

# Laboratoriumonderzoek van reflectometers voor diabetische zelfcontrole

B. C. G. DUJARDIN, A. F. M. ROIJERS EN M. SCHOORL

De resultaten met zes reflectometers voor diabetische zelfcontrole van glucose werden vergeleken met een routine-laboratoriumbepaling. Uit het onderzoek blijkt dat met de reflectometers uitslagen verkregen kunnen worden die overeenkomen met de laboratorium-bloedsuikerwaarden. Desondanks wordt bij gebruik van een reflectometer door diabetespatiënten vaak een matige tot slechte overeenkomst met het laboratoriumonderzoek gevonden. Deze discrepantie berust op twee fouten: het opbrengen van een te kleine bloeddruppel en het gebruik van een verkeerde analysestrip. Tevens wordt de bijgeleverde handleiding c.q. de instructie in het begin niet altijd begrepen, waardoor foutief gebruik tot routine wordt. Vergelijking met laboratoriumonderzoek blijft nodig.

## Inleiding

De reflectometer voor diabetische zelfcontrole kan gezien worden als een compact laboratoriuminstrument op een beperkt terrein. Ofschoon semi-kwantitatieve aflezing van de analysestrip op de bijgeleverde kleurschaal doorgaans voldoende is voor behandelingsdoeleinden, gaan hoe langer hoe meer diabeten over tot de aanschaf van een dergelijk technisch zeer geavanceerd hulpmiddel. Dat gebeurt mogelijk met het idee 'meten is weten' of vanwege het gevoel van betrouwbaarheid dat een getal schijnt te verschaffen. De fabrikanten spelen hierop in, onder meer door drastische prijsverlagingen.

Wij hebben een vergelijkend onderzoek uitgevoerd naar de zes meest gebruikte reflectometers op de Nederlandse markt. Wij beoogden hiermee enerzijds om zelf informatie te verkrijgen over de analytische mogelijkheden van deze instrumenten, anderzijds om met de opgedane ervaringen een deskundig advies te kunnen geven in geval-

Klinisch Chemische Laboratoria, Medisch Centrum Alkmaar, Van Everdingenstraat 18, 1814 HA Alkmaar. Drs. B.C.G. Dujardin, klinisch chemicus; Dr. A.F.M. Roijers, klinisch chemicus, hoofd laboratoria; M. Schoorl, research-analyste.  
Correspondentie: Drs. B.C.G. Dujardin.

len waarin de resultaten van reflectometrische zelfcontrole aanzienlijk afwijken van de gehanteerde routinemethode.

## Methoden

### Instrumenten

In alfabetische volgorde van merknaam werden onderzocht:

- Glucochek II, Omnilabo Nederland b.v. te Breda;
- Glucometer Ames, Bayer Nederland b.v. te Mijdrecht;
- Glucoscot, Klinipath b.v. te Zevenaar;
- Hypo-Count II-B, Audio-Supply b.v. te Leersum;
- Reflocheck R en Reflolut R II, Boehringer Mannheim b.v. te Almere.

Bijna alle instrumenten, analysestrips en eventuele ijkvloeistoffen werden ons ter beschikking gesteld door de leveranciers. Er werd gewerkt volgens het protocol bij elk apparaat.

In tabel 1 zijn de belangrijkste verschillen/overeenkomsten tussen de instrumenten samengevat. Voor uitgebreidere informatie verwijzen wij naar de handleiding bij de afzonderlijke instrumenten.

### Analysetechnieken

**Reflectometers.** De strips die bij de reflectometrische analyses gebruikt worden, bevatten glucose-oxidase dat glucose omzet in gluconaat en waterstofperoxide. Deze laatste verbinding oxideert in een gekoppelde enzymreactie een indicator, waarbij een gekleurd complex wordt gevormd. Afhankelijk van de verkleuring van de indicator wordt een deel van het opvallende licht door het gevormde kleurcomplex geabsorbeerd. Het overige licht bereikt via reflectie de detector. De in het instrument aanwezige microprocessor transformeert met behulp van mathematische functies het signaal naar een lineaire relatie tussen reflectie en concentratie. De erythrocyten blijven bij de test intact en daarom zijn het bloedsuikerbepalingen in plasma.

**Routine-laboratoriumbepaling.** Glucose wordt onder invloed van glucosedehy-

drogenase geoxydeerd tot gluconolacton waarbij  $\text{NADH}_2$  wordt gevormd. Het hierbij optredende absorptiever-schil bij 340 nm is een maat voor de glucoseconcentratie. In de praktijk wordt vol bloed verdund met fysiologische zoutoplossing, waarna de cellen worden afgedraaid. De analyse wordt verricht in het verdunde plasma.

## Bloedmonsters

**Veneus.** Bij patiënten die voor diabetescontrole kwamen, werd met hun toestemming 3 ml bloed afgenomen in speciale vacuüm buizen (ter beschikking gesteld door Omnilabo Nederland b.v. te Breda). Het antistolling/glycolyseremmend mengsel bestaat uit lithiumheparine/monojoodacetaat en heeft geen storende invloed op de glucosereacties in de strips. In de monsters werden simultaan de laboratoriumanalyses en de reflectometrische analyses verricht. Voor de reflectometrie werd 50 l monster op de analysestrip gebracht. **Capillair.** De analyses werden uitgevoerd op monsters van klinische diabeten die op een interne afdeling behandeld werden. Na het aanprikken werd de eerste bloeddruppel verwijderd, de tweede werd ter plaatse gebruikt voor de reflectometrische analyse en vervolgens werden nog enkele druppels opgevangen in een buisje met glycolyseremmer voor de laboratorium-glucosebepaling. Het tijdsverschil tussen beide bepalingen bedroeg minder dan 30 minuten.

## Uitvoering

Alle onderzoeken werden uitgevoerd door een analytisch geschoolde laboratoriummedewerker. Het vergelijkend onderzoek werd pas begonnen nadat met de apparaten lage 'intra assay'-variëaties verkregen waren.

Van veneus bloed werd telkens nauwkeurig 50 l monster op analysestrips aangebracht. Hierdoor wordt het effect van variabele druppelgrootte op het resultaat vermeden. Bovendien kunnen met veneus bloed de reflectometrische methode en de laboratoriummethode simultaan worden verricht; een tijds-effect, bijvoorbeeld veroorzaakt door een niet volledig geremde glycolyse, wordt hiermee voorkomen.

## Resultaten

Vergelijking van de twee methodieken met veneuze bloedmonsters leidde tot correlatiecoëfficiënten 0.98 tot 1.00.

Bij de bed-side capillaire bloedmonsters werd deze uniformiteit niet ge-

haald: de correlatiecoëfficiënten varieerden van 0.94 tot 0.98. Deze grotere spreiding moet voornamelijk worden toegeschreven aan de variabele monsternamen.

Er was een tendens waarneembaar

naar hogere uitslagen ten opzichte van de resultaten in het veneuze bloed.

Met één meter werden duidelijk lagere uitslagen verkregen. In tegenstelling tot de instructies bij alle andere instrumen-

ten moest bij dit protocol de bloeddruppel op de strip door afspoelen worden verwijderd (tabel 1). Drucker et al. hebben aangetoond dat bij langere spoeltijden lagere resultaten worden verkregen.<sup>1</sup>

**Tabel 1 - Table 1.** Overeenkomsten/verschillen in het gebruik van de reflectometers - Similarities/differences in the use of the reflectometers.

	Glucochek II	Glucometer® (a)	Glucoscot	Hypo-Count II-B	Reflolux® II	Reflocheck®
Strip to be used	Boehringer Haemo-Glukotest® 20-800 R (b)	Ames Dextrostix®	Klinipath Glucopath	Boehringer Haemo-Glukotest nr. 126179	Boehringer Haemo-Glukotest® 20-800 R	Boehringer Reflocheck® glucose strips
Measuring range mmol/l	2.0 - 22.0	up to 22.2	0.55 - 33.3	2.0 - 22.0	0.5 - 27.7	1.1 - 25.0
Calibration procedure	dry measuring of strip to be used	Dextro-Check (c) calibration fluids low and high	reference strips 1 and 2 (c)	dry measuring of strip to be used	1 loose bar code per packing	1 bar code per test strip
Removal of sample	wiping with Cellucotton	washing with water during 1-2 sec.	wiping with Cellucotton	wiping with Cellucotton	wiping with Cellucotton	wiping with Cellucotton
Analysis time in seconds	120	60	120	120	120	120
Price (d)	f 289.—	f 397.—	f 607.—	f 645.—	f 298.—	f 1040.—

(a) Meanwhile replaced by Glucometer® type II. (b) Models for use with other test strips also available. (c) Unnecessary to recalibrate instruments for each series of tests. (d) Prices (including VAT) in July 1986.

### Synopsis

#### Laboratory study of diabetic home monitoring reflectometers. Huisarts Wet 1987; 30: 207-9.

**Introduction.** The six reflectometers most widely used in The Netherlands were subjected to a comparative study.

**Methods.** The reflectometers studied were, in alphabetical order of trade name: Glucochek II (Omnilabo, Breda), Glucometer Ames (Bayer, Mijdrecht), Glucoscot (Klinipath, Zevenaar), Hypo-Count II-B (Audio-Supply, Leersum), Reflocheck R and Reflolux R II (Boehringer Mannheim, Almere).

The strips used in reflectometric analysis contain glucose oxidase which converts glucose into gluconate and hydrogen peroxide. In a coupled enzyme reaction the latter compound oxidizes an indicator, and a coloured complex is formed. The intensity of the colour is a measure of the blood sugar concentration.

In the laboratory assay, used as reference, glucose is exposed to glucose dehydrogenase and then oxidized to gluconolactone under formation of NADH<sub>2</sub>. The accompanying difference in absorption at 340 nm provides a measure of the glucose concentration.

In venous blood samples the laborat-

ory and the reflectometric analyses were performed simultaneously. For reflectometry a 50 l sample was transferred to the analysis strip using a micropipette. Capillary blood samples were used for the actual comparative study.

**Results.** Statistical analysis of the results of the venous samples gives coefficients of correlation of 0.98-1.00. In the capillary samples used in the comparative bedside study this sample uniformity is not achieved. One of the causes of the wider range of results is the variable sampling. The correlation coefficient ranges from 0.94 to 0.98 for samples of this type. With one meter, decidedly lower results are obtained. Contrary to the instructions with all other instruments, this protocol stipulated that the blood droplet on the strip be removed by washing (table 1). Drucker et al. have demonstrated that lower readings are obtained after longer washing times.<sup>1</sup>

Since the analytic results with both types of samples do not differ significantly in therapeutic terms, they have been lumped together and statistically analysed (table 2).

**Discussion.** It was found in an early phase of the study that good results can be obtained with the reflectometers (table 2). This finding did not explain the marked differences regularly observed

between the laboratory results and the results produced by some users of reflectometers. In such cases (about 100) seen over a period of two years we asked the patients to let us perform our own analyses with their meters, and in addition we observed how the patients themselves used the meters. This experience taught us that most of the deviant reflectometric results could be explained by two factors: application of an insufficiently large blood droplet and the use of an unsuitable analysis strip. In view of experience with the widely varying blood droplet size used by a number of reflectometer users, we performed an experiment in which droplet size was varied in 5 µl steps from 10 to 50 µl (figure). The experiment demonstrated that reliable results could only be obtained with a large droplet that covered the entire analysis strip. In our opinion the second factor - use of an unsuitable analysis strip - is far too frequently involved.

**Key words:** Diabetes mellitus; Diagnostic tests; Self care.

**Correspondence:** B.C.G. Dujardin, Klinisch Chemische Laboratoria, Medisch Centrum Alkmaar, Van Everdingenstraat 18, 1814 HA Alkmaar, The Netherlands.

**Table 2 - Table 2.** *Vergelijkend onderzoek glucose in bloed van zes reflectometers met laboratorium-routinemethode - Comparison of blood glucose values obtained with six reflectometers with those obtained by routine laboratory method.*

Reflectometer	n	Regression analysis (a) $y = ax + b$	Coefficient of correlation	Concentration range tested (b)
Glucochek II	33	$y = 1.03x - 0.10$	0.97	3.6 - 21.6 mmol/l
Glucometer	31	$y = 0.82x + 0.41$	0.96	3.9 - 24.2 mmol/l
Glucoscot	30	$y = 1.18x - 1.62$	0.96	3.2 - 20.0 mmol/l
Hypo-Count II-B	30	$y = 1.17x - 1.39$	0.96	3.9 - 18.0 mmol/l
Reflocheck	30	$y = 1.09x - 0.59$	0.95	3.9 - 18.6 mmol/l
Reflolux II	30	$y = 1.00x + 0.60$	0.97	4.3 - 22.0 mmol/l

(a) In this analysis x represents laboratory method. (b) Results of the routine method compared.

Daar de analyseresultaten van beide monstertypen therapeutisch gezien niet significant afwijken, zijn zij samengevoegd en is orthogonale regressie-analyse<sup>2</sup> toegepast op de waarnemingen (tabel 2). De resultaten stemmen overeen met die uit de literatuur.<sup>3,4</sup>

### Beschouwing

Al in een vroeg stadium van het onderzoek bleek dat met de reflectometers goede resultaten konden worden bereikt. De grote verschillen die regelmatig optraden tussen de laboratoriumresultaten en de uitslagen van reflectometers bij de gebruikers thuis bleven dus onverklaard. Over een periode van twee jaar hebben wij daarom in dergelijke gevallen gevraagd om zelf de analyses met die meters te mogen doen en daarnaast observeerden wij de praktische uitvoering door de desbetreffende patiënten.

Opvallend was de sterk wisselende druppelgrootte die werd gebruikt. Naar aanleiding van deze ervaring is een ex-

periment uitgevoerd waarin de druppelgrootte in stappen van 5 µl gevarieerd werd van 10 tot 50 µl (figuur). Bij 10 en 15 l is van enige duplometing geen sprake meer. Visueel waren geen verschillen in kleurintensiteit waarneembaar; mogelijk gaan optische factoren een rol spelen, doordat het meetveld niet meer volledig wordt bedekt wordt met het monster. Dit wordt niet door alle meters gesignaleerd.

Uit dit resultaat blijkt dat slechts met een grote druppel die het hele analyseveld goed bedekt, betrouwbare uitslagen verkregen kunnen worden.

Een tweede probleem was het feit dat de analysestrips niet zonder meer uitwisselbaar zijn. Dit komt onder meer doordat de producenten verschillende indicatoren in het analysemateriaal gebruiken, waardoor verschillende kleurcomplexen mogelijk zijn. Een regelmatig terugkerende fout was dan ook het gebruik van een verkeerde analysestrip. We hebben patiënten gehad die in meter A de strips van leverancier B stopten en omgekeerd, of strips met één veld gebruikten als er twee meetvelden op moesten zitten. We constateerden dit zelfs op een interne verpleegafdeling.

Afgezien daarvan bleken veel mensen een kritiekloos vertrouwen te hebben in de getallen die door de meter geproduceerd worden.

Bij een diabetespatiëntje werden in het laboratorium met regelmaat bloedsuikerwaarden gevonden van circa 25 mmol/l. De reflectometrische waarnemingen varieerden van 7 tot maximaal 12 mmol/l. De moeder had er geen moeite mee om onomwonden te verklaren dat de laboratorium-bloedsuikerbepalingen waardeloos waren, dat haar kind een glucose van 7 mmol/l had en dat wij nodig wat aan zo'n belangrijke bepaling moesten doen, want, nog steeds volgens de moeder: 'Bij een bloedsuiker van 25 mmol/l gedraagt mijn kind zich echt wel anders'.

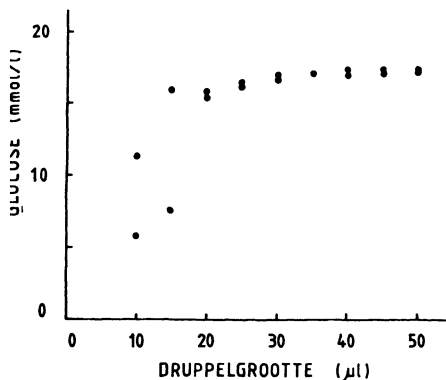
Tijdens een bezoek van moeder en kind aan het laboratorium stelden wij haar voor om ons te laten zien hoe zij met de meter werkte. Een minieme druppel, uitgepoetst over het hele testoppervlak, bleek de oorzaak. Nadat een lege artis monster het signaal 'high' (= meer dan 22 mmol/l) gaf en de laboratoriumbepaling een waarde van 24,5 mmol/l vond de moeder, zij het schoorvoetend, dat de laboratoriumuitslagen toch nog niet zo slecht waren.

Een patiënte raakte af en toe in een hypoglykemie, hoewel zij telkens korte tijd eerder op de meter circa 5 mmol/l glucose had gevonden. Het duurde geruime tijd voor men aan het resultaat van haar meter twijfelde. In het laboratorium zagen wij dat de patiënte goed met de meter werkte. Er bleek een storing in het apparaat te zijn.

Bloedsuikermeters zijn niet meer weg te denken en steeds meer diabeten zullen zo'n apparaat aanschaffen, zeker nu de prijs al onder de f 300 ligt. Wij zijn ervan overtuigd dat iedereen met zo'n meter kan leren werken. Het is echter onvoldoende als de patiënt dat uitsluitend uit een instructieboekje moet leren. Het is een zaak van wijs beleid als de instructie wordt verzorgd door een buitendienstmedewerker van de leverancier, zoals thans ook meestal gebeurt. Wij vrezen echter dat deze service onder druk zal komen te staan bij een toenemende afzet. Een goede begeleiding, zo mogelijk met een follow-up bezoek ter verificatie, is nodig om betrouwbare resultaten te kunnen bereiken.

Dat een regelmatige controle in het laboratorium noodzakelijk blijft, zal uit het voorgaande duidelijk zijn geworden.

**Figuur - Figuur.** *Effect van druppelgrootte op het reflectometrisch resultaat (Glucochek II) - Effect of droplet size on the reflectometric result (Glucochek II).*



Als monster is veneus bloed gebruikt en per volume eenheid is de bepaling in duplo uitgevoerd - A venous blood sample was used and the assay was carried out in duplicate per volume unit.

<sup>1</sup> Drucker RF, Williams DRR, Price CP. Quality assessment of blood glucose monitors in use outside the hospital laboratory. *J Clin Pathol* 1983; 36: 948-53.

<sup>2</sup> Cornbeet PJ, Gochman N. Incorrect least-squares regression coefficients in method comparison analysis. *Clin Chem* 1979; 25: 432-8.

<sup>3</sup> Walford S, Home PD and Alberti KGMM. A laboratory trial of two new blood-glucose reflectance meters featuring automatic external calibration. *Ann Clin Biochem* 1984; 21: 116-9.

<sup>4</sup> Cretti M, Gloor U, Albrecht R, et al. Blutzuckerbestimmung am Krankenbett mit Teststreifen und Reflexionsphotometer: Vergleich zweier Geräte mit einer Standardmethode. *Schweiz Med Wochenschr* 1984; 114: 1492-4.