

cosensibilisatie met bijvoet. Van de patiëntensera die getest werden op inhalatieallergenen met de Immulite bleek in 9,4% sensibilisatie voor te komen voor ambrosia. Cosensibilisatie met bijvoet komt voor in 50% van de patiëntenmonsters, monosensibilisatie voor ambrosia (Amb a1) komt voor in 29% van de monsters en kruisreactiviteit met profiline in 21% van de bestudeerde monsters. Onze resultaten tonen aan dat de sensibilisatie voor ambrosia in Nederland voornamelijk een gevolg is van *cosensibilisatie* met bijvoet en niet het gevolg van een kruisreactie met panallergenen, maar dat ook monosensibilisatie met ambrosia mogelijk is. Een opvallende bevinding in deze studie was dat slechts 14 van de 25 ambrosia-positieve monsters -vastgesteld op de Immulite 2000 - ook een positief resultaat in de immunoblot-analyse gaven. In de SDS-PAGE techniek worden eiwitten gedenuceerd in een SDS oplossing en een reducerend agens hetgeen resulteert in een dissociatie van de eiwitten in subunits met verlies van de oorspronkelijk tertiaire structuur. Mogelijkerwijs gaan hierdoor de structuur van bindingsplaatsen op de allergene component met een IgE antistof verloren. In de analyse op de Immulite wordt gebruik gemaakt van de oorspronkelijke allergene componenten. In de immunoblot-analyse worden er in de sera ook geen IgE antistoffen aangetoond tegen het panallergeen polcalcine. Sensibilisatie ten gevolge van kruisreactie met polcalcine lijkt minder frequent voor te komen dan kruisreactie ten gevolge van profiline of nsLTP (3). Uit een studie uitgevoerd in de jaren 2004 - 2006 onder 250 patiënten van het Leids Universitair Medisch Centrum bleek dat 16% van de patiënten die positief reageerden op een Phadiatop-inhalatiescreening ook specifiek IgE tegen ambrosia aangetoond kon worden (6). Ook hier was sprake van

een hoge mate van cosensibilisatie tussen ambrosia en bijvoet, er werd geen onderzoek verricht naar mogelijke kruisreacties met panallergenen. Concluderend verdient het aanbeveling om bij het vaststellen van sensibilisatie tegen ambrosia in Nederland rekening te houden met de hoge mate van cosensibilisatie tussen bijvoet en ambrosia en hierbij gebruik te maken van de respectievelijk specifieke allergene componenten Art v1 en Amb a1 zodat – indien nodig en mogelijk – de juiste immuuntherapie gegeven kan worden en onnodige therapie vermeden kan worden.

#### Referenties

1. Wopfner N, Gadermaier G, Egger M, Asero R, Ebner C, Jahn-Schmid B, et al. The spectrum of allergens in ragweed and mugwort pollen. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005; 138: 337-346.
2. Oberhuber C, Ma Y, Wopfner N, Gadermeijer G, Dedic A, Niggeman B, et al. Prevalence of IgE-binding to Art v1, Art v4 and Amb a1 in mugwort-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 145: 94-101.
3. Asero R, Wopfner N, Gruber P, Gadermaier G, Ferreira F. Artemisia and Ambrosia hypersensitivity: co-sensitization or co-recognition? *Clin Exp Allergy.* 2006; 36: 658-665.
4. Gadermaier G, Wopfner N, Wallner M, Egger M, Didierlaurent A, Regl G, et al. Array-based profiling of ragweed and mugwort pollen allergens. *Allergy.* 2008; 63: 1543-1549.
5. Ackermann-Liebrich U, Schindler C, Frei P, Probst-Hensch NM, Imboden M, Gemperli A, et al. Sensitization to Ambrosia in Switzerland: a public health threat in waiting. *Swiss Med Wkly.* 2009; 139: 70-75.
6. de Weger LA, van der Linden AC, Terreehorst I, van der Slikke WJ, van Vliet AJH en Hiemstra PS. Ambrosia in Nederland. Allergische sensibilisatie en verspreiding van planten en pollen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: B340.

*Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2011; 36: 239-242

## Vergelijking van vier Point of Care glucosemeters met de laboratoriummethode: correlatie en interferenties

N. BROUWER en F.P.W. TEGELAERS

Het gebruik van Point of Care (POC) glucosemeters voor het controleren van de bloedsuikerspiegels bij patiënten wordt steeds breder toegepast in de ziekenhuizen, met name ook als onderdeel van de 'strakke glycemische controle' bij diabetes patiënten (1). Het voordeel van POC testen is een snel resultaat, zodat er ook snel gehandeld kan worden. Het is echter ook bekend dat de meting met POC meters gestoord kan worden door endogene of exogene componenten in het bloed, veroorzaakt door de ziekte of de behande-

ling van de patiënt (2). Naast een goede correlatie van de POC gemeten glucoseresultaten met de laboratorium resultaten, is het leveren van een betrouwbaar resultaat in aanwezigheid van potentieel interfererende stoffen noodzakelijk om POC glucosemeters op een verantwoorde manier te implementeren in het ziekenhuis. In deze studie zijn de resultaten van vier POC glucosemeters, namelijk de Accucheck Inform I en II (Roche), de Statstrip (Nova) en de DM201RT (Hemocue), gecorreleerd met de resultaten van de laboratoriummethode. Tevens is de mogelijke interferentie van ascorbinezuur, galactose, maltose, HAES, Intralipid en hematocriet op het resultaat van de POC gemeten glucose onderzocht.

*Medisch Centrum Alkmaar, laboratorium KCHI, Alkmaar*

E-mail: n.brouwer@mca.nl

## Materiaal en Methode

In deze studie zijn de volgende POC glucosemeters gebruikt: Accucheck Inform, Accucheck Inform II (Roche Diagnostics, Duitsland), Statstrip (Nova biomedical, USA) en de DM201RT (Hemocue AB, Zweden). De eerste drie meters maken gebruik van de amperometrische glucosedehydrogenase techniek. De Hemocue DM201RT analyse is een colorimetrische gemodificeerde glucosedehydrogenase methode. Alle POC glucosemeters zijn plasma gekalibreerd. De glucosebepaling op de Beckman DXC860i (Beckman Coulter Inc., USA) is gebruikt als referentiemethode.

Bij drie concentraties glucose is gekeken naar de mogelijke interferentie op de POC glucoseresultaten. Alle testen zijn uitgevoerd met heparine volbloed van gezonde volwassen vrijwilligers, dat 24 uur bij kamertemperatuur heeft gestaan (zodat de glucoseconcentratie door glycolyse is gedaald). Aan dit materiaal is glucose 5% (B. Braun, Melsungen) toegevoegd tot een concentratie van resp. 2,0 mmol/l, 10,0 mmol/l en 20,0 mmol/l. De zo verkregen monsters zijn 30 minuten gecubeerd op een rollerbank vóór de analyses.

Voor de correlatie van de POC glucoseresultaten met de referentie zijn twintig monsters met een glucoseconcentratie variërend tussen 1,4 en 22,5 mmol/l simultaan geanalyseerd op de vier POC meters. Deze monsters zijn direct na de analyse op de POC meters gecentrifugeerd voor plasma analyse op de Beckman DXC860i.

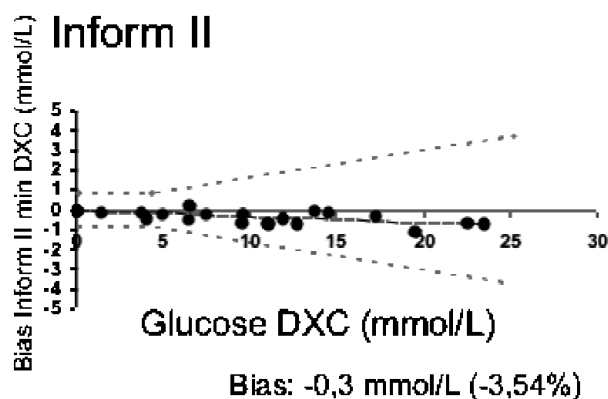
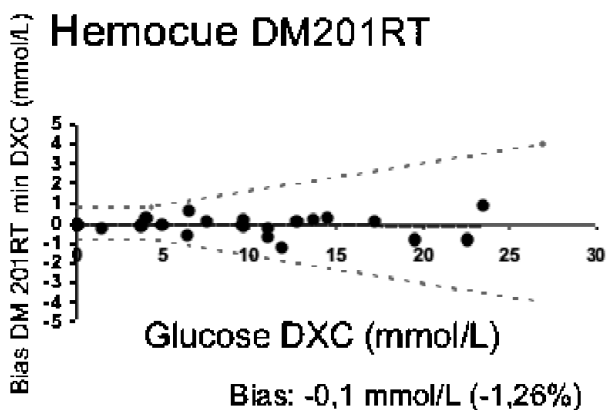
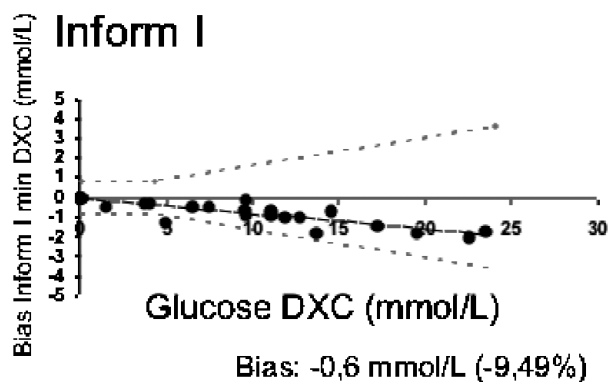
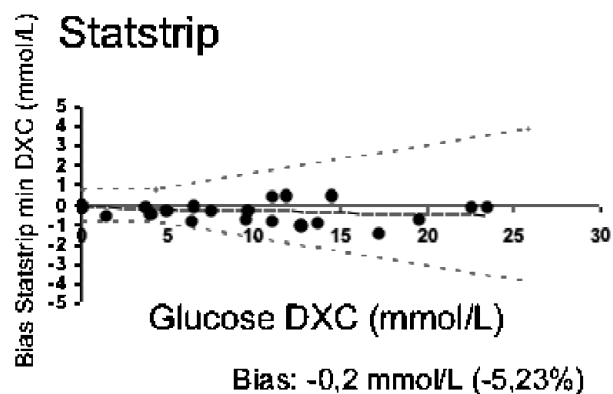
Effecten op de POC glucoseresultaten zijn onderzocht bij drie hematocriet waarden (23, 45 en 60%) door

verdunding van het bloed met plasma. De volgende potentieel interfererende stoffen zijn toegevoegd aan het bloed: ascorbinezuur (0, 0,29 en 0,59 mmol/l), galactose (0, 5,6 en 11,1 mmol/l), maltose (0, 2,8 en 5,6 mmol/l) en HAES (10% hydroxy-ethyl-zetmeel (Fresenius Kabi, Oostenrijk), 0, 20 en 50%) en Intralipid® (20% (Fresenius Kabi), 0, 2,75 en 8,25 mmol/l, bijbehorende triglyceride waarden, gemeten op Beckman DXC, resp. 0,5, 6,5, 20,0 mmol/l). Alle monsters zijn simultaan op de vier POC glucosemeters in viervoud gemeten.

De correlatie van de resultaten van de 4 POC glucosemeters met de Beckman DXC860i glucoseresultaten is met een Passing-Bablok regressie analyse (Analyse-It software, UK) berekend. Als maat voor interferentie is de bias berekend van iedere POC glucose in aanwezigheid van een potentieel interfererende stof, ten opzichte van de Beckman DXC860i glucoseresultaten in aanwezigheid van diezelfde potentieel interfererende stof.

## Resultaten

*Meter vergelijking:* figuur 1 toont de bias plots van de resultaten met de vier POC glucosemeters ten opzichte van de Beckman laboratorium glucoseresultaten. De methodecorrelatie was  $R^2$  0,996, 0,997, 0,998 en 0,999 met een bias van -5,23, -1,26, -9,49 en -3,54% voor respectievelijk de Statstrip, Hemocue, Accucheck I en Accucheck II meter. Alle vier POC meters voldoen hiermee aan de ISO 15197 limiet (3).



**Figuur 1.** Bias van de POC glucosemeters in vergelijking tot de Beckman DXC860i glucose-assay (y-as) en tot de ISO 15197 limieten (stippellijn).

**Tabel 1.** Bias (%) van de POC glucose-analyse in vergelijking met de Beckman DXC glucose-analyse, in aanwezigheid van de verschillende interfererende stoffen

Glucose concentratie (mmol/l)	POC glucose meters Statstrip			Hemocue DM201RT			Accucheck I			Accucheck II			
	2,0	10,0	20,0	2,0	10,0	20,0	2,0	10,0	20,0	2,0	10,0	20,0	
Interfererende stof	concentratie												
Hematocriet	22%	-7	-1	5	5	1	4	-15	4	8	-6	-6	-6
	45%	3	-1	2	-28	-3	-1	-5	-4	-11	1	-6	-9
	60%	5	9	1	-28	-10	-1	-3	-17	-29	19	-5	-6
Ascorbinezuur	0 mmol/l	-9	5	-5	-35	-3	5	-18	-9	-11	1	-8	4
	0,29 mmol/l	-11	3	-3	-27	1	7	-3	-2	-9	45	4	4
	0,59 mmol/l	-6	8	-2	-16	2	5	24	2	-8	118	16	13
Galactose	0 mmol/l	-9	5	-5	-35	-3	5	-18	-9	-11	1	-8	4
	5,6 mmol/l	5	0	-3	-25	-4	5	233	31	15	81	12	10
	11,1 mmol/l	13	-1	-2	-28	-6	4	505	80	48	159	29	22
Maltose	0 mmol/l	-9	5	-5	-35	-3	5	-18	-9	-11	1	-8	4
	2,8 mmol/l	-5	2	-4	-22	-2	3	113	25	5	1	2	4
	5,6 mmol/l	-9	0	-2	-32	-3	4	229	46	19	5	0	3
HAES	0%	-3	-3	-6	-9	0	-3	-3	-8	-9	-2	-6	-11
	20%	-8	-9	-8	-6	4	5	-2	-3	-4	-17	-17	-14
	50%	-12	-16	-11	49	18/fout	fout	-13	-8	-2	-23	-27	-26
Intralipid	0 mmol/l	-9	-8	-7	-2	0	0	-14	-10	-7	-4	-7	-7
	2,75 mmol/l	-7	-9	-5	107/fout	fout	fout	-18	-7	-5	-6	-4	-2
	8,25 mmol/l	-7	-7	-8	181/fout	fout	fout	-3	-7	-8	10	1	-1

*Interferentie studie:* Het gemiddelde van de 4 metingen per analyse is vergeleken met het resultaat van de Beckman DXC860i. Tabel I geeft een overzicht van de bias van de POC meters in aanwezigheid van de verschillende interfererende stoffen ten opzichte van de Beckman DXC860i. Een bias <10% is als niet klinisch relevant geïnterpreteerd.

De Statstrip meter heeft vrijwel geen last van interferentie in aanwezigheid van ascorbinezuur, galactose, maltose, HAES, Intralipid en wisselende hematocriet waarden. Alleen een nonfysiologische concentratie van 50% HAES geeft een negatieve bias (-15%).

De Hemocue DM201RT geeft aanleiding tot een negatieve bias (-30%) ten opzichte van de Beckman DXC860i bij een glucoseconcentratie van 2,0 mmol/l. Een oplopend hematocriet, of oplopende concentraties ascorbinezuur, galactose en maltose hebben geen effect op de glucosemeting met Hemocue. Met name de aanwezigheid van Intralipid, maar in mindere mate ook HAES, storen de spectrofotometrische detectie in de Hemocue. De meter rapporteert dan een kinetische fout in plaats van een uitslag. Echter in onze experimenten werd bij de helft van het aantal metingen bij 2,0 mmol/l glucose toch een uitslag gegenereerd met een positieve bias (>100%) in plaats van de kinetische fout te rapporteren.

Maltose en galactose interfereren met de glucose-resultaten gegenereerd met Accucheck I waarbij geldt dat er een overschatting is van de glucoseconcentratie die sterker is in het lage glucosegebied dan in het hoge gebied (bias >233%, >31% en >15% en >113%, >25% en >5% voor resp. galactose en maltose bij een glucose van 2,0, 10,0 en 20,0 mmol/l). Ook een hoge hematocriet geeft bij hoge glucoseconcentraties een

negatieve bias (-29%) op het resultaat, deze bias is bij lagere glucoseconcentraties echter niet waarneembaar. De glucosemeting met de Accucheck I wordt niet gestoord door ascorbinezuur, HAES of Intralipid.

De Accucheck II glucosemeting ondervindt geen interferentie van maltose, maar hoge concentraties galactose geven een positieve bias (>150%) van het resultaat in het lage glucosegebied. Ook een hoge concentratie ascorbinezuur (0,59 mmol/l) geeft met name in het lage glucosegebied een positieve bias (>100%) op het resultaat. De glucoseanalyse met de Accucheck II wordt niet beïnvloed door hematocriet waarden of hoge triglyceriden bij Intralipid gebruik. Met HAES wordt een negatieve bias (-30%) op het glucoseresultaat gevonden, onafhankelijk van de glucoseconcentratie.

#### Discussie

Alle meters correleren goed met de Beckman DXC860i. Hoewel de bias een marginaal verschil laat zien tussen de meters, voldoen zij alle aan de ISO 15197 norm (95% van de POC glucoseresultaten vallen binnen  $\pm 0,8$  mmol/l bij glucoseconcentraties < 5,5 mmol/l en  $\pm 15%$  bij glucoseconcentraties > 5,5 mmol/l). Dit is echter een minimale norm, het is daarom van belang dat gebruikers zich bij de interpretatie van de POC glucose-uitslag realiseren dat de toegestane variatie bij een POC glucosemeting groter is dan de variatie van een laboratorium of (POC) bloedgas glucosemeting. Dit is met name van belang bij een strakke glycemische controle van patiënten: de variatie van de POC glucoseuitslagen kan leiden tot het continue aanpassen van de insuline dosering en daarmee een averechts resultaat bewerkstelligen (1).

Omdat de geteste POC glucosemeters allen voldoen aan de minimale eis zoals beschreven in de ISO 15197 norm, is het logisch om de interferentie op POC glucose te laten meewegen in de keuze voor een POC glucosemeter. Zes in een ziekenhuispopulatie voorkomende stoffen zijn daarom getest op hun interferentie op de POC glucose-analyse.

Een hoge hematocriet lijkt de glucose te doen onderschatten bij gebruik van de Accucheck I: dit effect is vooral een probleem bij hoge glucoseconcentraties. Theoretisch zou dit mogelijk een probleem kunnen vormen bij neonaten omdat deze een gemiddeld hogere hematocriet hebben dan volwassenen (4). In de praktijk echter wordt er bij neonaten meestal POC glucose gemeten bij verdenking op hypoglycemie en juist bij lage glucoseconcentraties is die negatieve bias bij een hoge hematocriet niet aantoonbaar aanwezig. Daarbij heeft de opvolger van de Accucheck I, de Accucheck II, dat probleem niet.

Hoge maltose concentraties, vooral voorkomend bij patiënten met peritoneaal dialyse met icodextrine bevattende dialyse vloeistof, interfereren met de glucosemeting met de Accucheck I. Bij de Accucheck II is de interferentie van maltose niet aantoonbaar, maar zijn er wel problemen bij verhoogde galactose concentraties. Galactose is echter doorgaans geen klinisch probleem. Ascorbinezuur heeft alleen een effect op de glucosemeting met de Accucheck II. Het treedt op bij lage glucoseconcentraties.

De gevonden interferenties zijn een potentieel risico voor het niet onderkennen van een hypoglycemie, bijvoorbeeld ten gevolge van te hoge insulinedoseringen, leidend tot morbiditeit en mortaliteit (5).

De interferentie van hoge triglyceriden concentraties (o.a. bij Intralipid gebruik) op de colorimetrische analyse van de Hemocue is bekend. Daarom maakt de Hemocue DM201RT gebruik van een kinetische foutmelding. Daarmee wordt een vals verhoogde meetwaarde uitgesloten. In onze experimenten bleek echter dat deze melding bij 2,0 mmol/l glucose niet altijd gegenereerd wordt zodat er kan dus een vals verhoogde waarde gerapporteerd kan worden. Theoretisch kan dit leiden tot het missen van hypoglycemie bij patiënten met Intralipid behandeling. De meeste patiënten op de ICU met Intralipid krijgen daarnaast ook een glucose-infuus en zullen niet snel een hypoglycemie doormaken. Op een neonatale ICU echter zou men hier wel extra alert op moeten zijn omdat neonaten vaker hypoglycemien kunnen hebben dan volwassen ICU patiënten. In hoeverre de in vitro experimenten met HAES en Intralipid de in vivo situatie benaderen

valt te bediscussiëren aangezien de hydroxy-ethyl-zetmeel en triglyceriden in deze beide producten in vitro niet gemetaboliseerd worden. Uit ons onderzoek is gebleken dat de hydroxy-ethyl-zetmeel zelf niet interfereert met de POC glucosemetingen, maar het is nog steeds onbekend of de afbraakproducten van HAES de glucose-analyse kunnen beïnvloeden. Of het toepassen van Intralipid en HAES bij patiënten interferentie veroorzaakt op de glucosemeting met de Hemocue DM201RT zal verder onderzocht moeten worden in de praktijk.

### Conclusie

De glucosemeting met de Statstrip meter vertoont een goede correlatie met de glucosemeting op de Beckman DXC. Daarnaast wordt de glucosemeting met de Statstrip het minst gestoord door de door ons geteste stoffen, noch door acetaminofen (6). De Statstrip glucosemeter zou daarom geschikt zijn om te implementeren op alle afdelingen in het ziekenhuis. Ook de Hemocue DM201RT methode is geschikt voor implementatie in het ziekenhuis, echter voor implementatie op de ICU en de NICU is verder onderzoek gewenst.

### Referenties

1. Vlasselaers D, Herpe T van, Milants I, Eerdeken M, Wouters PJ, Moor B de, Berghe G van den. Blood glucose measurements in arterial blood of intensive care unit patients submitted to tight glycaemic control: agreement between bedside tests. *J Diabetes Sc Tech*. 2008; 2: 932-938.
2. Eastham JH, Mason D, Barnes DL, Kollins J. Prevalence of interfering substances with point-of-care glucose testing in a community hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66: 167-170.
3. International Organisation for Standardization. In vitro diagnostic test systems - requirements for blood glucose monitoring systems for selftesting in managing diabetes mellitus. ISO 15197: 2003, Geneva, Switzerland.
4. Warner JV, Wu JY, Buckingham N, McLeod DSA, Mottram B, Carter AC. Can one point-of-care glucose meter be used for all pediatric and adult hospital patients? Evaluation of three meters, including recently modified test strips. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2011; 13: 55-62.
5. U.S. Food and Drug Administration: FDA public health notification: potentially fatal errors with GDH-PQQ glucose monitoring technology. 2009 August 13; [www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/publichealthnotifications/ucm176992.htm](http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/publichealthnotifications/ucm176992.htm).
6. Vanavanan S, Santanirand P, Chaichanajarernkul U, Chittamma A, DuBois JA, Shirey T, Heinz M. Performance of a new interference-resistant glucose meter. *Clin Biochem*. 2010; 43: 186-192.