducibility not exceeding 5%. This is so for both 'within run' and 'between run' tests. The only exception is the 'between run' test of the Glucocard Memory PC because of bad measurements in the hospital. For the precision tests there was for every comparison a minimum correlation of 0,98 where 0,95 is the minimum correlation for validation. We conclude that both the Glucocard Memory PC and the Accu-Chek Inform are reliable regarding test results.

Another important factor for the trustability is the ability to trace the results. This check of the measurements can only be done well with the Accu-Chek Inform because of the bi-directional communication system with a central server. This server stores files with patient identification and user identification which are mandatory before the meter performs a measurement.

Finally there can be concluded that both glucometers give good measurement results but the ability to trace the measurements gives the Accu-Chek Inform a definite advantage.

Inhoudstafel

	Woord vooraf	2
	Samenvatting	3
	Summary	4
	Inhoudstafel	5
	Inleiding	6
1	Sacchariden	7
1.1	Inleiding en structuren.....	7
1.2	Koolhydratenmetabolisme.....	8
1.2.1	Vertering.....	8
1.2.2	Hormonale regeling.....	10
2	Diabetes mellitus	13
2.1	Epidemiologie en frequentie.....	13
2.2	Risicofactoren voor diabetes.....	15
2.3	Classificatie van diabetes.....	15
2.4	Complicaties.....	16
3	Glucosebepaling	19
3.1	Glucocard Memory PC van Menarini Diagnostics.....	19
3.1.1	Inleiding.....	19
3.1.2	Meetprincipe.....	20
3.1.3	Kalibratie.....	20
3.1.4	Uitvoering van de test.....	20
3.1.5	Kwaliteitscontrole (QC) van de Glucocard Memory PC.....	20
3.2	Accu-Chek Inform van Roche Diagnostics.....	21
3.2.1	Inleiding.....	21
3.2.2	Meetprincipe.....	22
3.2.3	Uitvoering van de test.....	23
3.2.4	Kwaliteitscontrole (QC) van de Accu-Chek Inform.....	23
3.2.5	Vergelijking van de toestelspecificaties.....	23
3.3	Dimension RxL chemie analyser.....	24
3.3.1	Inleiding.....	24
3.3.2	Meetprincipe.....	24
3.3.3	Uitvoering van de test.....	24
3.3.4	Kwaliteitscontrole.....	24
4	Vergelijkende studie	25
4.1	Uitvoering.....	25
4.2	Gebruikte materialen.....	26
4.3	Methodevalidatie.....	26
4.3.1	‘Within run’ reproduceerbaarheid van de Accu-Chek Inform.....	26
4.3.2	‘Between run’ reproduceerbaarheid van de Accu-Chek Inform.....	27
4.3.3	‘Between run’ reproduceerbaarheid van de Glucocard Memory PC.....	28
4.3.4	‘Within run’ reproduceerbaarheid op patiëntenstalen.....	29
4.3.5	Juistheid.....	35
4.3.6	Vergelijking in tabelvorm.....	40
	Besluit	41
	Literatuurlijst	42

Inleiding

Voor een goede werking in het labo is goed materiaal vereist. Dit wil ook zeggen dat men steeds moet innoveren daar stilstaan kan gelijk gesteld worden aan achteruit gaan. In dat opzicht is het dan ook noodzakelijk steeds nieuwe toestellen te testen en te vergelijken met de toestellen die op dat moment gebruikt worden in het labo, of in het ziekenhuis wanneer het point-of-care-testen (POCT) betreft. Om dan na een gefundeerde analyse uit te maken of het nieuwe toestel een voldoende verbetering zal betekenen.

In dit geval betreft het twee glucometers die zullen vergeleken worden. Een glucometer is een point-of-care toestel, een toestel dat aan het bed van de patiënt de glucosewaarde in het bloed kan meten, zodat het bloedglucosegehalte vlug kan gecontroleerd worden en, indien nodig, aangepast worden door de patiënt insuline in te spuiten of glucose bij te geven.

Het toesteltype dat momenteel in gebruik is, is de Glucocard Memory PC van het bedrijf Menarini Diagnostics. Deze glucometer wordt op dit moment in het labo in het Heilig Hart ziekenhuis in Mol gebruikt. Hiermee worden door de verpleging op alle afdelingen glucoses geprikt.

Het nieuwe toestel is de Accu-Chek Inform van fabrikant Roche Diagnostics. Dit toestel werd speciaal voor deze vergelijkende studie een tijdje uitgeleend aan het labo in Mol.

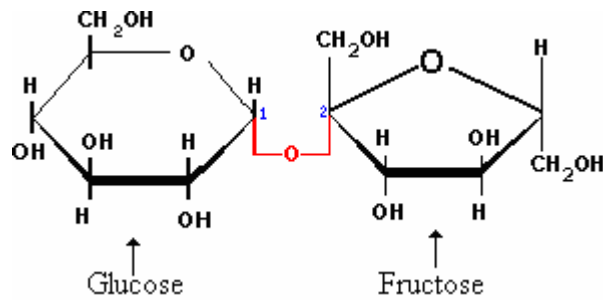
Theoretische achtergrond over sacchariden en hun metabolisme vindt u in het eerste deel van dit eindwerk. Dit is van belang voor een goede situering van de noodzaak aan glucosemetingen in het ziekenhuis, in het bijzonder metingen aan het bed van de patiënt.

Daarna zal dit werk een praktisch stuk bevatten waarin beide toestellen vergeleken worden. Ook worden de toestellen afzonderlijk gecontroleerd op reproduceerbaarheid. Deze resultaten zullen statistisch verwerkt worden en nadien gebruikt worden voor een beslissing te nemen omtrent de aanschaf van de Accu-Chek Inform.

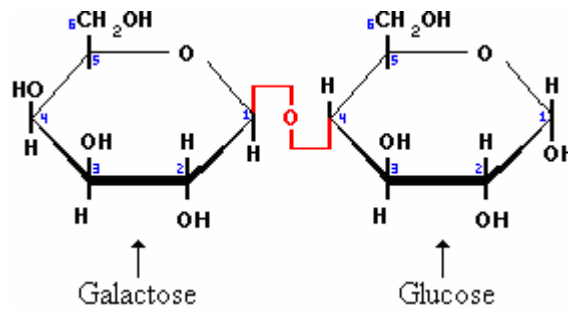
1. Sacchariden

1.1 Inleiding en structuren

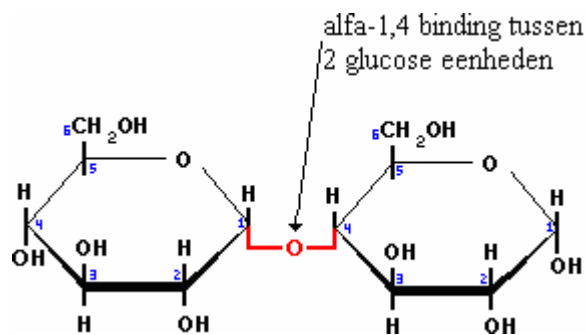
Koolhydraten zijn een zeer belangrijke voedingscomponent voor de mens. Ze leveren zeer veel energie. In een normaal dieet haalt iemand 50 tot 90 % van zijn koolhydraten uit brood, aardappelen, rijst en groenten. Andere belangrijke koolhydraatbronnen zijn enkele mono- en disacchariden. In kandij- en bietensuiker zitten sucrose, in melk en afgeleide melkproducten zit lactose en door hydrolyse van zetmeel wordt maltose bekomen.



Figuur 1.1: Saccharose of α -D-glucopyranosyl- β -D-fructofuranose

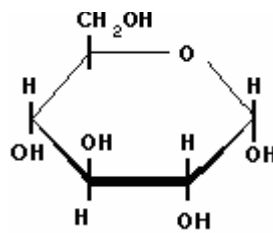


Figuur 1.2: α -D-lactose of β -D-galactopyranosyl-4- α -D-glucopyranose

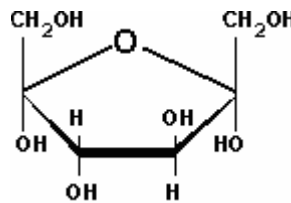


Figuur 1.3: α -D-maltose of α -D-glucopyranosyl-4- α -D-glucopyranose

Monosacchariden zoals glucose en fructose vindt men terug in fruit en honing.



Figuur 1.4: α -D-glucose of α -D-glucopyranose



Figuur 1.5: α -D-fructose of α -D-fructofuranose

1.2 Koolhydratenmetabolisme

1.2.1 Vertering

Zetmeel en glycogeen uit de voeding worden gedeeltelijk verteerd door het speekselamylase. Dit zorgt voor de vorming van maltose en intermediaire dextrines.

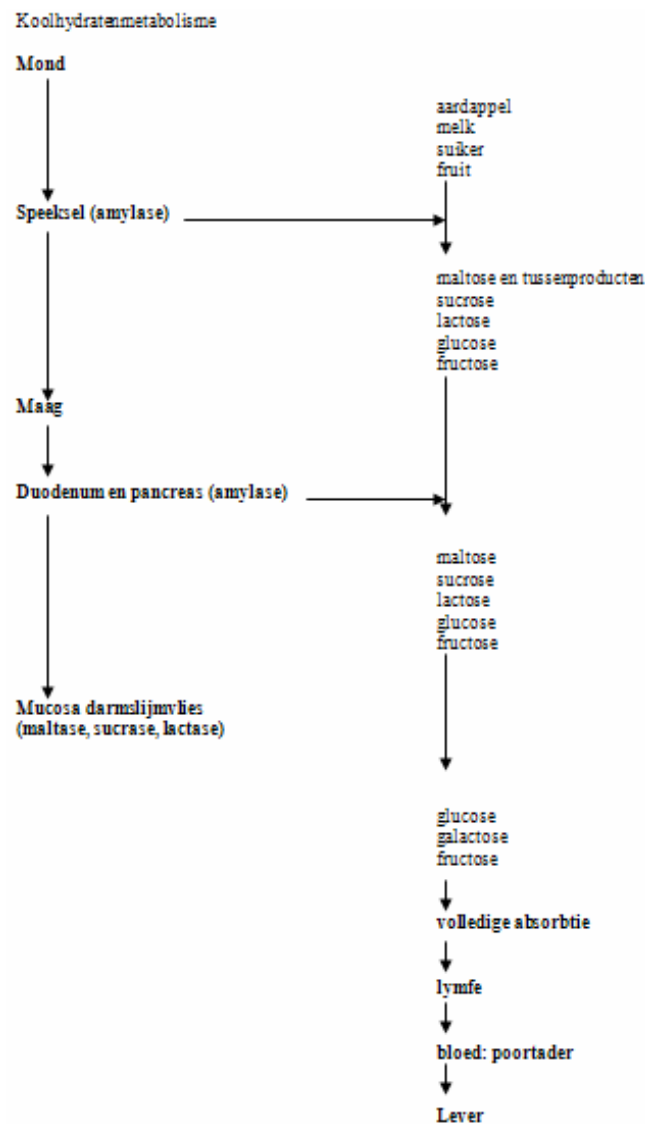
De enzymactiviteit van amylase wordt daarna geïnhibeerd door de lage pH van de maag.

Eens in de dunne darm stijgt de pH weer door het alkalische pancreasvocht. Dit vocht bevat ook een amylase dat de vertering van zetmeel en glycogeen zal verder zetten tot de uiteindelijke vorming van maltose.

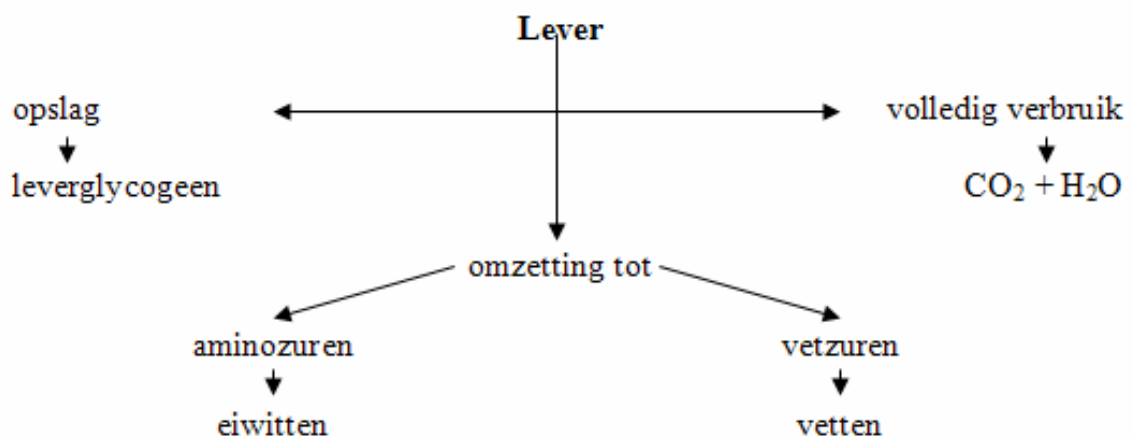
Het gevormde maltose en de ingenomen disacchariden lactose en sucrose worden gesplitst tot monosacchariden zoals glucose, galactose en fructose (de zogenaamde hexosen) door de enzymen maltase, lactase en sucrase die aanwezig zijn in de intestinale mucosa.

Deze monosacchariden worden volledig geabsorbeerd ter hoogte van de mucosacellen via een actief transportsysteem. De absorptiegraad van glucose en galactose is vele malen hoger dan deze van de passieve absorptie van bijvoorbeeld xylose. Fructose kan omgezet worden tot glucose tijdens het absorptieproces.

De hexosen worden dan via de poortader naar de lever vervoerd, waar verdere metabolisering, vervoer of opslag zal gebeuren afhankelijk van de noden van het lichaam. Zo zijn er meerdere mogelijkheden. Ten eerste kunnen de hexosen omgevormd tot en gestockeerd worden als leverglycogeen. Ook kan een volledige afbraak gebeuren tot CO_2 en H_2O voor onmiddellijke energielevering. Ofwel worden de hexosen omgezet naar ketozuren, aminozuren en eiwitten. Bij overaanbod aan hexosen zal ook omzetting tot vet en opslag in de vetweefsels plaats vinden. In het bloed blijft altijd een deel van de glucose-eenheden achter, dit is normaal tussen 74 en 106 mg%.



Figuur 1.6: Koolhydratenmetabolisme



Figuur 1.7: Koolhydratenmetabolisme in de lever

1.2.2 Hormonale regeling

Het bloedsuikergehalte is het nettoresultaat van de verschillende processen zoals glycogenese, glycogenolyse, gluconeogenese en glycolyse.

De lipogenese is de vetopbouw, de vorming van vet. De glycogenese is de omzetting van glucose naar glycogeen. Glycogenolyse is de afbraak van glycogeen ter vorming van glucose en andere intermediaire producten. Glycolyse de afbraak van glucose en andere hexosen ter vorming van lactaat of pyruvaat. Gluconeogenese is de vorming van glucose uit niet-koolhydraatbronnen zoals aminozuren, glycerol of vetzuren.

Bij een korte periode zonder voedsel, een korte vastenperiode, dreigt een tekort te ontstaan aan suiker in het bloed. De bloedglucoseconcentratie wordt dan bijgestuurd door de glycogeenvoorraad van de lever en eventueel de nieren aan te spreken.

De bloedsuikerconcentratie mag niet te fel beïnvloed worden door grote veranderingen in het voedingspatroon. Hiervoor bestaat een soort feedbackmechanisme in het lichaam. Het hormoon insuline zorgt voor een verlaging van het bloedglucosegehalte, anderzijds zorgen hormonen zoals glucagon, cortisol, adrenaline en het groeihormoon voor een stijging van het bloedsuikergehalte.

Insuline is een hormoon, een polypeptide, dat gesecreteerd wordt door de β -cellen van de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier (pancreas). Het maakt de opname van glucose mogelijk in de lever-, spier-, en vetweefselcellen en zal zo ook de opslag bevorderen van dit energiestruaat onder de vorm van glycogeen, vet en eiwit.

Insuline werkt in op cellulair niveau, via binding aan een specifieke hormoonreceptor op het celmembraan. Het complex dat daar gevormd wordt activeert een 'second messenger', een soort van boodschappermolecule. Dit geeft dan veranderingen in de cellulaire activiteit die leiden tot membraanveranderingen en enzymatische veranderingen. Dit zorgt er voor dat glucose opgenomen wordt in de cel. Welke deze 'second messenger' juist is, is voor insuline nog niet gekend. Wel weet men reeds zeker dat het een klein peptide is dat gevormd wordt door de celmembraaneiwitten.

Zwaarlijvige mensen met een normaal koolhydraatmetabolisme hebben meestal meer insuline nodig dan mensen met een normaal gewicht. Daarbij ligt het probleem niet bij het insulinemolecule zelf, maar wel bij het effect op de cellen: er ontstaat een soort resistentie. In de praktijk wil dit zeggen dat er minder insulinereceptoren zullen gevormd worden op het celmembraan.

Vermindering van gewicht zal een daling van de seruminsuline concentratie veroorzaken. Hierbij gaat dan weer een stijging van het aantal insulinereceptoren plaatsvinden.

De hormonen met tegengestelde, regulerende werking (bijv. glucagon) leveren glucose die komt van de afbraak van glycogeen door de glycogenolyse. Ook een mogelijkheid is de stimulatie van glucosesynthese uit vetten en eiwitten door gluconeogenese.

Het polypeptide glucagon wordt gesecreteerd door de alfacellen van de eilandjes van Langerhans van de pancreas, en doet de bloedglucoseconcentratie stijgen. Het stimuleert ook de hepatische glycogenolyse en gluconeogenese, anderzijds heeft het geen invloed op het

spierglycogeen wat je merkt door de aanwezigheid van lactaat en pyruvaat bij toediening van glucagon.

Het groeihormoon is een polypeptide dat wordt gesecreteerd door de voorkwab van de hypofyse, het heeft een antagonistische werking op insuline en doet de bloedglucoseconcentratie stijgen.

Het adrenocorticotroop hormoon is een hormoon gesecreteerd door eveneens de hypofysevoorkwab, en eveneens een antagonist van insuline en doet dus de bloedglucoseconcentratie stijgen.

Cortisol dat wordt gesecreteerd door de bijnierschors stimuleert op zijn beurt de gluconeogenese en is ook een antagonist van insuline en doet ook het bloedsuikergehalte stijgen.

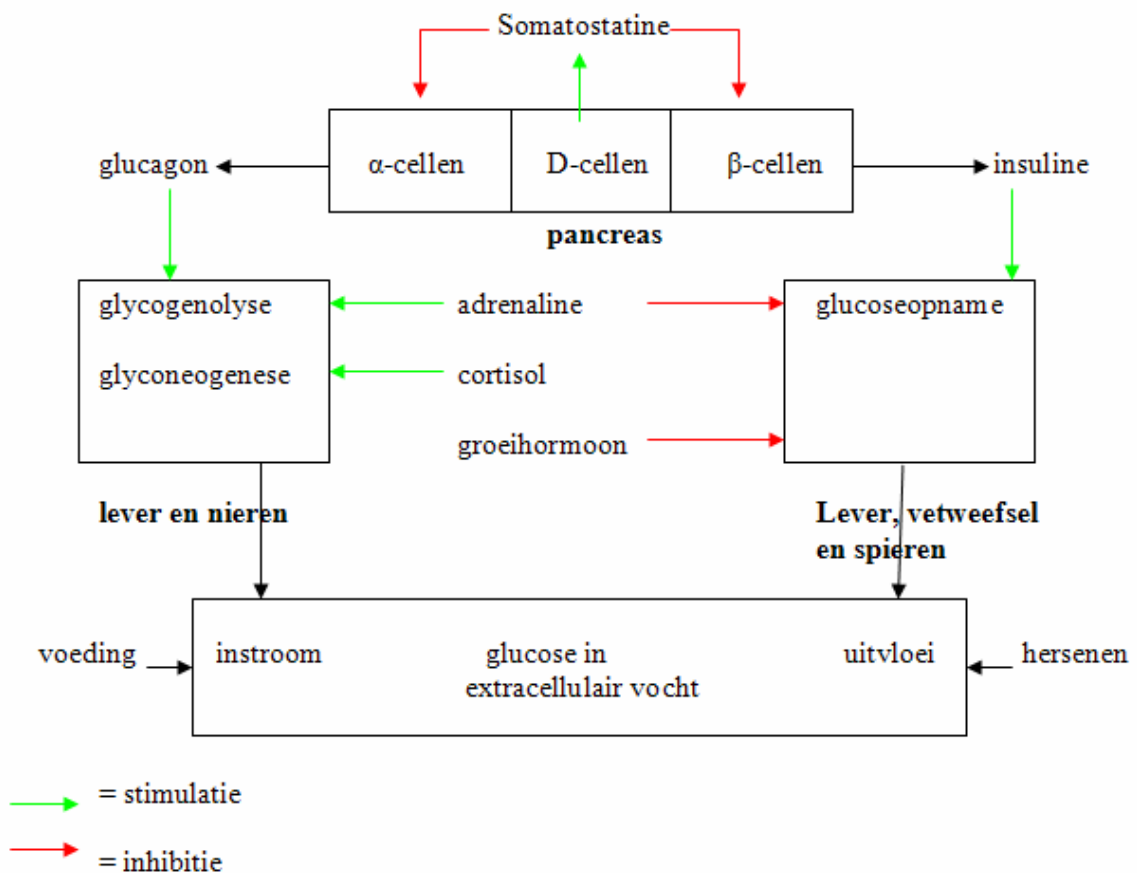
Adrenaline, een catecholamine, gesecreteerd door het bijniermerg, stimuleert de glycogenolyse en geeft een stijging van de bloedsuikerspiegel.

Zowel fysische als emotionele stress doen het adrenalinegehalte stijgen wat een directe stijging van glucose in het bloed tot gevolg heeft voor snelle energielevering.

Thyroxine wordt uitgescheiden in de schildklier, het is een getetra-iodeerd aminozuur gevormd uit tyrosine en het stimuleert de glycogenolyse.

Ook het humaan placentaire lactogeen (menselijk chorionisch somatomammotropine) heeft zijn invloed. Dit polypeptide wordt gesecreteerd door de placenta en heeft een anti-insuline activiteit. Dit is waarschijnlijk ook de oorzaak voor het ontstaan van een diabetische ketoacidose bij zwangere vrouwen die geen diabetes hadden voor de zwangerschap en die ook geen insuline meer nodig hebben na het beëindigen ervan.

Somatostatine ten slotte is een polypeptide, gesecreteerd door de D-cellen van de eilandjes van Langerhans van de pancreas en door de hypothalamus. Dit zorgt voor inhibitie van de vrijzetting van groeihormoon in de hypofyse en inhibitie van de secretie van glucagon en insuline. Dus er is een relatie tussen deze twee hormonen en een derde hormoon afkomstig van hetzelfde orgaan, de pancreas.



Figuur 1.1: Hormonale invloed op de glucose homeostase

De meest voorkomende pathologie in verband met het koolhydraatmetabolisme is diabetes mellitus, waarbij door een gebrek aan insuline de glucose niet in de cellen opgenomen kan worden. Hierdoor ontstaat hyperglycemie, dit is een teveel aan glucose in het bloed, en zullen de cellen hun energie bij andere bronnen moeten gaan halen. Deze andere bronnen zijn de vetten, dit zal dan ook leiden tot een veranderd vetmetabolisme en de verhoogde productie van reststoffen zoals ketonlichamen. Ketonlichamen zijn in te hoge concentraties dan weer schadelijk voor het lichaam, ze geven een diabetische ketoacidose, een verzuring van het bloed.

Men moet echter goed oppassen met het toedienen van insuline bij diabetici. Bij teveel aan insuline, een overproductie of een te hoge toediening, kan dit leiden tot een hypoglycemie. Dit is een te laag bloedglucosegehalte wat nog gevaarlijker is dan een te hoog gehalte daar hier een kleinere marge is.

2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus is een ziekte die gekenmerkt wordt door een volledige of gedeeltelijke afwezigheid van insulineactiviteit. Dit leidt tot het ontstaan van een hyperglycemie.

De volledige afwezigheid van de insulineproductie door de β -cellen van de pancreas wordt geklasseerd als type 1 of insulinedependente diabetes mellitus, de gedeeltelijke afwezigheid is type 2 of niet-insulinedependente diabetes mellitus.

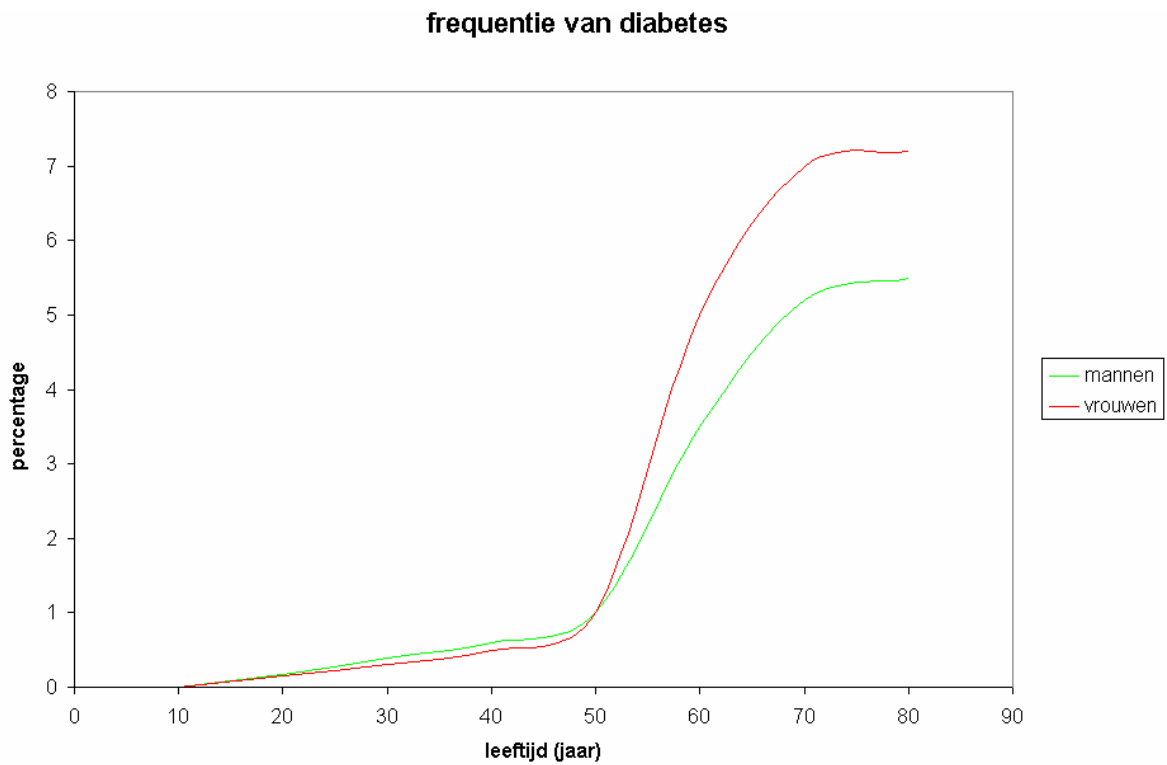
Zowel bij het type 1 als het type 2 diabetes mellitus is de werking van de β -cellen gestoord. Bij de meeste personen met type 2 diabetes mellitus wordt ook een vermindering van de perifere activiteit van insuline aangetroffen. Dit kan het gevolg zijn van een vermindering van het aantal insulinerceptoren, van een vermindering van de affiniteit van insuline ten opzichte van de insulinerceptoren of van stoornissen in het systeem na de binding.

Het grote probleem is echter dat diabetes patiënten specifieke complicaties kunnen ontwikkelen op korte en/of lange termijn zoals retinopathie met blindheid tot gevolg, niercomplicaties met uremie tot gevolg, zenuwstoornissen en bloedsomloopstoornissen die kunnen leiden tot weefselbeschadigingen.

2.1 Epidemiologie en frequentie

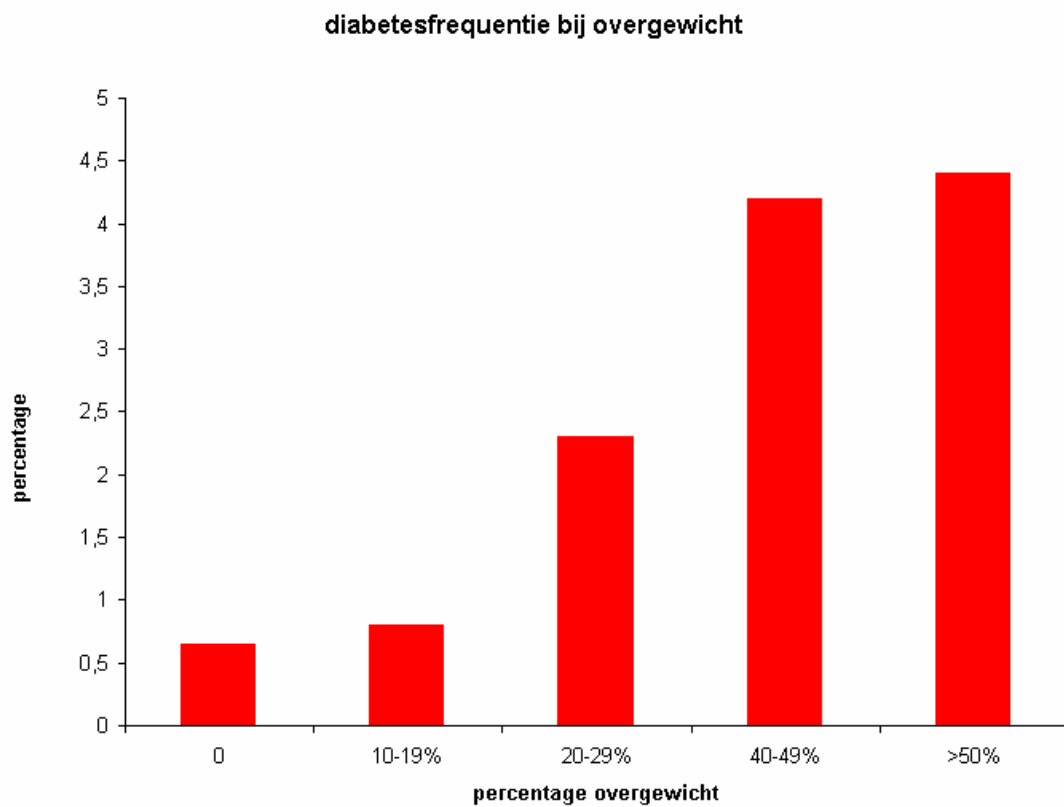
Diabetes mellitus is een van de meest voorkomende stofwisselingsziekten. Ongeveer 2 tot 3 % van de Westerse bevolking lijdt aan diabetes.

Hoe ouder je wordt hoe meer kans je hebt op ontwikkeling van diabetes, de frequentie neemt dus toe met de leeftijd. Ongeveer 80 % van alle diabeten is ouder dan 40 jaar. Vrouwen zijn ook meer vatbaar voor diabetes bij het ouder worden dan dat dit bij mannen het geval is zoals onderstaande grafiek ook illustreert.



Figuur 2.1: Diabetesfrequentie naar leeftijd in functie van percentage diabetespatiënten

Ook een te hoog gewicht vormt een belangrijke risicofactor voor diabetes zoals de staafdiagram duidelijk weergeeft.



Figuur 2.2: Diabetesfrequentie bij overgewicht in functie van het percentage diabetespatiënten

Vroegtijdige ontdekking van diabetes mellitus is zeer belangrijk om irreversibele schade te voorkomen. Deze vroegtijdige diagnostiek begint meestal met een screening van de urine op zoek naar een eventuele glucosurie.

2.2 Risicofactoren voor diabetes

Voor de ontdekking van insuline was diabetes één van de voornaamste doodsoorzaken, sinds de ontdekking leeft toch nog 75 % met vaatcomplicaties. Ook 50 % van alle diabetesen sterft uiteindelijk aan vaataandoeningen. Als je als diabetespatiënt hypertensie hebt, een verhoogde hartslag, is er 10 % meer kans op een hartinfarct. Verder gaat diabetes ook vaak gepaard met een ontregelde vetfunctie en dus ook een verhoogd risico voor het hart. Glucosurie, vaak een gevolg van diabetes, geeft een verhoogde kans op urineweginfecties en op pyelonefritis. Nieraandoeningen komen ook vaak voor bij diabetici en dit geeft ook een verhoogde kans op hartproblemen. Het is over het algemeen dus zeer belangrijk om bij onderzoek naar diabetes, buiten de glucosebepaling, nog andere testen te doen zoals bijvoorbeeld cholesterol, triglyceriden, bloeddrukmeting, eiwit en bloed in urine.

2.3 Classificatie van diabetes

Primaire diabetes is het type diabetes dat wordt onderverdeeld in 2 types.

Secundaire diabetes is een hyperglycemie die het gevolg is van een andere ziekte, kwaal of genetische predispositie waarbij er een overmaat is aan cortisol, catecholaminen, groeihormoon, pancreastumor of pancreasonsteking. Dit leidt dan tot een β -cel incompetentie.

Type 1 is de insulinedependente diabetes mellitus. Vaak heeft het type 1 een virale oorzaak of is er een familiale relatie. Hier is een bijna geheel of geheel afwezige productie van insuline. 90 % van de gevallen wordt ontdekt op een leeftijd onder de 35 jaar en er wordt ook wel gesproken over juveniele diabetes. Deze patiënten kunnen niet zonder insuline. 25-30 % van de diabetici behoren tot dit type.

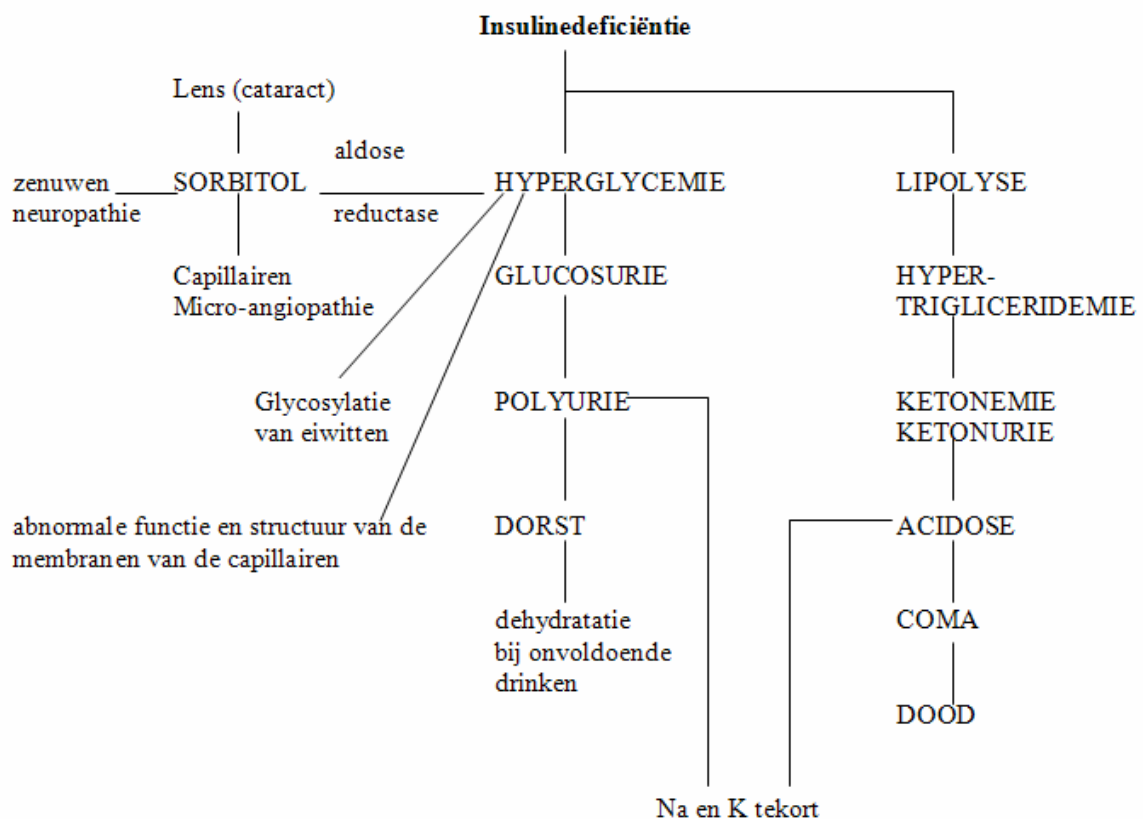
Type 2 niet insulinedependente diabetes mellitus is echter de meest voorkomende soort van suikerziekte. De oorzaak ligt vooral genetisch of bij bijkomende factoren zoals obesitas. De glucoseopname in de spieren is lager hoe dikker de patiënt is. Bij zwaarlijvigheid is het aantal receptoren voor insuline op het celmembraan gedaald. Ook te weinig beweging en overeten zorgt voor extra risico door te grote voorraad en te weinig verbruik. Sommige medicijnen hebben ook hun bijwerkingen. Corticosteroiden zorgen voor een stijging van de gluconeogenese en fenytoïne zorgt voor een daling van de insulinesecretie. Thiazide en andere diuretica geven dan weer een daling van de insulinesecretie en daling van de glucoseopname. Als laatste beïnvloedend medicijn zijn er contraceptiva die zorgen voor een lichte perifere insuline resistentie. Ook leeftijd speelt een belangrijke rol bij het type 2 diabetes mellitus.

2.4 Complicaties

Op korte termijn is er kans op hypoglycemie. Glucosebloedspiegels die extreem laag liggen gaan gepaard met zweten, tremor, honger, verwarring en uiteindelijk zelfs coma door een cerebrale glucopenie. De oorzaak van deze hypoglycemie bij patiënten die met insuline behandeld zijn ligt bij een te hoge dosis, het overslaan van een maaltijd, overdreven veel beweging of een combinatie van te weinig eten en een overmaat alcohol wat de glycogenolyse blokkeert.

Verder is er op korte termijn een diabetische ketoacidose mogelijk. Dit is vaak het eindpunt van een insulinedeficiëntie. Mogelijke verantwoordelijke factoren hiervoor zijn de accidentele reductie van de insulinedosage. Mogelijk kan ook een infectie, stress of andere ziekten, waarbij andere hormonen zoals glucagon, cortisol, catecholaminen, somatotrofine overmatig vrij komen, dit veroorzaken. De meest voorkomende oorzaken zijn slechte controle van de patiënt zelf bij insulinedosering door het negeren van signalen zoals polyurie en polydypsie, een verhoogd gevoel van dorst. Ook het niet contoleren van ketonlichamen in de urine hoort daarbij net als de incorrecte diagnose van braken. Braken is vaak een vroegtijdig teken van ketoacidose. De laatste veel voorkomende oorzaak is een laattijdige hospitalisatie van niet-stabiele diabetespatiënten.

Ketoacidose kan voorkomen worden als men de symptomen ervan kent en ook steeds in het oog houdt. Belangrijke symptomen op dat gebied zijn dehydratatie, lethargie, braken en hyperventilatie. Wanneer niet ingegrepen wordt bij deze symptomen zal dit onvermijdelijk lijden tot coma en zelfs de dood.



Figuur 2.3: Insulinedeficiëntie en de hierbij optredende gevolgen

Op lange termijn zijn er ook meerdere complicaties mogelijk. Microvasculaire complicatie is hier één van. Micro-angiopathie ten gevolge van diabetes, is een afwijking ter hoogte van de capillairen. Dit is te herkennen als een verdikking van de endotheellaag van de capillairen waardoor er een verandering optreedt in de structuur van het membraan en de permeabiliteit. Deze afwijking is een gevolg van slecht gecontroleerde insulinebehandeling van type 1 diabetes maar ook een genetische factor speelt een rol. Een aantal patiënten met het type 2 vertonen reeds micro-angiopathie bij de diagnose. Voor deze patiënten kan een zeer vroege diagnose zeer belangrijk zijn.

Retinopathie is een aandoening van het oognetvlies. Dit kan een gevolg zijn van een micro-angiopathie ter hoogte van het netvlies. Ook kan retinopathie een gevolg zijn van de productie van sorbitol. Dit sorbitol is toxisch voor het oognetvlies met als gevolg cataract, een vertroebeling van de lens in het oog. Ongeveer 10 % van alle diabetici vertonen een echte retinopathie, meer dan 50 % van de patiënten vertonen abnormaliteiten ter hoogte van capillairen van het oognetvlies.

Nefropathie is ook een complicatie van de lange termijn. Al op 12 maanden na de diagnose kunnen abnormaliteiten ter hoogte van het membraan van de glomeruli microscopisch opgespoord worden. Deze aandoening komt wel slechts veel later tot klinische uiting wat een vroege diagnose toch weer uiterst belangrijk maakt. Proteïnurie is meestal een eerste teken van een nieraandoening. Dit betreft dan specifiek albumine in de urine. Wanneer er een albuminurie optreedt zijn er al vrij grote letsels ter hoogte van de glomeruli. Een vroegtijdige diagnose van micro-albuminurie zou hier ook weer voordelig kunnen zijn voor de patiënt. Een strenge controle van de bloedsuikerspiegel en de bloeddruk kan de kans op nefropathie sterk doen dalen.

Op lange termijn zijn ook aandoeningen van de grote vaten mogelijk. Atherosclerose kan optreden, dit is een ziekte waarbij er veranderingen in de arteriën optreden door haardgewijze ophoping van lipoiden, polysacchariden, bloed, bloedproducten, bindweefsel en kalkneerslag. Bij diabetici verschijnt atherosclerose al op jonge leeftijd en zal veel vlugger evolueren en op die manier ernstige vormen aannemen. Hoge calorie- en vetinname zijn factoren die verantwoordelijk kunnen zijn voor deze aandoening bij het type 2 diabetes mellitus. De patiënt zal dus goed op zijn voeding moeten letten. Belangrijke klinische symptomen hierbij zijn cerebrovasculaire accidenten, ischemie van het myocard, hartinfarct en arteriopathie ter hoogte van de ledematen.

Een diabetische voet is ook een typische aandoening bij diabetes patiënten van zowel type 1 als type 2. Arteriële ischemie, belemmering van de doorstroming, leidt tot verhoogde weefselkwetsbaarheid. Micro-angiopathie en ongecontroleerde hyperglycemie verlagen de weerstand ten opzichte van infecties en verminderen de capaciteit tot wondheling. Soms is amputatie nodig.

Neuropathie kan ook optreden. Alle perifere zenuwgebieden zijn kwetsbaar ten gevolge van het neurotoxische sorbitol. Hier is een strenge en goede controle van de behandeling noodzakelijk om het voorkomen van de aandoening te verminderen.

Ook de combinatie van zwangerschap en diabetes kan optreden. Zo is er een effect van diabetes op zwangerschap. Vaak worden grote baby's geboren ten gevolge van een hyperglycemie bij de moeder. Zo zullen er grotere hoeveelheden suiker door de placenta geraken en zal de foetus op zijn beurt grotere hoeveelheden insuline aanmaken. Insuline is een

belangrijke groeifactor dus zal logischerwijs de groei van de foetus sterker gestimuleerd worden. Dit geeft ook een grotere kans op miskraam of vroeggeboorte. Bij een goede controle van de insulinebehandeling kan de kans op dit probleem echter sterk gereduceerd worden. Ook kan zwangerschap een effect hebben op diabetes. Glucosurie tijdens de zwangerschap kan voor komen maar is meestal reversibel, soms zijn er gevallen waarbij een permanente hyperglycemie ontstaat. Meestal is het optreden van glucosurie een gevolg van verhoogde glomerulaire filtratie waardoor meer glucose gefiltreerd wordt dan er gereabsorbeerd kan worden.

3 Glucosebepaling

Er zijn meerdere bepalingmethoden voor glucose, zo zijn er de een oxido-reductie methode, hexokinase methode, glucose-oxidase methode, glucose-dehydrogenase methode of o-toluidine methode. Voor de bepalingwijze die op de vergelijking van deze 2 glucometers van toepassing zijn verwijs ik naar de beschrijving van de twee glucometers en hun principes. In het klinisch laboratorium is er vóór de kwantitatieve test vaak een kwalitatieve screeningstest van de urine.

3.1 Glucocard Memory PC van Menarini Diagnostics



Figuur 3.1: Afbeelding van de Glucocard Memory PC

3.1.1 Inleiding

Het eerste toestel dat deel uitmaakt van de vergelijkende studie van twee glucometers is de Glucocard Memory PC van het bedrijf Menarini Diagnostics. Dit toestel wordt momenteel in het Heilig Hart ziekenhuis in Mol op de afdelingen gebruikt door de verpleging. Enkele opmerkingen hierbij zijn dat er slechts om de maand een kalibratie gebeurt. Als er dus na 1 maand abnormale waarden voorkomen, zijn al de stalen van die maand onbetrouwbaar. Verder kan elk lid van het verplegingsteam gebruik maken van de meter, dit geeft enkele gevolgen die nefast zijn voor het bekomen van goede en betrouwbare resultaten. Ten eerste is er geen controle over welke verpleger of verpleegster een glucosebloedspiegel gemeten heeft. Ook is de kalibratie niet gebeurd bij deze verpleger of verpleegster terwijl de kalibratie best gebeurt door de uiteindelijke gebruiker. Verder zijn er vergissingen mogelijk van patiënt, zeker bij patiënten die zichzelf niet (meer) kunnen identificeren. Toevallige fouten kunnen niet uitgesloten worden en ookal wordt ervan uitgegaan dat de verpleging haar uiterste best

doet en zeker niet moedwillig fouten gaat maken, toch moet een zo goed mogelijke traceerbaarheid nagestreefd worden.

3.1.2 Meetprincipe

Op een teststrip wordt 3 μL volbloed aangebracht, bekomen door met een prikpen een vingerprik uit te voeren waarna er een bloeddruppel op de vinger gevormd wordt. Het bloedmonster wordt automatisch in de juiste hoeveelheid opgezogen door de teststrip. In deze teststrip bevinden zich glucoseoxidase en kaliumferricyanide, die zullen reageren met de in bloed aanwezige glucose. Deze reactie levert dan evenredig aan de glucoseconcentratie kaliumferrocyanide op. Door oxidase produceert de kaliumferrocyanide een elektrische stroom die door de Glucocard Memory PC gemeten en vertaald wordt in een glucoseconcentratie. Voor het aanbrengen van het monster geeft de Glucocard Memory PC afwisselend de kalibratiefactor en de laatst gemeten waarde weer.

3.1.3 Kalibratie

De kalibratie is vereist bij het begin van elke verpakking teststrips. Het doel van de kalibratie is om de verschillen tussen de lotnummers onderling te compenseren. De kalibratie wordt uitgevoerd door een kalibratiestrip met F-code in de Glucocard Memory PC te plaatsen. De kalibratiecode verschijnt op het scherm en deze code staat ook vermeld op de verpakking van elke teststrip.

3.1.4 Uitvoering van de test

Voor de eigenlijke test is het noodzakelijk om de Glucocard Memory PC, de Glucocard Memory teststrip en de prikpen bij de hand te hebben. De teststrip wordt na het openen van de verpakking in de Glucocard Memory PC aangebracht. Om de schermfunctie te controleren verschijnt er 888 op het scherm. Daarna volgt afwisselend de laatst gemeten waarde en de kalibratiecode. Deze F-code moet overeen komen met de code op de verpakking van de teststrip. Daarna wordt de patiënt geprikt in de vinger en komt er een bloeddruppel vrij. Het uiteinde van de teststrip wordt in deze bloeddruppel gehouden tot er een pieptoon komt. Nu zal de Glucocard Memory PC aftellen van 29 naar 0 waarna het resultaat op het scherm verschijnt. Op dit scherm zijn ook de datum en de tijd af te lezen. Na het verwijderen van de teststrip zal de meter zich automatisch uitschakelen.

3.1.5 Kwaliteitscontrole (QC) van de Glucocard Memory PC

Elke maand moet de werking van de Glucocard Memory PC gecontroleerd worden, dit door de checkstrip te gebruiken die bij in het etui van de Glucocard Memory PC zit. De checkstrip wordt uit de verpakking gehaald en in de Glucocard Memory PC aangebracht. Ook hier verschijnt ter controle van de schermfunctie 888 op het scherm. Nu wordt het einde van de strip in de controle vloeistof aangebracht. Daarna verschijnt er een waarde en deze waarde wordt gecontroleerd op de range die op de plastic verpakking terug te vinden is. Er is enkel een normale glucoseconcentratiecontrole die uitgevoerd wordt. Ook de batterij wordt

gecontroleerd op de display. Elke meter heeft zijn eigen logboek waarin QC-resultaten genoteerd worden. Ook de batterijstatus wordt hierin vermeld en de meter wordt gecontroleerd op hygiënisch proper uitzicht. De resultaten worden nadien vanuit het logboek in een computerprogramma ingegeven dat zorgt voor de verwerking. Het evaluatierapport van elke Glucocard Memory PC wordt afgedrukt en in het respectievelijke logboek bewaard. Wanneer het QC-resultaat binnen drie standaarddeviaties van het gemiddelde ligt mag de glucosemeter in omloop blijven. Anders wordt de glucosemeter uit omloop genomen en volgt nazicht door de firma Menarini Diagnostics.

3.2 Accu-Chek Inform van Roche Diagnostics



Figuur 3.2: Afbeelding van de Accu-Chek Inform

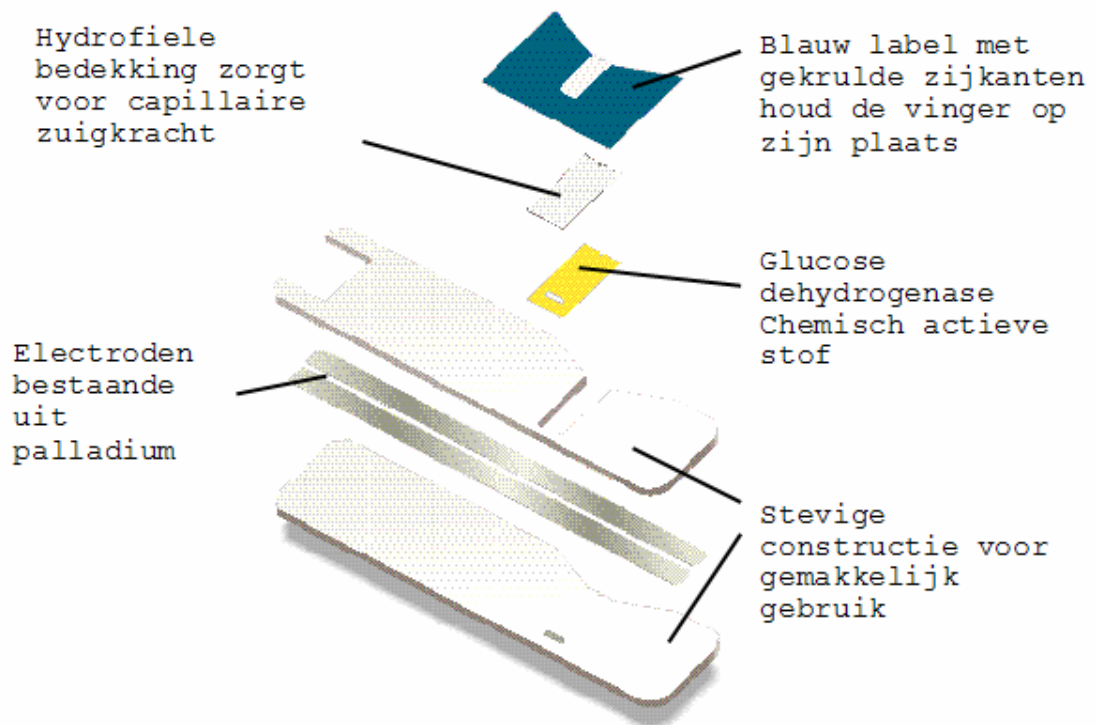
3.2.1 Inleiding

De Accu-Chek Inform is het 2de toestel dat deel uitmaakt van de vergelijkende studie. Deze glucometer is vervaardigd door de firma Roche Diagnostics. Dit toestel zal mogelijk de nu gebruikte Glucocard Memory PC vervangen in het Heilig Hart Ziekenhuis in Mol. Belangrijk in de keuze voor dit toestel is de mogelijkheid tot traceerbaarheid van de resultaten en het beter QC-systeem. Dit toestel wisselt rechtstreeks zijn resultaten uit met informatiesystemen in het labo en in het ziekenhuis. De communicatie kan zelfs in twee richtingen gebeuren. Dit toestel beschikt over een groot geheugen van 4000 metingen. Handig is ook de makkelijke bediening met een touch screen. Nog belangrijker is een patiënten- en gebruikersidentificatie.

Alle patiënten zullen vlak voor de meting ingescand worden via een barcode aangebracht op het polsbandje van de patiënt. De gebruikers zullen voor gebruik een persoonlijke code moeten ingeven die het mogelijk maakt te zien wie welke metingen heeft uitgevoerd. Ook opmerkingen en lotinformatie kunnen toegevoegd worden in de meter. Dit is in vergelijking met de Glucocard Memory PC alvast een enorme vooruitgang.

3.2.2 Meetprincipe

Op de teststrip wordt 4 μL volbloed aangebracht, bekomen door met een prikpen een vingerprik uit te voeren waarna er een bloeddruppel op de vinger gevormd wordt. Het bloedmonster wordt automatisch in de juiste hoeveelheid opgezogen door de teststrip. Het resultaat wordt automatisch weergegeven als waarden in serum in plaats van waarden voor volbloed. Zo is een vergelijking met de glucosewaarden uit de RxL mogelijk zonder correctiefactor. De teststrip bestaat uit verschillende lagen.



Figuur 3.3: Samenstelling van de Accu-Chek Inform teststrips

De glucoseconcentratie in het staal wordt op een ampèrometrische manier bepaald. Glucose wordt geoxideerd in de reactieve zone van de test strip door glucosedehydrogenase. Daardoor wordt evenredig hexacyanoferraat (III) gereduceerd tot hexacyanoferraat (II). Dit gevormde hexacyanoferraat (II) wordt terug geoxideerd door de palladiumelektrode. Hierbij ontstaat een elektronenstroom die proportioneel is met de glucoseconcentratie van het staal en deze wordt in de Accu-Chek Inform gemeten door een ampèremeter.

3.2.3 Uitvoering van de test

Na het aanzetten van het toestel kom je in het gebruikersidentificatiescherm. Hier kan je handmatig de gebruiker invoeren of de persoonlijke barcode van de gebruiker inscannen. Kies vervolgens in het hoofdmenu voor 'patiëntentest'. Zo komt er een scherm waar de identificatie van de patiënt, handmatig of door inscannen van de barcode van de patiënt aan de polsband, kan ingevoerd worden. Daarna wordt het codenummer op de teststrokenflacon gecontroleerd met de nummer die op het scherm verschijnt. Indien deze nummer klopt wordt er op 'ja' gedrukt. De teststrook wordt in de meter geschoven en op de meter verschijnt een ander scherm zodra de teststrook correct is ingevoerd. Zodra er ook een knipperende druppel op het scherm verschijnt wordt de teststrook tegen de druppel aangebracht. Zolang de test duurt loopt er een zandloper op het scherm. Bij te weinig bloed, wanneer er nog een gele kleur van het teststrookje te zien is, moet er binnen de 15 seconden meer bloed aangebracht worden. Als die 15 seconden verstreken zijn en er is nog steeds niet voldoende bloed opgenomen moet de test opnieuw uitgevoerd worden voor een betrouwbaar resultaat. Na de test verschijnt het resultaat op het scherm. Opmerkingen kunnen hier nog ingevoerd worden door op 'opmerk' te drukken.

3.2.4 Kwaliteitscontrole (QC) van de Accu-Chek Inform

Zodra het toestel aan staat moet de identificatienummer van de gebruiker ingevoerd worden. Daarna wordt in het hoofdmenu gekozen voor controletest. Hier is keuze tussen twee niveaus. Er wordt gekozen tussen level 1 of level 2 controle. Dan wordt gecontroleerd of de lotnummers van de controleoplossingen overeen komen met het nummer op het scherm. Als dit klopt wordt er op ja gedrukt en wordt de teststrook ingevoerd. Als het toestel klaar is vraagt het om de controleoplossing aan te brengen op de teststrook. Belangrijk is om de controleoplossing goed op te mengen voor gebruik en de eerste druppel te verwijderen. De tweede druppel wordt aangebracht op de teststrook en een zandloper verschijnt op het scherm. Als de test goed ligt verschijnt er 'corr' op het scherm.

3.2.5 Vergelijking van de toestelspecificaties

	Glucocard Memory PC	Accu-Chek Inform
Test	glucosebepaling in volbloed (geen testresultaten van niet veneus bloed voor handen)	glucosebepaling in volbloed (capillair, neonataal, veneus en arterieel)
Monstervolume	3 μ L	4 μ L
Meetbereik	20-600 mg/dL (1,1-33,3 mmol/L)	10-600 mg/dL (0,56-33,3 mmol/L)
Meettijd	30 seconden	24 seconden
Kalibratie	Met behulp van kalibratiestrip	Lot specifieke code bij elke nieuwe doos test strips
Gebruikstemperatuur	10-40 °C	14-40 °C

Figuur 3.4: Toestelspecificaties van de Glucocard Memory PC en de Accu-Chek Inform

Uit bovenstaande toestelspecificaties van zowel de Glucocard Memory PC als de Accu-Chek Inform blijkt dat deze toestellen op dit gebied weinig verschillen. Belangrijkste opmerking is

dat de Accu-Chek Inform glucosebepalingen mag doen op zowel capillair, neonataal, veneus als arterieel bloed.

3.3 Dimension RxL chemie analyser

3.3.1 Inleiding

De Dimension RxL chemie analyser zullen we gebruiken als referentiemeetmethode. Dit toestel staat in het labo van het Heilig Hart Ziekenhuis in Mol en hierop kunnen veel verschillende chemische bepalingen in serum gebeuren. Voor de testen van de juistheid van de twee glucometers wordt dan ook de glucose bepaald op de Dimension RxL.

3.3.2 Meetprincipe

De glucosebepalingsmethode voor het Dimension klinisch chemisch systeem is een in vitro diagnostische test voor de kwantitatieve bepaling van glucose in menselijk serum. Hexokinase (HK) katalyseert de fosforilatie van glucose in de aanwezigheid van adenosine-5'-trifosfaat (ATP) en Mg^{2+} ter vorming van glucose-6-fosfaat (G-6-P) en adenosinedifosfaat (ADP). Het G-6-P wordt dan geoxideerd door glucose 6 fosfaat dehydrogenase (G-6-PDH) in de aanwezigheid van nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+) ter vorming van 6-fosfogluconaat en NADH. Een mol van NAD^+ wordt gereduceerd tot 1 mol NADH voor elke mol aanwezige glucose. De absorptie van de aanwezige hoeveelheid NADH wordt bepaald door gebruik te maken van een bichromatische eindpunttechniek bij 340 en 383 nm. Het verschil in absorptie geeft de hoeveelheid gevormde NADH weer.

3.3.3 Uitvoering van de test

De heparinebuis wordt gecentrifugeerd waarna er een scheiding is tussen het serum en de rode bloedcellen. Op het bovenliggende serum zal de Dimension RxL zijn glucosetest uitvoeren, hiervoor wordt de buis in het toestel geplaatst en worden de gegevens en plaats in het toestel ingegeven. Het toestel print het resultaten en de gegevens samen af.

3.3.4 Kwaliteitscontrole

Op de Dimension RxL worden dagelijks kwaliteitscontroles uitgevoerd en als die niet goed liggen wordt er gezocht naar het probleem en moet dit eerst verholpen worden. Er kan dus vanuit gegaan worden dat de Dimension RxL als referentiewaarde kan dienen aangezien bij dit toestel reeds gedurende lange tijd twee maal per dag controles worden uitgevoerd. Deze controles zijn ook gedurende de hele test periode uitgevoerd door de laborant met dienst aan dat toestel.

4 Vergelijkende studie

4.1 Uitvoering

Met beide toestellen testen we dezelfde honderd willekeurige stalen om de Juistheid (precision) van de toestellen te controleren. Dit komt dus neer op een dubbele bepaling van de glucose op alle stalen. De testen zullen staal per staal gebeuren zodat tijd geen invloed zal hebben op de glucoseconcentratie. Daar elke patiënt twee maal geprikt zou moeten worden om deze toestellen bij patiënten te testen en te vergelijken, is besloten om de testen uit te voeren op bloed uit heparinebuizen. Alvorens deze te centrifugeren wordt de glucosebepaling met beide glucometers gedaan. Daarna wordt de heparinebuis gecentrifugeerd en zal de glucose, ongeveer 15 à 20 minuten later, ook op de Dimension RxL gemeten worden, genummerd van een tot honderd. Daarna worden deze gegevens statistisch verwerkt (lineaire regressie analyse).

Anderzijds wordt ook de nauwkeurigheid (accuracy) onderzocht, zowel 'within run' als 'between run'. Hiervoor zullen bij zowel de Accu-Chek Inform als bij de Glucocard Memory PC twintig testen uitgevoerd worden met kwaliteitscontrole materiaal. Bij de Accu-Chek Inform met hoog en laag level. Bij de Glucocard Memory PC met hoog en normaal level. De 'within run' reproduceerbaarheid wordt eveneens nagegaan met patiëntenstalen. Hiervoor zal een lage glucosewaarde, normale glucosewaarde en hoge glucosewaarde zowel op de Accu-Chek Inform als op de Glucocard Memory PC twintig maal getest worden. Voor een goede reproduceerbaarheid moet een variatiecoëfficiënt van minder dan 5 % bekomen worden.

Voor de 'within run' reproduceerbaarheid bij de Accu-Chek Inform voeren we twintig maal na elkaar dezelfde test uit met een lage glucosewaardetestvloeistof. Daarna twintig maal met een hoge glucosewaardevloeistof. Voor de 'between run' reproduceerbaarheid wordt twee maal per dag de lage en hoge controle vloeistof gemeten, tot men aan twintig metingen komt. Zo wordt achteraf statistisch weer verder bepaald hoe nauwkeurig de meter is, hoe reproduceerbaar de resultaten dus zijn. Dit komt erop neer dat bepaald wordt hoe dicht resultaten, van net dezelfde meting, bij elkaar liggen.

Vervolgens zullen bij de Glucocard Memory PC testresultaten verkregen worden. Deze testen worden systematisch in het ziekenhuis uitgevoerd zodat deze resultaten worden overgenomen zonder nog eens de testen uit te voeren. Bij deze meter betreft het enkel normale glucosewaarden. Ook op dit toestel zal nadien op vergelijkbare wijze een statistische berekening plaats vinden van de 'between run' reproduceerbaarheid.

Voor de reproduceerbaarheidscontrole met patiëntenstalen, worden drie stalen genomen. Eén staal bevat een laag glucosegehalte door verdunning met fysiologisch water. Een tweede staal bevat een normaal glucosegehalte. Een derde en laatste staal een hoge bloedglucosewaarde door toevoeging van een glucoseoplossing in fysiologisch water. Deze drie stalen zullen elk, op zowel de Accu-Chek Inform als op de Glucocard Memory PC, twintig maal gemeten worden. Met de resultaten kan dan weer statistisch verder gewerkt worden om de 'within run' reproduceerbaarheid te bepalen bij patiëntenstalen.

4.2 Gebruikte materialen

- Controlevloeistof Accu-Chek Inform lage glucosewaarde
- Controlevloeistof Accu-Chek Inform hoge glucosewaarde

De juiste samenstelling van deze controlevloeistof wordt geheim gehouden door de firma Roche Diagnostics, het is samengesteld uit onder andere buffers, bewaarmiddelen, FD & C Blue, stabilisatiestoffen en glucose.

- Accu-Chek Inform toestel
- Accu-Chek Inform teststrips
- Glucocard Memory PC
- Glucocard Memory PC strips
- Glucose
- Fysiologisch water
- Bloedstalen op heparinebuis
- Pasteurpipetten

4.3 Methodevalidatie

4.3.1 'Within run' reproduceerbaarheid van de Accu-Chek Inform

Bij de 'within run' reproduceerbaarheidscontrole van de Accu-Chek Inform wordt nagegaan of dezelfde test, met dezelfde glucosetestvloeistof, uitgevoerd door dezelfde laborant ook dezelfde waarden geeft. Er worden twintig testen uitgevoerd met een laag glucosegehalte testvloeistof en twintig proeven met een hoog glucosegehalte testvloeistof. De waarden hoeven echter niet exact hetzelfde te zijn, statistisch wordt nagegaan of er een significant verschil is. Dit gebeurt aan de hand van de berekening van het gemiddelde en de standaarddeviatie. Met deze gegevens wordt de variatiecoëfficiënt berekend die een procentuele variatie geeft van de stalen. De variatiecoëfficiënt bij glucosemetingen moet onder de 5 % (waarde komt uit informatie van het bedrijf Roche Diagnostics) blijven om over een aanvaardbare nauwkeurigheid of reproduceerbaarheid te spreken. Uit onderstaande tabellen blijkt dat dit voor zowel de lage als de hoge 'within run' resultaten het geval is.

Controle vloeistof lot nr: 52990 (vervaldatum: 01/11/06)		
Accu-Chek Inform 'within run'		
	laag	hoog
1	50	304
2	48	304
3	47	318
4	51	308
5	47	311
6	53	304
7	47	304
8	54	322
9	49	313
10	49	298
11	49	322
12	52	315
13	51	325
14	51	331
15	51	315
16	46	313
17	50	317
18	48	317
19	48	311
20	51	318
gemiddelde x	49,6	313,5
standaarddeviatie S.D.	2,16	8,26
variatiecoëfficiënt C.V.	4,36%	2,64%

Figuur 4.1: Resultaten van de Accu-Chek Inform 'within run' testen

4.3.2 'Between run' reproduceerbaarheid van de Accu-Chek Inform

Bij de 'between run' reproduceerbaarheidstesten van de Accu-Chek Inform wordt telkens dezelfde test uitgevoerd, op zeer verschillende tijdstippen. Twintig testen met een laag glucosegehalte en twintig testen met een hoog glucosegehalte zullen gebeuren. Elke dag om 8u30 en om 15u30 zal een test met een hoog- en laag glucosegehalte gedaan worden. Zo wordt gecontroleerd of er verschillen zijn op de metingen als er meer tijd tussen de metingen in zit.

Controlevoeistof lot nr: 52990 (vervaldatum: 01/11/06)		
Accu-Chek Inform 'between run'		
	laag	hoog
3/05/2006 8u30	50	304
3/05/2006 15u30	51	318
4/05/2006 8u30	49	305
4/05/2006 15u30	49	305
5/05/2006 8u30	51	312
5/05/2006 15u30	47	301
8/05/2006 8u30	50	334
8/05/2006 15u30	56	332
9/05/2006 8u30	52	330
9/05/2006 15u30	52	337
10/05/2006 8u30	55	332
10/05/2006 15u30	49	314
11/05/2006 8u30	52	325
11/05/2006 15u30	51	292
12/05/2006 8u30	51	313
12/05/2006 15u30	50	313
15/05/2006 8u30	47	282
15/05/2006 15u30	53	311
16/05/2006 8u30	50	315
16/05/2006 15u30	49	330
gemiddelde x	50,70	315,25
standaarddeviatie S.D.	2,27	14,78
variatiecoëfficiënt C.V.	4,48%	4,69%

Figuur 4.2: Resultaten van de Accu-Chek Inform 'between run' testen

4.3.3 'Between run' reproduceerbaarheid van de Glucocard Memory PC

Met deze 'between run' gegevens zou moeten bepaald worden hoe het toestel evolueert op langere tijd. Dit zijn de gegevens verkregen uit het ziekenhuis, duidelijk blijkt dat deze op veel te lange periode opgenomen zijn met teveel tussentijd en te weinig metingen in het totaal. Ook zijn ze enkel uitgevoerd met een normale glucosewaarde zodat er op te hoge en te lage glucosewaardes geen controle plaats vindt. Dit verklaart waarom de variatiecoëfficiënt van de 'between run' testen voor de Glucocard Memory PC niet goed liggen. De resultaten zijn hieronder weergegeven.

controlevoestof voor de Glucocard Memory PC	
Glucocard Memory PC 'between run'	
	controles
	normale glucosewaarde
03/2003	92
05/2003	97
07/2003	99
08/2003	99
10/2004	99
02/2005	112
04/2005	115
06/2005	109
09/2005	110
02/2006	104
gemiddelde x	103,60
standaarddeviatie S.D.	7,55
variatiecoëfficiënt C.V.	7,28%

Figuur 4.3: Resultaten van de Glucocard Memory PC 'between run' testen

4.3.4 'Within run' reproduceerbaarheid op patiëntenstalen

Voor deze vorm van test op reproduceerbaarheid wordt de glucose van eenzelfde patiëntenbloedstaal twintig maal gemeten op de Accu-Chek Inform en tegelijk twintig maal op de Glucocard Memory PC. Dit wordt drie maal uitgevoerd, één maal op een normaal glucosewaarde staal, één maal op een lage glucosewaarde staal en één maal op een hoge glucosewaarde staal. Zo wordt nagegaan of er een grote variatie is op metingen van hetzelfde staal met dezelfde meter. Hieronder volgen de resultaten in tabelvorm.

normale glucosewaarde patiëntenstaal	
Accu-Chek Inform 'within run'	
	waarden
1	86
2	85
3	78
4	79
5	81
6	85
7	81
8	82
9	86
10	83
11	81
12	83
13	82
14	84
15	83
16	86
17	85
18	81
19	83
20	82
gemiddelde x	82,8
standaarddeviatie S.D.	2,28
variatiecoëfficiënt C.V.	2,76%

Figuur 4.4: Resultaten van de normale glucosewaarde 'within run' testen van de Accu-Chek Inform

normale glucosewaarde patiëntenstaal	
Glucocard Memory PC 'within run'	
	waarden
1	79
2	77
3	77
4	79
5	75
6	73
7	71
8	73
9	76
10	77
11	75
12	75
13	77
14	73
15	72
16	73
17	70
18	71
19	72
20	72
gemiddelde x	74,35
standaarddeviatie S.D.	2,72
variatiecoëfficiënt C.V.	3,66%

Figuur 4.5: Resultaten van de normale glucosewaarde 'within run' testen van de Glucocard Memory PC

lage glucosewaarde patiëntenstaal	
Accu-Chek Inform 'within run'	
	waarden
1	60
2	63
3	64
4	62
5	59
6	61
7	65
8	61
9	62
10	62
11	64
12	62
13	59
14	61
15	57
16	59
17	61
18	60
19	62
20	62
gemiddelde x	61,3
standaarddeviatie S.D.	1,95
variatiecoëfficiënt C.V.	3,18%

Figuur 4.6: Resultaten van de lage glucosewaarde 'within run' testen van de Accu-Chek Inform

lage glucosewaarde patiëntenstaal	
Glucocard Memory PC 'within run'	
	waarden
1	39
2	38
3	38
4	37
5	36
6	37
7	36
8	38
9	37
10	38
11	37
12	36
13	34
14	34
15	36
16	34
17	36
18	35
19	35
20	33
gemiddelde x	36,2
standaarddeviatie S.D.	1,64
variatiecoëfficiënt C.V.	4,53%

Figuur 4.7: Resultaten van de lage glucosewaarde 'within run' testen van de Glucocard Memory PC

hoge glucosewaarde patiëntenstaal	
Accu-Chek Inform 'within run'	
	waarden
1	274
2	286
3	293
4	295
5	296
6	302
7	304
8	303
9	305
10	312
11	321
12	319
13	309
14	325
15	326
16	320
17	329
18	311
19	307
20	327
gemiddelde x	308,2
standaarddeviatie S.D.	14,76
variatiecoëfficiënt C.V.	4,79%

Figuur 4.8: Resultaten van de hoge glucosewaarde 'within run' testen van de Accu-Chek Inform

hoge glucosewaarde patiëntenstaal	
Glucocard memory PC 'within run'	
# metingen	waarden
1	263
2	263
3	270
4	259
5	277
6	274
7	274
8	277
9	277
10	280
11	289
12	273
13	272
14	283
15	270
16	278
17	269
18	270
19	276
20	268
gemiddelde x	273,1
standaarddeviatie S.D.	7,09
variatiecoëfficiënt C.V.	2,59%

Figuur 4.9: Resultaten van de hoge glucosewaarde 'within run' testen van de Glucocard Memory PC

4.3.5 Juistheid

De juistheid gaan we na door de waarden van de beide glucosemeters te vergelijken met de resultaten van de Dimension RxL chemie analyser. Ook zullen de waarden van beide glucosemeters uitgezet worden ten opzichte van elkaar. Zo kan een regressievergelijking opgesteld worden waarbij de correlatiecoëfficiënt en de richtingscoëfficiënt bepaald worden. Vervolgens wordt dan bekeken of er systematische verschillen zijn tussen de oude en de nieuwe methode. Bij de overgang van een oude techniek naar een nieuwe, gevoeliger of betere techniek, kan een slechte correlatie optreden met de oude techniek. Dit is geen reden om de nieuwe methode te verwerpen. De onderstaande grafieken geven dit weer. Hieronder zijn de resultaten van de juistheidstesten weergegeven.

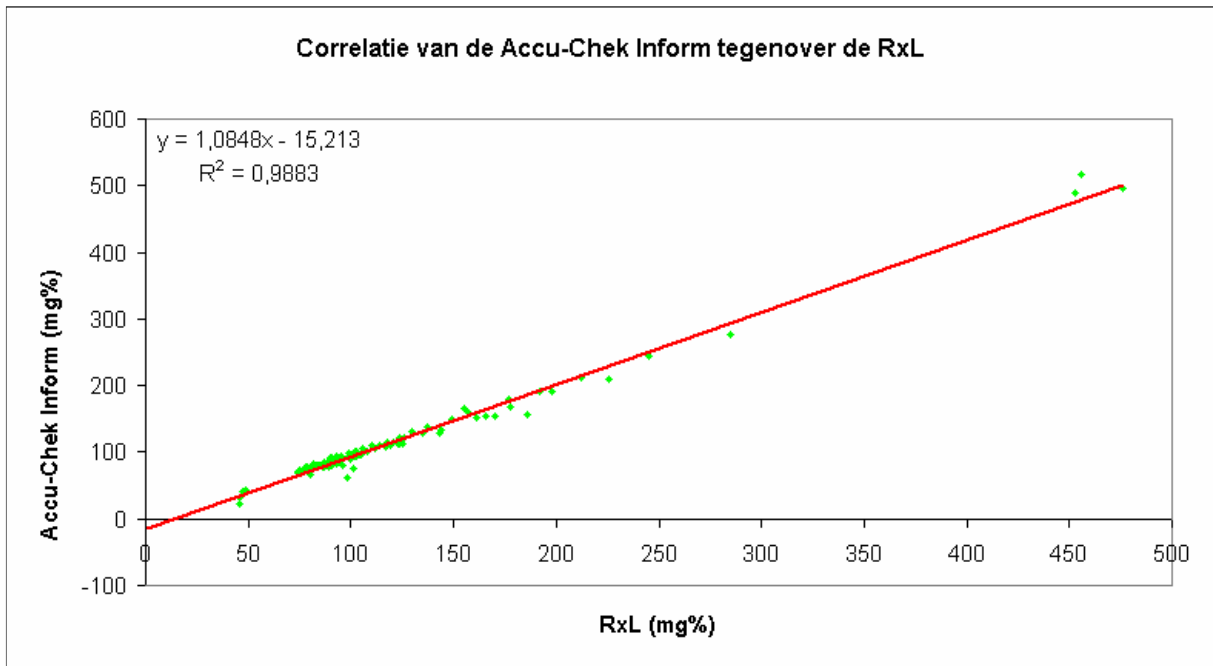
staalnummer labo	staal nr.	glucosewaarden		
		RxL	Accu-Chek Inform	Glucocard Memory PC
60504068	1	170	154	157
60504063	2	186	156	156
60504070	3	101	76	102
60504002	4	89	87	73
60504055	5	100	90	91

60504054	6	121	114	104
60504056	7	157	160	165
60504080	8	124	113	111
60504082	9	155	165	140
60504091	10	79	79	71
60504111	11	177	179	163
60504123	12	130	131	129
60505041	13	89	88	86
60505057	14	91	80	88
60505076	15	81	73	73
60505074	16	192	190	195
60505078	17	125	113	120
60505084	18	93	82	78
60505079	19	106	105	103
60505089	20	94	88	80
60505091	21	90	86	74
60505088	22	82	82	76
60505092	23	124	114	117
60505093	24	149	149	131
60505094	25	112	105	96
60505132	26	91	92	94
60505129	27	90	83	86
60505123	28	78	78	75
60505142	29	87	85	77
60505143	30	110	110	90
60505151	31	102	102	94
60505152	32	99	95	88
60508053	33	212	213	230
60508041	34	119	111	116
60508043	35	161	151	142
60508071	36	166	155	161
60508088	37	103	100	105
60508095	38	118	115	110
60508101	39	75	73	73
60508108	40	143	129	139
60508112	41	74	72	71
60508113	42	94	92	98
60508118	43	90	89	91
60508124	44	87	79	88
60508125	45	76	70	67
60508126	46	101	98	104
60508132	47	226	209	207
60508134	48	95	91	91
60508135	49	77	73	71
60508139	50	105	97	90
60508142	51	99	98	93
60508144	52	100	95	96
60508145	53	74	69	74
60508146	54	90	91	68
60508147	55	93	94	64
60508165	56	104	97	96

60508166	57	135	129	134
60509064	58	124	122	120
60509066	59	104	96	95
60509067	60	85	81	77
60509068	61	245	244	241
60509075	62	96	92	97
60509076	63	285	277	286
60509077	64	198	191	197
60509079	65	83	81	79
60509080	66	49	44	47
60509092	67	47	41	42
60509104	68	99	98	94
60509105	69	80	67	72
60509109	70	95	94	95
60509110	71	94	86	83
60509113	72	46	22	29
60509141	73	46	32	29
60509142	74	137	139	116
60510042	75	94	90	89
60510043	76	103	94	100
60510044	77	178	168	169
60510045	78	123	113	118
60510046	79	89	78	81
60510055	80	99	93	96
60510057	81	96	81	81
60510060	82	144	133	135
60510062	83	126	121	130
60510063	84	117	107	106
60510065	85	114	110	112
60510071	86	117	113	128
60510073	87	90	84	87
60510074	88	87	79	79
60510087	89	84	80	82
60510088	90	86	77	82
60510089	91	88	83	88
60510090	92	82	80	81
60510095	93	94	84	88
60510096	94	90	84	86
60510098	95	108	101	107
60510103	96	102	95	91
60510106	97	98	62	97
60510127	98	456	517	466
60510129	99	476	495	522
60510132	100	453	488	473

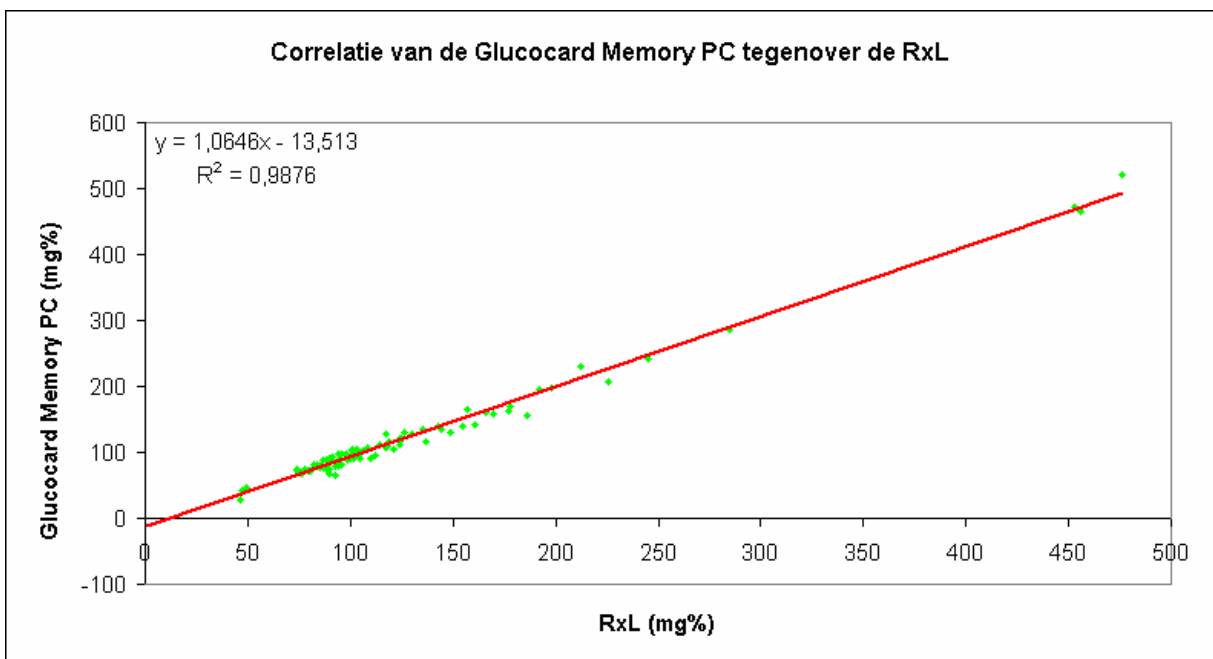
Figuur 4.10: Resultaten van de Dimension RxL, de Accu-Chek Inform en de Glucocard Memory PC voor de juistheidstesten

De grafieken van bovenstaande waarden vindt u hieronder terug, de grafieken zijn opgemaakt zoals hoger beschreven.



Figuur 4.11: Correlatie van de Accu-Chek Inform tegenover de RxL

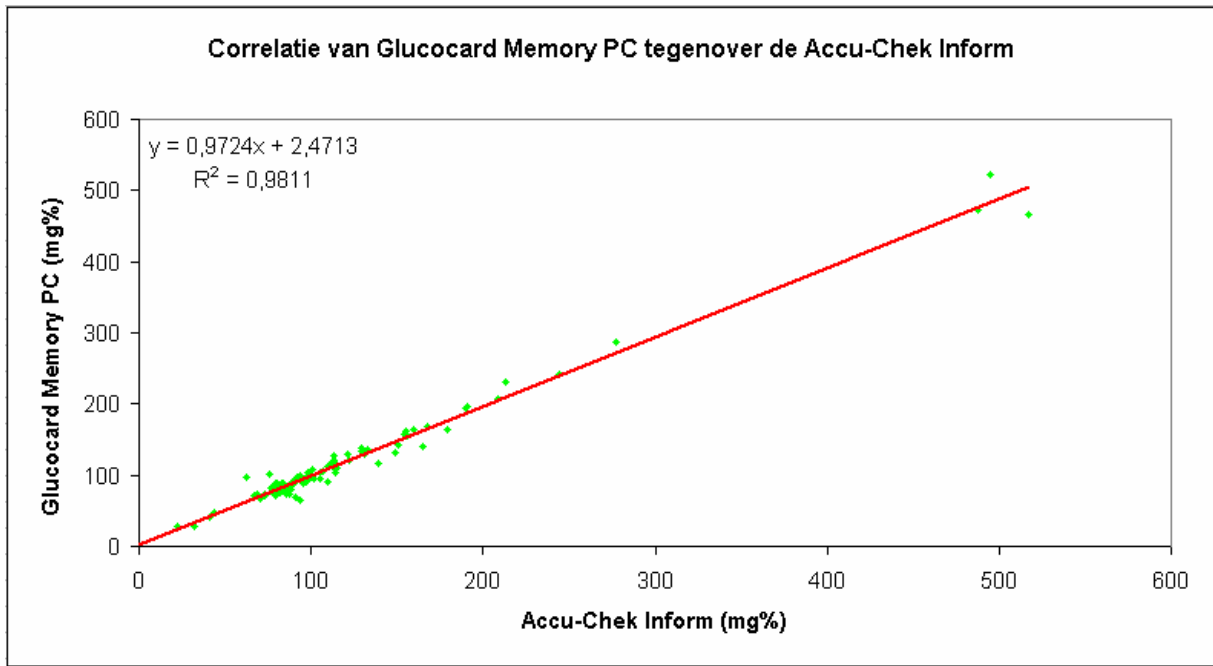
De correlatie van de Accu-Chek Inform ten opzichte van de Dimension RxL, die we als referentie beschouwen, bedraagt 0,9883. Verder is er een regressievergelijking met richtingscoëfficiënt 1,0848 en een intercept van -15,213. Dat de richtingscoëfficiënt dicht bij één ligt geeft weer dat er weinig afwijking zit op de helling van de grafiek, dat er dus een constante stijging is en er dus een recht evenredige stijging is met de glucoseconcentratie. De intercept geeft de systematische fout weer, dus elke waarde op de Accu-Chek Inform ligt gemiddeld bekeken ongeveer 15 mg% lager dan de waarde van de Dimension RxL.



Figuur 4.12: Correlatie van de Glucocard Memory PC tegenover de RxL

De correlatie van de Glucocard Memory PC ten opzichte van de Dimension RxL, de referentie, bedraagt 0,9876. Verder is er een regressievergelijking met richtingscoëfficiënt

1,0646 en een intercept van -13,513. Dat de richtingscoëfficiënt dicht bij één ligt geeft weer dat er weinig afwijking zit op de helling van de grafiek, dat er dus een constante stijging is en er dus een recht evenredige stijging is met de glucoseconcentratie. De intercept geeft de systematische fout weer, dus elke waarde op de Glucocard Memory PC ligt gemiddeld bekeken ongeveer 13,5 mg% lager dan de waarde van de Dimension RxL.



Figuur 4.13: Correlatie van de Glucocard Memory PC tegenover de Accu-Chek Inform

De correlatie van de Accu-Chek Inform ten opzichte van de Glucocard Memory PC, de momenteel gebruikte methode, bedraagt 0,9724. Verder is er een regressievergelijking met richtingscoëfficiënt 0,9724 en een intercept van 2,4713. Dat de richtingscoëfficiënt dicht bij één ligt geeft weer dat er weinig afwijking zit op de helling van de grafiek, dat er dus een constante stijging is en er dus een recht evenredige stijging is met de glucoseconcentratie. De intercept geeft de systematische fout weer, dus elke waarde op de Accu-Chek Inform ligt gemiddeld bekeken ongeveer 2.5 mg% lager dan de waarde van de Glucocard Memory PC.

4.3.6 Vergelijking in tabelvorm

	Glucocard Memory PC	Accu-Chek Inform
Pro	<ul style="list-style-type: none"> • Goede juistheid van metingen • Goede 'within run' reproduceerbaarheid van de metingen • Zeer licht en draagbaar toestel • Datum en uur meting • Automatisch aan- en uitschakelen bij in- en uitvoer van de teststrip 	<ul style="list-style-type: none"> • Goede juistheid van metingen • Goede reproduceerbaarheid van metingen • Draagbaar toestel • kwaliteitscontrole elke 8 uur • Patiëntidentificatie • Gebruikersidentificatie • Groot geheugen (tot 4000 metingen) • Handig touch screen • Link met centraal computersysteem • Materiaalidentificatie • Bi-directionele communicatie (opmerkingen toevoegen) • Datum en uur meting • Resultaatflagging (melding bij waarden buiten de ingestelde referentie)
Contra	<ul style="list-style-type: none"> • Maandelijks kwaliteitscontrole (die enkel officieel maandelijks uitgevoerd wordt, maar waar in de praktijk minder gegevens van zijn zoals hoger reeds vermeld) • Weinig traceerbaarheid • Grote kans op fouten bij opschrijven van resultaten • Klein geheugen (tot 120 metingen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Het toestel moet goed in de lader geplaatst worden wanneer het niet in gebruik is, om een mogelijk lege accu te vermijden • Wanneer de barcode niet op het patiëntenbandje is aangebracht is de gegevensinvoer zeer tijdrovend • Bij niet gebruik van de barcodes van de patiënten kan een volledige patiëntenbestand opgeroepen worden, met kans om de verkeerde patiënten uit een lijst te selecteren

Figuur 4.14: Vergelijkingstabel van Glucocard Memory PC en Accu-Chek Inform

Besluit

De bedoeling van deze vergelijkende studie was om uit te zoeken of het nieuwe toestel ook een echte verbetering zal zijn.

Uit de lineaire regressie-analyse blijkt dat de Accu-Chek Inform van Roche Diagnostics een iets betere correlatie heeft t.o.v. de Dimension RxL dan de Glucocard Memory PC van Menarini Diagnostics (respectievelijk $r = 0,9883$ en $r = 0,9876$). Dit is echter een verwaarloosbaar klein verschil waaruit volgt dat men de correlatie van beide toestellen ten opzichte van de Dimension RxL kan gelijk stellen. Vanaf een correlatie van $r \geq 0,95$ mag men spreken van een goede correlatie. Ook onderling correleren beide toestellen goed ($r = 0,9811$).

In de reproduceerbaarheidstesten werd nagegaan of de toestellen met dezelfde controlevloeistoffen of met patiëntenstalen ook dezelfde waarden geven. Voor de Accu-Chek Inform is er zowel bij de lage controlevloeistoffen, als bij de hoge controlevloeistoffen van de 'within run' en de 'between run' testen een variatiecoëfficiënt van minder dan 5 %. Voor de lage controles is er bij de 'within run' test een variatiecoëfficiënt van 4,36 % en voor de hoge controles was de variatiecoëfficiënt 2,64 %. Voor de lage controles is er bij de 'between run' test een variatiecoëfficiënt van 4,48 % en voor de hoge controles vonden we een variatiecoëfficiënt van 4,69 %. Voor de 'within run' reproduceerbaarheid met patiëntenstalen bedroeg de variatiecoëfficiënt voor de Accu-Chek Inform 2,76 % en 3,18 % en 4,79 % voor respectievelijk het normale en lage en hoge glucosewaardestaal van patiënten. Bij de Glucocard Memory PC liggen de waarden voor de normale, lage en hoge glucosewaarden van de patiëntenstalen op respectievelijk 3,66 % en 4,53 % en 2,59 %. Ook voor deze testen hebben beide toestellen dus zeer vergelijkbare waarden die allen onder de 5 % grens zitten die volgens de firma Roche geldt voor glucometers. Voor de 'between run' testen van de Glucocard Memory PC van Menarini Diagnostics zijn de slechte resultaten te wijten aan te weinig metingen en de zeer grote spreiding in de tijd van de metingen. Samengevat kan gesteld worden dat de nauwkeurigheid (accuracy) van de Accu-Chek Inform en de Glucocard Memory PC goed ligt.

Qua meetresultaten zijn beide toestellen elkaar dus waard. De Accu-Chek Inform biedt echter een belangrijke meerwaarde door de mogelijkheden tot traceerbaarheid: elke patiënt wordt vóór de meting geïdentificeerd, evenals de verpleegkundige of laborant die de glucosetest uitvoert. Alle data worden tot een maximum van 4000 stalen in het geheugen opgeslagen, en kunnen zo tot lange tijd na de meting teruggevonden worden. Alle resultaten worden ook dadelijk naar een centraal computersysteem doorgestuurd zodat geen fouten kunnen gebeuren bij opschrijven en overschrijven van waarden. Ten slotte nog een sterk voordeel is de dagelijkse kwaliteitscontrole van de Accu-Chek Inform wat in geval van foute controle slechts de stalen van de vorige 8 u onbetrouwbaar maakt. Bij de Glucocard Memory PC wordt (in principe) slecht één maal per maand gecontroleerd, zodat bij een fout op de kwaliteitscontrole alle metingen van de vorige maand onbetrouwbaar worden. Er zijn dus meerdere sterke argumenten om te kiezen voor de Accu-Chek Inform van Roche Diagnostics.

Literatuurlijst

- Gaw, A., Murphy, M.J., Cowan, R.A., O' Reilly, D.St.J., Stewart, M.J., & Shepherd, J. (2004). *Clinical biochemistry*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Menarini Diagnostics. (1998). *Gebruiksaanwijzing Glucocard Memory PC*. Zaventem.
- Roche Diagnostics Corporation. (2002). *Accu-Chek: evaluatierapport van de plasmareferentie test strip*. Indianapolis.
- Tytgat, I. (2005) *Klinische scheikunde: sacchariden/lipiden. Onuitgegeven nota's bij de cursus klinische chemie van het derde jaar van de opleiding medische laboratorium technieken, Katholieke Hogeschool Kempen, Departement Labo Geel*.
- Vandenbroecke, P., (1998) *Educatie gebruik glucosemeter. Onuitgegeven nota's gemaakt bij het gebruik van de Glucocard Memory PC in het Heilig Hart Ziekenhuis in Mol*.
- Verbeeck, P., Van Ingelgom, M., (2003). *Hoofdstuk uit het kwaliteitshandboek over basisstatistiek van het Heilig Hart Ziekenhuis in Mol*.
- Verbeeck, P., Van Ingelgom, M., (2003). *Hoofdstuk uit het kwaliteitshandboek over methodevalidatie in het Heilig Hart Ziekenhuis in Mol*.