

# Evaluatie en vergelijking van vier verschillende toestellen voor de kwantificatie van HbA1c

C. Vandemergel, S. Mulliez, M. Langlois

Medisch laboratorium AZ Sint-Jan Ziekenhuis Brugge, België

## Inleiding

De prevalentie van diabetes mellitus neemt de laatste decennia wereldwijd toe. Deze ziekte kan ernstige complicaties aan het vasculaire stelsel veroorzaken. De concentratie van geglyceerd hemoglobine (HbA1c) wordt algemeen geaccepteerd als de belangrijkste merker voor de monitoring van glycemie bij diabetespatiënten. HbA1c weerspiegelt immers de gemiddelde glycemie van de laatste twee tot drie maanden en wordt gebruikt om de therapie aan te passen en de patiënt te begeleiden in het correct naleven van het dieet.

Het toestel ter bepaling van HbA1c moet aan strenge kwaliteitseisen voldoen. Voor routine-analyses in een klinisch laboratorium is het cruciaal dat de resultaten op een zo kort mogelijke tijd beschikbaar zijn, zodat de geneesheer reeds tijdens de consultatie een optimale behandeling kan instellen. De huidige HA-8160 (Menarini) komt onvoldoende tegemoet aan deze vraag en is aan vervanging toe. Dit onderzoek is gewijd aan de evaluatie en de vergelijking van vier commercieel beschikbare HbA1c-analyzers om finaal het toestel aan te duiden dat de voorkeur geniet. De weerhouden toestellen zijn de HA-8180 van Menarini, de D-100 van Bio-Rad, de G8 van Tosoh en de Capillarys2 Flex Piercing van Sebia.

## Evaluatie

De evaluatie van de toestellen omvat drie luiken. Het eerste luik betreft de analytische kwalificatie, waarbij een aantal prestatiekenmerken worden getoetst. Voor de juistheid worden gekalibreerde SKML-controlestalen (Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek) met een normale en verhoogde HbA1c gebruikt.

De variatiecoëfficiënt (CV) van de herhaalbaarheid en de reproduceerbaarheid wordt berekend aan de hand van de HbA1c-bepaling van twee patiënten-stalen ( $n = 10$ ). De lineariteit wordt onderzocht door twee stalen met gekende HbA1c-concentratie in lineair stijgende proporties samen te voegen, wat resulteert in HbA1c-waarden van 31 tot 77 mmol/mol. Als laatste wordt nagegaan in hoeverre de toestellen onderling en met het referentietoestel HA-8160 (Meranini) correleren. Hiervoor worden 128 stalen, waarvan vijf met een hemoglobinopathie (alfa-thalassemie, HbA/D, HbA/E, HbSS en HbSC), geanalyseerd.

Het tweede luik behandelt de beoordeling van de functionaliteit. Belangrijke kenmerken zijn de interferentie met hemoglobinevarianten, de doorlooptijd om stalen te analyseren (turnaround time TAT) en de kostprijs per HbA1c-analyse.

Het derde luik is de subjectieve kwalificatie, waarbij de observaties van de operator gekwantificeerd worden. Criteria zijn de gebruiksvriendelijke bediening, de kwaliteit van het gegenereerde chromatogram, de foutgevoeligheid, het beheer van de data en de communicatie met de hoofdcomputer.

De eindbeoordeling gebeurt door middel van een scorematrix, waarbij het relatieve aandeel van elk criterium individueel in rekening wordt gebracht.

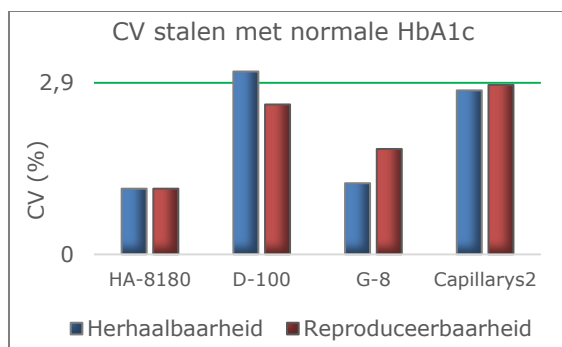
## Resultaten en discussie

### (1) Analytische kwalificatie

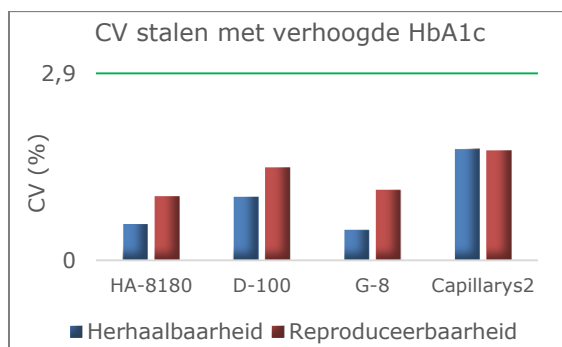
De juistheid van stalen met normale HbA1c (34 mmol; streefwaarde bias  $\leq 2$  mmol/mol of 5.83%) en stalen met verhoogde HbA1c (75 mmol/mol; streefwaarde bias  $\leq 2$  mmol/mol of 2.77%) is excellent voor de toestellen HA-8180 (0.87 & 1.02%) en Capillarys2 (2.33 & 1.41%). De D-100 (7.68 & 2.35%) en G8 (3.79 & 4.13%) scoren iets lager.

De analytische precisie (streefwaarde  $CV \leq 2.9\%$ ) is uitstekend voor alle toestellen. De precisie is het hoogst voor HA-8180 en G8 (grafieken 1 en 2).

De CV van de herhaalbaarheid voor een staal met een normale HbA1c (26 mmol/mol), respectievelijk een verhoogde HbA1c (86 mmol/mol) is 1.11 & 0.56% voor HA-8180, 3.09 & 0.98% voor D-100, 1.20 & 0.47% voor G8 en 2.77 & 1.72% voor Capillary2. De CV van de reproduceerbaarheid voor een staal met een normale HbA1c (26 mmol/mol), respectievelijk een verhoogde HbA1c (80 mmol/mol) is 1.11 & 0.99% voor HA-8180, 2.53 & 1.44% voor D-100, 1.78 & 1.09% voor G8 en 2.86 & 1.70% voor Capillary2.



Grafiek 1: precisie stalen met normale HbA1c



Grafiek 2: precisie stalen met verhoogde HbA1c

De lineariteit voldoet voor alle toestellen ( $R^2 \geq 0.95$ ).

De correlatie tussen de vier toestellen onderling en met het referentietoestel HA-8160 is aanvaardbaar ( $r \geq 0.98$ ). De Passing-Bablok regressie toont een systematische en proportionele afwijking tussen de Capillary2 en de andere toestellen, wellicht door het gebruik van een andere techniek (Capillaire Elektroforese in plaats van HPLC). Geen enkel toestel blijkt in staat om alle vijf stalen met een hemoglobinopathie te bepalen.

### (2) Beoordeling van de functionaliteit

De HA-8180 haalt de hoogste score, dankzij de lagere kostprijs per analyse, de lage TAT en het simultaan meten van HbA2 met HbA1c. De D-100 en G8 scoren aanvaardbaar, terwijl de Capillary2 een onvoldoende krijgt, vooral door de hoge TAT en de hoge kostprijs per analyse.

### (3) Subjectieve kwalificatie

De D-100 dankt zijn hoge score aan de eenvoudige bediening en de duidelijke user interface. De HA-8180 volgt op de tweede plaats, terwijl de G8 en de Capillary2 lager scoren wat betreft gebruiksvriendelijkheid en gevoeligheid voor fouten.

## Conclusies

De analytische kwalificatie toont aan dat alle toestellen ruim beantwoorden aan de specificaties. Significanter zijn de functionele verschillen tussen de vier toestellen. Met name de kostprijs en de verwerkingstijd voor het analyseren van een staal hebben een grote invloed op de keuze van een methode of een toestel. Door de toenemende prevalentie van diabetes mellitus zal de vraag naar een vlugge en accurate diagnose toenemen. De HPLC-methode is te verkiezen boven de capillaire elektroforese, omdat deze laatste omslachtig is en de kostprijs per analyse aanzienlijk hoger ligt. Ook de interferentie van hemoglobinopathieën op de bepaling van HbA1c is cruciaal en zal aan belang winnen door de groeiende instroom van mensen van diverse etnische origine. Het toestel Capillary2 scoort qua functionaliteit beduidend lager dan de drie andere toestellen. Wat betreft de subjectieve kwalificatie, behalen de HA-8180 en vooral de D-100 hogere scores dan beide andere toestellen.

De HbA1c-analyzer Menarini HA-8180 geniet de voorkeur om in het routine klinisch laboratorium te worden ingezet en het huidige toestel Menarini HA-8160 te vervangen.