

**Part A:**

**Glycated hemoglobin A1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes?**

**Part B:**

**Evaluation of point-of-care instruments for glycated hemoglobin A1c testing in an ambulant hospital setting**

Author: Marieke Criel

Supervisor: prof. dr. M. Langlois

Date: 11-03-2014

**CLINICAL BOTTOM LINE**

---

Uit epidemiologische gegevens blijkt dat de prevalentie van type 2-diabetes over de hele wereld toeneemt. De World Health Organisation (WHO) maakt een voorspelling voor het jaar 2030 van 366 miljoen diabeten wereldwijd. Een gelijkaardige evolutie wordt in België waargenomen.

In 2009 deed een Internationaal Expert Committee de aanbeveling om HbA1c te gebruiken voor de diagnose van diabetes mellitus. Het gebruik van nuchtere en orale glucose tolerantie test (OGTT) glucose criteria voor de diagnose werd in vraag gesteld omwille van het ongemak voor de patiënten en de gevoeligheid aan korte termijn lifestyle veranderingen door de patiënt (voor doktersbezoek). De American Diabetes Association (ADA) nam in 2010 deze aanbeveling over. De WHO heeft in 2011 in haar richtlijnen het HbA<sub>1c</sub> als diagnostisch criterium toegevoegd, maar alleen in aanvulling op glucosetesten en onder strikte kwaliteitseisen.

In de Belgische richtlijnen wordt voor de diagnosestelling van diabetes verwezen naar de criteria van de World Health Organisation/International Diabetes Federation (WHO/IDF) van 2006. De recentste Belgische huisartsenrichtlijnen (Domus Medica) raden HbA1c als diagnostisch criterium alsnog niet aan.

Het is belangrijk dat de beperkingen van de huidige HbA1c methoden gekend en begrepen zijn door de artsen, gezien de belangrijke klinische implicaties die hiermee gepaard gaan. Klinisch biologen spelen niet enkel een belangrijke rol in de keuze voor een methode met aanvaardbare analytische performantietekenen, maar ook indirect in de klinische beslissingen door klinici te voorzien van de nodige informatie voor correcte interpretatie van HbA1c resultaten.

Het grote voordeel van point-of-care (POC) toestellen is de snelheid waarmee een resultaat wordt bekomen. Verschillende studies toonden een verbetering in controle van de glycemie aan bij directe feedback van HbA1c resultaten bij diabetes type 1 patiënten en insuline-afhankelijke diabetes type 2 patiënten. Nadeel van de meeste POC toestellen zijn de slechte analytische performantie, met hoge analytische CV, significante bias tegenover referentiemethoden en lotvariabiliteit. Interferentie met hemoglobine varianten stelt zich ook bij POC toestellen met een immunoassay als methode. In onze

eigen evaluatie voldeden 2 van de 3 POC toestellen aan de analytische kwaliteitseisen inzake precisie en bias volgens *Lenters et al.*

De National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) en de ADA bevelen enkel het gebruik van laboratorium HbA1c instrumenten aan voor diagnose omdat point-of-care HbA1c toestellen momenteel niet voldoen aan de analytische vereisten. De WHO aanvaardt het gebruik van POCT HbA1c wanneer dit de enige aanwezige optie is of wanneer een strikt kwaliteitsprogramma gevolgd wordt.

## **CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO**

---

De rol van HbA1c voor diagnose van diabetes wordt al jarenlang in overweging genomen. Het voordeel van de HbA1c-bepaling is dat deze op ieder moment van de dag kan plaatsvinden, een patiënt hoeft niet nuchter te zijn en de bepaling vergt geen voorbereiding. Bovendien is de intra-individuele variatie van HbA1c geringer dan van de glucosebepaling en is de invloed van tijdelijke factoren eveneens kleiner. Ondanks de bewezen correlatie tussen HbA1c en retinopathie en de betrouwbare meting van HbA1c voor chronische glycemiewaarden, werd HbA1c niet aanvaard als diagnostische parameter voor diagnose omwille van afwezigheid van assay standaardisatie.

Op het vlak van standaardisatie is er een hele weg afgelegd sinds 1993 bij het einde van de DCCT studie. Verschillende nationale initiatieven voor de harmonisatie van HbA1c resultaten waaronder het National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) in de Verenigde Staten werden gevolgd door een internationaal initiatief van het International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) door het oprichten van een IFCC working group on HbA1c standardisation. Een internationaal referentie meetsysteem werd ontwikkeld voor kalibratie van routine HbA1c methoden om universele vergelijkbare resultaten te verkrijgen.

## **QUESTION(S)**

---

- 1) Glycated hemoglobin A1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes?
- 2) Evaluation of point-of-care instruments for glycated hemoglobin A1c testing in an ambulant hospital setting

## **SEARCH TERMS**

---

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: "hemoglobin A1c", "diabetes mellitus", "diagnosis", "point-of-care testing/devices"*
- 2) *National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS; <http://www.nccls.org/>), International Federation of Clinical Chemistry (IFCC; <http://www.ifcc.org/ifcc.asp>), American Diabetes Association (ADA; <http://www.diabetes.org/home.jsp>), National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC; <http://diabetes.niddk.nih.gov/>), Westgard QC (<http://www.westgard.com>), Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA; <http://www.cms.hhs.gov/clia/>)*
- 3) *UpToDate Online (2014)*

## RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

---

### Referenties:

1. <http://www.riziv.fgov.be/information/nl/studies/study37/pdf/study37.pdf>
2. [www.domusmedica.be](http://www.domusmedica.be)
3. [www.nhg.org/standaarden](http://www.nhg.org/standaarden)
4. RIZIV, comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Consensus vergadering 29 november 2012. Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg.
5. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) "screening for diabetes mellitus"
6. Huisman TH, Martis EA, Dozy A. Chromatography of hemoglobin types on carboxymethylcellulose. *J. Lab. Clin. Med.* 1958; 52 (2): 312–27
7. Bookchin RM, Gallop PM. Structure of hemoglobin A1c: nature of the N-terminal beta chain blocking group. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1968; 32 (1): 86–93
8. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1969; 36 (5): 838–43
9. Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971; 284: 353-7
10. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest* 1976; 57: 1652-9
11. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998; 352: 837-53
13. The DCCT/Epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diab Care* 2014; 37: 44-49
14. In vitro diagnostic medical devices-measurement of quantities in samples of biological origin-metrological traceability of values assigned to calibrators and control material. International Organization for Standardization 17511, Geneva, Switzerland: ISO, 2003
15. Weykamp C, John GW, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson Jo, et al. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: A 6-year progress report. *Clin Chem* 2008; 54: 1379-85
16. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson J-O, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004; 50(1): 166-74
17. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement 2007
18. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement 2010
19. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement 2011
20. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes – 2009. American Diabetes Association
21. Fajans SS, Conn JW. Prediabetes, subclinical diabetes, and latent clinical diabetes: interpretation, diagnosis and treatment. New York: *Excerpta Medica Found* 1965: 641-656
22. Bennett PH, Rushforth NB, Miller M, Lecompte PM. Epidemiologic studies of diabetes in Pima Indians. *Recent Prog Horm Res.* 1976; 32: 333-376.
23. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes.* 1979; 28(12): 1039-57
24. Jarrett RJ, Keen H. Hyperglycaemia and diabetes mellitus. *Lancet* 1976;2:1009-1012
25. Sayegh HA, Jarrett RJ. Oral glucose-tolerance tests and the diagnosis of diabetes: results of a prospective study based on the Whitehall survey. *Lancet* 1979;2:431-433
26. Pettitt DJ, Knowler WC, Lisse JR, Bennett PH. Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma-glucose concentrations in Pima Indians. *Lancet* 1980; 2:1050-1052
27. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1183–97
28. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care* 2009; 33(1)
29. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1c assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diab Care* 2009; 32 (7): 1327 - 1334
30. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. American Diabetes Association

31. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. WHO 2011
32. Weykamp C, John WG, Mosca A. A review of the challenge in measuring hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(3): 439-445
33. Lippi G, Targher G. A laboratory standpoint on the role of hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes in childhood: more doubts than certainties? *Ped Diab* 2011; 12: 183-186
34. Kim TH, Choi SH. Diagnosing diabetes with hemoglobin A1c: current debates and considerations for anemic patients. *Diabetes Metab J* 2013; 37: 340-342
35. Nowicka P, Santoro N, Lartaud D, et al. Utility of hemoglobin A1c for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. *Diab Care* 2011; 34(6): 1306-11
36. Kester LM, Hey H, Hannon TS. Using hemoglobin A1c for prediabetes and diabetes diagnosis in adolescents: can adult recommendations be upheld for pediatric use? *J Adolesc Health* 2012; 50(4): 321-3
37. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):562-8
38. van 't Riet E, Alsema M, Rijkelijhuizen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care*. 2010 Jan; 33(1): 61-66
39. Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorber B. Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin. *JAMA*, 1999; 13: 1203
40. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994; 308: 1323-1328
41. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care*. 1997; 20: 785-791
42. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. Adults. The third national health and nutrition examination study. *Diab Care* 1998; 21(4)
43. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011 53(6): 1-47
44. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K; DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(1): 145-50
45. Herman WH, Fajans SS. Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes: practical considerations. *Pol Arch Med Wewn*. 2010; 120(1-2): 37-40
46. Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med*. 2013 Nov; 33(6): 393-400
47. St John A. The Evidence to Support Point-of-Care Testing. *Clin Biochem Rev*. 2010; 31(3): 111-119
48. Gialamas A, St John A, Laurence CO, et al. Point-of-care testing for patients with diabetes, hyperlipidaemia or coagulation disorders in the general practice setting: a systematic review. *Family practice* 2010; 27: 17-24
49. Hobbs F, Delaney B, Fitzmaurice D, et al. A review of near patient testing in primary care. *Health Technol Assess* 1997; 1: 1-231
50. Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Six of eight hemoglobin A1c Point-of-Care Instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria. *Clin Chem* 2010; 56: 44-52
51. Ørvim Sølvik U, Røraas T, Gade Christensen N, and Sandberg S. Diagnosing Diabetes Mellitus: performance of Hemoglobin A1c Point-of-Care Instruments in General Practice Offices. *Clin chem* 2013; 59: 1790-1801
52. Yeo CP, Hui-Chen Tan C, Jacob E. Haemoglobin A1c: evaluation of a new HbA1c point-of-care analyser Bio-Rad in2it in comparison with the DCA 2000 and central laboratory analysers. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 373-376
53. Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Hemoglobin A1c point-of-care assays: a new world with a lot of consequences! *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(3): 418-423
54. Lenters-Westra E, Schindhelm RK, Biló HJ, Slingerland RJ. Haemoglobin A1c: historical overview and current concepts. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 99(2): 75-84
55. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 1999; 22: 1785-9
56. Ferenczi A, Reddy K, Lorber DL. Effect on immediate haemoglobin A1c results on treatment decisions in office practice. *Endocrin pract* 2001; 7: 85-8
57. Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, et al. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care* 2003; 26: 1158-63
58. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M. Biological variability of glycated hemoglobin. *Clin Chem Acta* 2010; 411: 1606-10
59. Bruns DE and Boyd JC. Few Point-of-Care Hemoglobin A1c Assay Methods Meet Clinical Needs *Clin Chem* 2010 56(1):4-6
60. Petersen JR, Finley JB, Okorodudu AO, et al. of point-of-care on maintenance of glycemic control as measured by A1C. *Diab care*. 2007; 30(3): 713-15

61. Al-Ansary L, Farmer A, Hirst J, et al. Point-of-care testing for Hb A1c in the management of diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Clin Chem* 2011; 57(4): 568-76
62. Wubben DP, Vivian EM. Effects of pharmacist outpatient interventions on adults with diabetes mellitus: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2008; 28(4): 421-36
63. Blunt BA, Barrett-Connor E, Wingard DL. Evaluation of fasting plasma glucose as screening test for NIDDM in older adults. Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1991; 14: 989
64. Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1c and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 101
65. Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY et al. HbA1c for predicting incident retinopathy possible better than FPG. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle. *Diabetes Care* 2008; 31: 1349-1354
66. Sacks DB. CAP surveys: participant summary for glycohemoglobin survey 2010 set GH2-A. Northfield, IL
67. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of HbA1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem* 2011; 57(2): 205-214
68. Mostafa SA, Davies MJ, Srinivasan BT, et al. Should glycated haemoglobin (HbA1c) be used to detect people with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance? *Postgrad Med J* 2010; 86: 656-662
69. Florkowski C. HbA<sub>1c</sub> as a Diagnostic Test for Diabetes Mellitus – Reviewing the Evidence. *Clin Biochem Rev.* 2013; 34(2): 75–83
70. Lu ZX, Walker KZ, O'Dea K, Sikaris KA, Shaw JE. A1c for screening and diagnosing of type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes care* 2010; 33:817-9
71. Malkani S, Mordes JP. The implications of using hemoglobin A1c for diagnosing diabetes mellitus. *Am J Med* 2011; 124(5): 395-401
72. Wong TY, Liew G, Tapp RJ et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008; 371: 736-743
73. NHANES, Lorenzo C, Haffner SM. Performance characteristics of the new definition of diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diab Care* 2010; 33: 335-337
74. NIH Public access. Point of care testing to improve glycemic control. *Int J Health Care Qual Assur* 2008; 21(3): 325-335
75. Rohlfing C, Wiedmeyer H-M, Little R et al. Biological variation of glycohemoglobin. *Clin Chem* 2002; 48(7): 1116-1118
76. Braga F, Dolci A, Montagnana M et al. Reevaluation of biological variation of glycated hemoglobin (HbA1c) using an accurately desigend protocol and an assay traceable to the IFCC reference system. *Clin Chem Acta* 2011; 412: 1412-1416
77. Weykamp C, Mosca A, Gillery P, Panteghini M. The analytical goals for hemoglobin A1c measurement in IFCC units and national glycohemoglobin standardization program units are different. *Clin Chem* 2011; 57(8): 1204-1206
78. Aldasouqi SA, Gossain VV. Update on diabetes diagnosis: a historical review of the dilemma of the diagnostic utility of glycohemoglobin A1c and a proposal for a combined glucose-A1c diagnostic method. *Ann Saudi Med.* 2012; 32(3): 229-35
79. Cavagnoli G, Comerlato J, Comerlato C, Renz PB, et al. HbA<sub>1c</sub> measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabet. Med.* 2011; 28, 31–35
80. Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1c and diabetes diagnosis: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010; 33:101–103
81. Little RR, Rohlfing CL. The long and winding road to optimal HbA1c measurement. *Clin Chem Acta* 2013; 418: 63-71
82. Weykamp C, Lenters-Westra E, van der Vuurst H, et al. Evaluation of the Menarini/Adams Arkray A1c HA-8180V analyser for HbA1c. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(4): 647-651
83. Jaisson S, Leroy N, Meurice J, Guillard E, Gillery P. First evaluation of capillary 2 flex piercing (Sebia) as a new analyzer for HbA1c assay by capillary electrophoresis. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(10): 1769-1775
84. Weykamp C, Waenink-Wiegers H, Kemna E, Siebelder C. HbA1c: performance of the Sebia Capillary 2 Flex Piercing. *Clin Chem Lab Med* 2012
85. Marinova M, Altinier S, Caldini A, et al. Multicenter evaluation of hemoglobin A1c assay on capillary electrophoresis. *Clin Chem Acta* 2013; 424: 207-211
86. Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, et al. Effects of sample storage conditions on glycated hemoglobin measurement: evaluation of five different high performance liquid chromatography methods. *Diabetes Technology* 2007; 9(1): 36-42

### Part A: glycated hemoglobin A1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes mellitus?

#### I. ACHTERGROND

Uit epidemiologische gegevens blijkt dat de prevalentie van type 2-diabetes mellitus over de hele wereld toeneemt. De World Health Organisation (WHO) maakt een voorspelling voor het jaar 2030 van 366 miljoen diabeten wereldwijd. (zie *figuur 1*) Een gelijkaardige evolutie wordt in België waargenomen. Naast genetische voorbeschikking zijn vooral lifestyle factoren zoals obesitas, sedentair leven, urbanisatie en toegenomen leeftijd van de bevolking hiervoor verantwoordelijk. In de populatie 20-79 jaar wordt de prevalentie geschat op meer dan 8%, in de groep ouder dan 65 jaar is dit meer dan 25%. Diabetes mellitus type 2-patiënten maken hiervan meer dan 90% uit.

De morbiditeit is aanzienlijk: naast de acute verwickelingen van diabetes mellitus (hypo- en hyperglycemie, keto-acidose) zijn er de chronische complicaties door micro- en macroangiopathie met potentieel verwickelingen ter hoogte van de nieren, de ogen, het zenuwstelsel en het cardiovasculair systeem. Door deze verwickelingen kunnen de patiënt en zijn omgeving flink aan kwaliteit van leven inboeten en is er een toename van mortaliteit. De directe en indirecte kosten verbonden aan preventie en behandeling van diabetes mellituscomplicaties liggen voor patiënten en samenleving zeer hoog. Grootschalig onderzoek en trials bij specifieke doelgroepen bezorgen ons onweerlegbare evidentie dat de strikte opvolging en behandeling van diabetes mellitus type 2 de complicaties significant kunnen doen verminderen.

Wegens de ongunstige kosten-batenverhouding wordt een screening van de hele bevolking niet aanbevolen. Wel wordt een gerichte, opportunistische screening aangeraden bij personen met een duidelijk verhoogd risico voor diabetes mellitus type 2. Deze screening past bij voorkeur in een globale cardiovasculaire preventiestrategie. <sup>(1-3)</sup>

#### II. DE ONTDEKKING VAN HEMOGLOBINE A1c

Hemoglobine A1c werd voor het eerst onderscheiden van andere soorten hemoglobine door *Huisman en Meyering* in 1958, door middel van chromatografie. <sup>(6)</sup> In 1968 beschreven *Bookchin en Gallop* de binding van hexose aan de N-terminale groep van de  $\beta$ -keten van hemoglobine A1c. <sup>(7)</sup>

De basis voor het gebruik van HbA1c in de praktijk werd gelegd in de jaren '60 door de ontdekking van hogere waarden van "fast" hemoglobine fracties bij personen met diabetes mellitus dan bij gezonde personen door *Rahbar et al.* <sup>(8)</sup> De term "fast" hemoglobine komt van de eigenschap van deze fracties van hemoglobine om sneller van de kation uitwisselingskolom te elueren dan andere fracties van hemoglobine. De fracties werden beschreven in functie van hun volgorde van elutie: HbA1a, HbA1b en HbA1c. *Trivelli et al.* <sup>(9)</sup> waren de eersten die een relatie tussen hemoglobine A1c, gemiddelde glucose concentraties en lange termijn complicaties bij patiënten met diabetes mellitus veronderstelden. In 1975 concludeerde *Bunn et al.* <sup>(10)</sup> dat er bij de glycering van hemoglobine eerst een Schiffse base (aldimine) wordt gevormd, waarna de meerderheid omgezet wordt in een stabiele ketoamine. Omwille van de trage vorming van HbA1c vermoedden ze dat dit een niet-enzymatische reactie was. (zie *figuur 2*) Rond 1977 werd de eerste commerciële HbA1c methode beschikbaar. Pas 8 jaar later, in 1985, vermeldde de WHO het nut van het gebruik van HbA1c in de opvolging van diabetes mellitus patiënten.

Twee belangrijke prospectieve studies hebben vastgesteld dat het optreden van complicaties van diabetes mellitus in direct verband staat met de glycemiewaarde. De 'Diabetes mellitus Control and Complications (DCCT) Trial', gepubliceerd in 1993, toonde aan dat intensieve (insuline)therapie bij type 1-patiënten doeltreffend de start van diabetische retinopathie, nefropathie en neuropathie uitstelt en de progressie ervan vertraagt. <sup>(11)</sup> De UK Prospective Diabetes mellitus Study (UKPDS), gepubliceerd in 1998, toonde een significante reductie van microvasculaire diabetes mellituscomplicaties bij diabetes mellitus type 2-patiënten aan door intensieve glucose monitoring. Er werd geen significant effect gevonden op macrovasculaire complicaties, tenzij in de subgroep van obese type 2-diabetici. <sup>(12)</sup> Dezelfde HbA1c methode werd gebruikt in de DCCT en in de UKPDS studie.

### III. HARMONISATIE VAN HEMOGLOBINE A1C RESULTATEN

Verschuillende commerciële methodes voor de routine bepaling van HbA1c zijn beschikbaar, gebaseerd op twee principes, nl. op ladingsverschillen en op structurele verschillen. Ionenuitwisselingschromatografie en methoden gebaseerd op elektroforese maken gebruik van het ladingsverschil; immunoassays en boronaat affiniteitschromatografie maken gebruik van structurele verschillen. (zie *figuur 3*)

Meerdere studies hebben aangetoond dat met elke methode andere resultaten voor HbA1c worden gevonden. Echter, therapeutische doelstellingen voor patiënten met diabetes mellitus vereisen methode-onafhankelijke waarden van HbA1c. Bij gebruik van HbA1c voor de diagnose van diabetes mellitus is het van essentieel belang dat de verschuillende HbA1c methodes vergelijkbare resultaten geven. Harmonisatie van testresultaten bepaald met verschuillende HbA1c methoden is mogelijk als alle methoden worden gekalibreerd met dezelfde set van kalibratoren en/of als alle methoden worden afgestemd op een DCM (designated comparison method). Deze principes werden toegepast in verschuillende nationale initiatieven voor de harmonisatie van HbA1c resultaten.

#### i. Nationale initiatieven

##### a. National Glycohemoglobin Standardization Program

Het National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) in de VS werd opgericht na de publicatie van de DCCT studie.

De kern van het NGSP laboratory network is een DCM (designated comparison method), een ionenuitwisselings HPLC die gebruikt maakt van Bio-Rex 70 resine. Dit is de methode die tevens gebruikt werd in de DCCT en UKDPS studie. De methode wordt uitgevoerd in het Central Primary Reference Laboratory (CPRL) en backup Primary Reference Laboratories (PRLs). Secondary reference laboratories (SRLs) werden opgericht om producenten te helpen met kalibratie naar de DCCT en ze dienen als de vergelijkende methode voor NGSP certificatie. Deze SRLs gebruiken HbA1c assays met verschuillende methoden (ionenuitwisselings HPLC, affiniteits HPLC, immunoassay) die gekalibreerd worden naar de CPRL methode. De netwerk laboratoria worden maandelijks gemonitored door uitwisseling van stalen met het CPRL. (zie *figuur 4*)

De NGSP gebruikt data van de College of American Pathologists (CAP) proficiency testing program om het succes van de standaardisatie en verbetering van HbA1c metingen te evalueren. Ondanks de nog vele resterende obstakels is er al een hele weg afgelegd sinds de publicatie van de DCCT studie in 1993. <sup>(81)</sup>

b. Japan / Zweden

De 'Japanese Diabetes mellitus Society' (DJS) ontwikkelde een set van nationale kalibratoren met de aanbeveling de kalibratie van alle routine HbA1c methoden aan te passen aan deze kalibratoren. In Zweden werd de Mono S methode, een hoge resolutie ionenuitwisselings HPLC methode gekozen als DCM voor de harmonisatie van HbA1c resultaten.

ii. Internationaal initiatief  
International Federation of Clinical Chemistry working group

Deze nationale initiatieven waren belangrijke stappen in de richting van een verbetering van de vergelijkbaarheid van HbA1c testresultaten. Om universele vergelijkbare resultaten te krijgen, is traceerbaarheid van kalibratie van de routine assays naar een internationaal metrologisch betrouwbaar referentie meetsysteem de beste aanpak.

Het model van traceerbaarheid wordt beschreven in een ISO-document dat de basis van de *European Directive on In Vitro Diagnostic Devices* vormt. <sup>(14)</sup>

Internationale standaardisatie moet verankerd zijn in een metrologisch betrouwbaar internationaal referentie meetsysteem. Dit houdt het volgende in:

- (a) een duidelijke definitie van het analiet gebaseerd op zijn moleculaire structuur,
- (b) primair referentiemateriaal dat de analiet in zijn pure vorm bevat,
- (c) een gevalideerde referentiemethode die het analiet in een menselijk staal specifiek meet,
- (d) een globaal netwerk van referentie laboratoria die garanderen dat de referentiemethode wordt uitgevoerd met de vereiste analytische kwaliteit en dat betrouwbare resultaten worden toegekend aan matrix-gebaseerde secundaire referentiematerialen en kalibratoren.

In 2001 ontwikkelde de *IFCC working group on HbA1c standardisation* dit referentiesysteem voor HbA1c.

- (a) HbA1c wordt gedefinieerd als de stabiele toevoeging van glucose aan het N-terminale valine van de  $\beta$ -keten van hemoglobine.
- (b) Zuiver HbA1c en zuiver HbA0, geïsoleerd uit menselijk bloed en gemengd in welbepaalde verhoudingen, worden gebruikt als gecertificeerd primair referentiemateriaal voor de kalibratie van het primaire referentie meetsysteem (PRMS). De waarden van het secundaire referentiemateriaal bepaald met dit primaire meetsysteem worden gebruikt door producenten van meettoestellen voor kalibratie van hun systemen.
- (c) De referentiemethode (RM) bestaat uit 3 stappen: (1) hemoglobine van gewassen en gelyseerde erythrocyten wordt gekleefd in peptiden door het proteolytisch enzyme endoproteïnase Glu-C. (2) De geglyceerde en niet-geglyceerde N-terminale hexapeptiden van de  $\beta$ -ketting worden gescheiden van het peptide mengsel door reversed-fase HPLC. (3) De geglyceerde en niet-geglyceerde hexapeptiden worden gekwantificeerd door massaspectrometrie of door capillaire elektroforese met ultraviolet detectie. Het percentage HbA1c is de ratio van de geglyceerde en niet-geglyceerde  $\beta$ -N-terminale hexapeptiden van hemoglobine.



(d) Deze referentiemethode werd in 2001 unaniem goedgekeurd door de IFCC en een wereldwijd netwerk van 14 referentie laboratoria voor implementatie en behoud van deze PRMS werd opgezet. (zie *figuur 5*) Dit netwerk wordt geleid door een netwerk coördinator die periodiek de geldigheid van de essentiële elementen van het referentiesysteem evalueert. Resultaten van 12 vergelijkende studies uitgevoerd in de periode 2001-2006 bevestigden de robuustheid van het systeem om stabiliteit en continuïteit van de analytische referentiemethode voor HbA1c te garanderen. <sup>(15)</sup>

Bij gebruik van de IFCC referentiemethode (RM) voor kalibratie van routine HbA1c methoden mag men niet vergeten dat de huidige klinische interpretatie van resultaten gebaseerd is op data van testen gekalibreerd naar DCMs minder specifiek dan de IFCC RM. HbA1c resultaten uit de DCCT studie lagen dus hoger dan wanneer ze zouden bepaald zijn met een methode waarvan de kalibratie traceerbaar is naar de IFCC RM. Het IFCC raadt het gebruik van SI (Système International) eenheden, mmol/mol, aan om het risico op verwarring tussen IFCC % eenheden en DCCT/NGSP % eenheden te minimaliseren.

### iii. Relatie tussen IFCC reference methode en designated comparison methods

*Hoelzel et al* onderzochten de relatie tussen de IFCC RM en de DCMs. Vier methode vergelijkende studies werden uitgevoerd in 2001-2003. In elke studie werden 5 tot 8 gepoolde bloedstalen gemeten in 11 referentie laboratoria van de IFCC Network of Reference Laboratories, in 9 Secondary Reference Laboratories (SRL) van de NGSP, in 3 referentie laboratoria van het JDS/JSCC programma en in 1 Zweeds referentie laboratorium. <sup>(16)</sup> Significante verschillen tussen de HbA1c resultaten van het IFCC RM en van de DCMs (hogere resultaten) en tussen de drie DCMs onderling werden gevonden. Echter, in alle gevallen was er een lineaire relatie tussen de DCMs en de RM. Volgende regressie vergelijkingen werden gevonden:

- NGSP-HbA1c:  $0.915 (\text{IFCC-HbA1c}) + 2.15\%$
- JDS/JSCC-HbA1c:  $0.927 (\text{IFCC-HbA1c}) + 1.73\%$
- Swedish-HbA1c:  $0.989 (\text{IFCC-HbA1c}) + 0.88\%$

De verhoudingen, uitgedrukt in 'master equations' (ME), tussen de waarden afgeleid van de verkozen IFCC RM voor HbA1c en de respectievelijke DCM werden vastgelegd. Trend analyse van deze ME, uitgedrukt als verandering in HbA1c (%) per jaar, toonde 0.000% (NGSP, niet significant), -0.030% (JDS/JSCC, niet significant) en -0.016% (Mono-S, niet significant) aan.

### iv. Consensus vergaderingen over HbA1c

In 2007 werd een eerste consensus meeting gehouden waar onder andere volgende doelstellingen werden goedgekeurd door de *American Diabetes mellitus Association (ADA)*, de *European Association for the Study of Diabetes mellitus (EASD)*, het *International Diabetes mellitus Federation (IDF)* en het *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)*:

- Een wereldwijde standaardisatie van HbA1c bepaling, nl. een standaardisatie van het referentiesysteem en van de rapportering van resultaten
- Het nieuwe IFCC referentie systeem voor HbA1c is de enige geldige basis voor standaardisatie van HbA1c bepalingen

- HbA1c resultaten moeten wereldwijd in IFCC eenheden (mmol/mol) en afgeleide NGSP eenheden (%), berekend volgens de IFCC-NGSP master vergelijking (DCCT eenheden), worden uitgedrukt

Deze stellingen vergemakkelijken de vergelijkbaarheid van HbA1c resultaten wereldwijd. <sup>(17)</sup>

De tweede consensus meeting in 2009 stond in het teken van de rapportering van HbA1c, zowel de rapportering in de klinische praktijk als in wetenschappelijke tijdschriften. <sup>(18)</sup> Op deze bijeenkomst werden de eerste 3 stellingen van de consensus meeting van 2007 herhaald en werden volgende stellingen toegevoegd:

- HbA1c conversie tabellen met SI (IFCC) eenheden en NGSP/DCCT eenheden moeten zeer toegankelijk zijn voor diabetes patiënten
- Wetenschappelijke tijdschriften worden sterk aangeraden om ingediende artikels enkel te aanvaarden wanneer resultaten in beide eenheden worden gerapporteerd
- De rapporteerbare term voor geglyceerd hemoglobine is HbA1c, andere afkortingen (A1c) mogen gebruikt worden in richtlijnen en educatief materiaal.

Een derde consensus meeting in 2011 herhaalde het belang van eenvoudige toegang tot de omzettingstabellen voor iedereen en de duale rapportering van HbA1c in wetenschappelijke tijdschriften. <sup>(19)</sup> Er werd aangehaald dat landen verschillende keuzes maakten betreffende de rapportering van HbA1c. Er werd geen nieuwe consensus bereikt, maar de deelnemers gingen akkoord dat de rapportering in zowel SI als afgeleide NGSP/DCCT eenheden de ideale situatie blijft. Het is belangrijk dat, bij keuze voor een rapportering in één eenheid, dit in het hele land wordt doorgevoerd om verwarring te vermijden.

#### IV. CRITERIA VOOR DIAGNOSE VAN DIABETES MELLITUS

Sinds 1965 zijn de criteria voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus steeds veranderd. Historisch werd diabetes mellitus gediagnosticeerd op basis van glucose levels. In de jaren '50 leverden *Fajans en Conn* de criteria voor diabetes mellitus. <sup>(21)</sup> Ze bepaalden het glucose gehalte op vaste tijdstippen na toediening van een orale glucose dosis bij gezonde personen. Glucosespiegels bleken normaal verdeeld te zijn. Diabetes mellitus werd gedefinieerd op basis van statistische criteria, nl. bij glucose waarden hoger dan de gemiddelde waarde plus 2 standaarddeviaties 60, 90 en 120 minuten na de glucose toediening. In de jaren '70 toonden *Bennett et al*, door onderzoek bij de Pima Indianen, een bevolkingsgroep met een hoge prevalentie van diabetes mellitus, een bimodale verdeling van glucosespiegels aan, nl. 2 overlappende "bell-shaped" distributies. <sup>(22)</sup>

In 1979 leverde de National Diabetes mellitus Data Group (NDDG) <sup>(23)</sup> de nieuwe diagnostische criteria voor diabetes mellitus. Deze criteria werden gedurende bijna 2 decennia de "blueprint" voor de diagnose van diabetes mellitus. Deze NDDG criteria waren gebaseerd op de bimodale verdeling van glucosespiegels voor de diagnose van diabetes mellitus. Er werd geen rekening gehouden met de verhouding tussen glucosespiegels en het optreden van complicaties. De diagnose van diabetes mellitus werd gesteld bij:

- (1) aanwezigheid van klassieke symptomen
- (2) nuchtere plasmaglucose  $\geq 140$  mg/dL ( $\geq 7,8$  mmol/L)

(3) plasmagluucose (PG) 2u na orale glucose tolerantietest (OGTT)  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L)

De orale glucose tolerantie test (glucose dosis van 75g (WHO richtlijnen)) werd als de voorkeurstest voor diagnose van diabetes mellitus naar voor geschoven.

Een intermediaire groep van 'gestoorde glucosetolerantie' (GGT) of 'impaired glucose tolerance' (IGT) werd als volgt gedefinieerd:

- nuchtere plasma glucose (=FPG)  $< 140$  mg/dL (7,8 mmol/L)
- PG 2u na OGTT tussen 140 en 200 mg/dL (7,8 – 11,1 mmol/L)

Deze afkappunten werden gekozen op basis van 3 prospectieve studies. <sup>(24-26)</sup>

In 1997 werd de basis voor de criteria voor diagnose en classificatie van diabetes mellitus herbekeken door het *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. <sup>(27)</sup> Ze leverden twee belangrijke bijdragen: (1) de focus werd gelegd op de relatie tussen glucose waarden en de aanwezigheid van complicaties als de basis voor de diagnose van diabetes mellitus. (2) Ze verzamelden data die de OGTT als voorkeurstest voor diagnose van diabetes mellitus ontkrachten.

De nieuwe criteria werden:

(1) symptomen van diabetes mellitus en niet-nuchtere PG waarde  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L)

(2) FPG van  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L)

(3) plasma glucose  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) 2u na OGTT

Het gebruik van OGTT in de dagelijkse praktijk werd afgeraden. De grenswaarde van de nuchtere plasmagluucose werd verlaagd van 140 mg/dL naar 126 mg/dL (7,0 mmol/mol). Het afkappunt van FPG ( $\geq 140$  mg/dL) voor diagnosestelling lag namelijk heel wat hoger dan de glucosewaarde waarboven een duidelijke stijging van de prevalentie van retinopathie merkbaar was.

Het FPG werd aanbevolen als voorkeurstest voor de diagnose van diabetes mellitus omwille van het groter gemak voor de patiënt, de lagere kostprijs, minder voorbereiding en een superieure reproduceerbaarheid bij herhaling van de test in vergelijking met de OGTT.

De term 'impaired fasting glucose' (IFG) (of 'gestoorde nuchtere glycemie (GNG)) werd geïntroduceerd om te differentiëren tussen een normale metabole status (FPG  $< 110$  mg/dL of  $< 6,1$  mmol/L) en diabetes mellitus ( $\geq 126$  mg/dL en  $\geq 7,0$  mmol/L) bij gebruik van de FPG test. Bij gebruik van de OGTT werd de term IGT (impaired glucose tolerance) behouden voor de intermediaire status. (zie *figuur 6-7*)

In 2003 werd in een follow-up report van het Expert Committee de ondergrens voor IFG van 110 mg/dL verlaagd naar 100 mg/dL met een hogere sensitiviteit en specificiteit in het voorspellen van diabetes mellitus als gevolg.

In 2009 deed een Internationaal Expert Committee de aanbeveling om HbA1c te gebruiken voor de diagnose van diabetes mellitus. Het gebruik van nuchtere en OGTT glucose criteria voor de diagnose werd in vraag gesteld omwille van het ongemak voor de patiënten en de gevoeligheid aan korte termijn lifestyle veranderingen door de patiënt (voor doktersbezoek). <sup>(28, 29)</sup> (zie *figuur 8*)

Bij een HbA<sub>1c</sub> van 48 mmol/mol (6,5%) of hoger spreekt men van diabetes mellitus. In afwezigheid van klachten en/of abnormale glucosewaarden moet een tweede, bevestigende meting worden uitgevoerd. Gebruik van verschillende methodes voor de diagnose wordt afgeraden omwille van discordantie tussen de verschillende meetmethodes en verwarring die daaruit kan volgen.

De ADA nam in 2010 deze aanbeveling over. De WHO heeft in 2011 in haar richtlijnen het HbA<sub>1c</sub> als diagnostisch criterium toegevoegd, maar alleen in aanvulling op glucosetesten en onder strikte kwaliteitseisen. <sup>(31)</sup> (zie *figuur 9*) De recentste Belgische en Nederlandse huisartsenrichtlijnen raden HbA<sub>1c</sub> als diagnostisch criterium alsnog niet aan (geen terugbetaling).

Bij gebruik van HbA<sub>1c</sub> als diagnostische test moet de methode NGSP gecertificeerd zijn en gestandaardiseerd of traceerbaar naar de DCCT referentie methode. (zie *figuur 10*)

i. HEMOGLOBINE A1C ALS DIAGNOSTISCHE TEST

a. Rationale voor gebruik van HbA<sub>1c</sub>

De HbA<sub>1c</sub>-bepaling is een betrouwbare meting van chronische glucosespiegels, minder onderhevig aan kortdurende schommelingen dan de glucosespiegel en HbA<sub>1c</sub> is evenals de glucoseconcentratie een goede voorspeller van het optreden van complicaties. Verschillende longitudinale studies hebben een aanhoudende relatie aangetoond van HbA<sub>1c</sub> met cardiovasculaire ziekte en mortaliteit, zelfs bij waarden < 6,5%. Dit suggereert een shift van vroegere diagnostische criteria, waar de grenswaarde werd vastgelegd op basis van microvasculaire complicaties, naar de introductie van HbA<sub>1c</sub> als diagnostische test die zowel micro- als macrovasculaire risico's weergeeft.

Omdat het HbA<sub>1c</sub> de gemiddelde glucosespiegel gedurende de voorafgaande 3 maanden weerspiegelt, is het geen geschikte bepaling in geval van acute hyperglycemie of snel progressieve diabetes mellitus, zoals bij diabetes mellitus geïnduceerd door glucocorticoiden, diabetes mellitus type I bij kinderen. Zwangerschap kan HbA<sub>1c</sub> vals verhogen of verlagen, waardoor in deze gevallen HbA<sub>1c</sub> niet wordt aangeraden als diagnostische test. In deze gevallen of wanneer HbA<sub>1c</sub> bepaling niet beschikbaar is of in situaties van verhoogde rode bloedcel turnover moet de diagnose van diabetes mellitus gesteld worden op basis van de (vroegere) glucose criteria.

Bij kennis van factoren bij patiënten die de betrouwbaarheid van de test beïnvloeden, moet de juiste meetmethode gekozen worden. In een populatie met een hoge prevalentie van een specifieke hemoglobinopathie moet een meetmethode voor HbA<sub>1c</sub> gekozen worden die vrij is van interferentie door de hemoglobinopathie.

De ADA beveelt het gebruik van HbA<sub>1c</sub> aan voor diagnose van diabetes mellitus bij patiënten met een normaal hemoglobine.

Voordelen van HbA<sub>1c</sub> als diagnostische test

Het voordeel van de HbA<sub>1c</sub>-bepaling is dat deze op ieder moment van de dag kan plaatsvinden, een patiënt hoeft niet nuchter te zijn en de bepaling vergt geen voorbereiding. Bovendien is de intra-individuele variatie van HbA<sub>1c</sub> geringer dan van de glucosebepaling en is de invloed van tijdelijke factoren als stress, koorts en bijvoorbeeld alcoholinname eveneens kleiner. De pre-analytische stabiliteit van HbA<sub>1c</sub> is veel beter dan glucose. (zie *figuur 11*) Er zijn significante internationale inspanningen gedaan voor standaardisatie van de HbA<sub>1c</sub> bepaling. (cfr. *supra*) Ten slotte is het een parameter waarmee we al vertrouwd zijn (gebruik bij opvolging van diabetes patiënten).

### Nadelen van HbA1c als diagnostische test

Een grote beperking is dat HbA1c niet altijd een waarheidsgetrouwe weergave is van de glycemie controle van de afgelopen 2-3 maanden. Verschillende hemoglobine varianten van hemoglobine en chemisch gemodificeerde hemoglobine derivaten interfereren analytisch met sommige meetmethodes (onafhankelijk van het effect door verkorte overleving van rode bloedcellen). Afhankelijk van de hemoglobinopathie en de meetmethode, is er een vals verhoogd of verlaagd resultaat. Interferentie kan subtiel zijn binnen een interferentie-interval, maar gestaag toenemen bij hogere HbA1c waarden. Boronaat affiniteitschromatografie methoden worden algemeen aangenomen het minst gevoelig te zijn voor interferentie door hemoglobine varianten. Als een geschikte meetmethode wordt gebruikt, kan HbA1c correct gemeten worden in aanwezigheid van een hemoglobine variant. Op de NGSP website is een lijst te vinden die de invloed van verschillende hemoglobinopathieën op verschillende meetmethodes vermeldt. (zie *figuur 12*)

Er zijn verschillende factoren die van invloed zijn op de hoogte van het HbA<sub>1c</sub>, naast de directe invloed van de hoogte van de glucose. Zo varieert de levensduur van erythrocyten bij gezonde mensen. HbA<sub>1c</sub> wordt uitgedrukt als percentage en is dus in essentie onafhankelijk van de hoogte van het Hb. Dat geldt niet als de levensduur van erythrocyten verkort is. Die situatie doet zich voor bij hemolytische anemie, en bij correctie van een aanmaakstoornis, dus een ferriprievae anemie die wordt behandeld met ijzer of een pernicioze anemie die wordt behandeld met vitamine B<sub>12</sub>. In de eerste dagen zullen er dan veel jonge cellen bijkomen waardoor het HbA<sub>1c</sub> daalt. Elke conditie die de levensduur van de rode bloedcel inkort of de gemiddelde leeftijd doet afnemen, geeft een vals verlaagde HbA1c waarde, onafhankelijk van de gebruikte meetmethode. (zie *figuur 13*)

<b>Vals verhoogde waarden van HbA1c door</b>	<b>Vals verlaagde waarden van HbA1c door</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- langere circulatie van rode bloedcellen door verminderde klaring</li><li>- verminderde productie van reticulocyten</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- kortere levensduur van rode bloedcellen bij hogere hemoglobine turn over</li><li>- verhoogde productie van reticulocyten (waardoor gemiddelde leeftijd van erythrocyten daalt)</li></ul>
<b>Oorzaken:</b>	<b>Oorzaken:</b>
<b>Nierfalen (uremie)</b>	Acuut of chronisch bloedverlies
<b>Hyperbilirubinemie</b>	Sikkelcelanemie
<b>hypertriglyceridemie</b>	Thalassemie
	G6PDH-deficiëntie
	Hemolytische/aplastische anemie
	splenectomie

De mate van glycering bepaalt eveneens de hoogte van het HbA<sub>1c</sub>. Er zijn aanwijzingen dat factoren die glycering beïnvloeden, zoals de inname van acetylsalicylzuur, vitamine C en vitamine E en roken, van invloed zijn op de hoogte van het HbA<sub>1c</sub>. Over de mate waarin dit gebeurt en de klinische relevantie bestaat nog geen consensus. Daarnaast zijn er aanwijzingen voor het bestaan van een

zogenaamde 'glycation gap': mensen hebben een verschillende intrinsieke neiging tot het glyceren van eiwitten. Leeftijd en etniciteit hebben ook een effect op de hoogte van het HbA<sub>1c</sub>. Er is een leeftijdsgebonden stijging van HbA<sub>1c</sub> van 0.1% per decade na de leeftijd van 30 jaar. De klinische implicaties van deze beperkte, doch statisch significante, progressieve toename van "normale" HbA<sub>1c</sub> met het verouderen zijn (nog) niet gekend. De effecten van ras op HbA<sub>1c</sub> zijn meer controversieel. Verschillende studies vermelden een hogere HbA<sub>1c</sub> waarde in Afrikaans-Amerikaanse en Hispanic bevolkingsgroepen in vergelijking met mensen met blanke huidskleur bij zelfde glycemiewaarden. Ondanks deze evidentie, zijn er onvoldoende gegevens van chronische metingen van glucoseconcentraties om zo een duidelijker beeld te krijgen van de gemiddelde glycemie in de verschillende groepen. De klinische significantie van deze verschillen in HbA<sub>1c</sub> waarde is onduidelijk. In een recente analyse werd gemiddeld een 0,4% hogere HbA<sub>1c</sub> waarde gevonden bij mannen met een donkere huidskleur dan bij mannen met een blanke huidskleur. (29)

Er zijn verschillende publicaties over de interferentie van hypertriglyceridemie, hyperbilirubinemie, uremie, chronisch alcoholisme, chronische ingestie van salicylaten en opiaat verslaving met sommige meetmethodes met vals verhoogde resultaten als gevolg.

Tevens is er de hogere kostprijs van een HbA<sub>1c</sub> bepaling en de beperkte beschikbaarheid van HbA<sub>1c</sub> bepalingen wereldwijd. Point-of-care toestellen die (nog) niet geschikt zijn voor diagnostisch gebruik wegens slechte performantie.

#### b. Keuze afkappunt van HbA<sub>1c</sub>

6,5% werd als afkappunt voor de diagnose van diabetes mellitus gekozen door het Internationaal Expert Committee. In de DETECT-2 studie van Colagiuri S et al. gaf de ROC-curve 6.5% als optimaal punt aan voor de detectie van minstens matige retinopathie. In deze studie werd de relatie tussen diabetes mellitus-specifieke retinopathie en drie verschillende bepalingen van glycemie onderzocht: nuchtere plasma glucose, 2-uur post glucose load plasma glucose en HbA<sub>1c</sub>. Er werd aangetoond dat zowel nuchtere plasma glucose als HbA<sub>1c</sub> een nauw gebied van grenswaarden heeft waarbinnen de prevalentie van diabetes mellitus-specifieke retinopathie significant stijgt. (44, 69) (zie figuur 13)

Andere studies rapporteerden lagere afkappunten waarboven de prevalentie van retinopathie stijgt. Een toename van retinopathie werd gezien bij waarden van HbA<sub>1c</sub> van 6% in de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, 6,2% in de Pima Indian Study en 6,3% in een studie in de Egyptische bevolking.

Het Internationaal Expert Committee verkoos de winst in specificiteit boven het verlies in sensitiviteit bij het afkappunt 6,5%. Het stigma en de kost van de stempel van diabetes mellitus voor een individu werd afgewogen tegenover de minimale klinische implicaties door vertraging in het stellen van de diagnose bij een patiënt met diabetes mellitus bij een HbA<sub>1c</sub> waarde  $\leq$  6,5%.

Sommige auteurs halen enkele pijnpunten aan:

- Bij een andere complicatie (niet retinopathie) als gezondheidsuitkomst was waarschijnlijk een andere waarde van HbA<sub>1c</sub> als afkappunt gekozen.
- Is retinopathie wel de beste gezondheidsuitkomst voor de keuze van een afkappunt?
- De voorgestelde diagnostische drempelwaarde van 6,5% verschilt van de therapeutische drempelwaarde van 7% aanbevolen door de meeste richtlijnen.

- De bovengrens van normaal HbA1c is 6%, waardoor er een diagnostisch hiaat is tussen 6,1 en 6,5%.

#### c. Alternatieven voor diagnose van diabetes mellitus op basis van HbA1c criteria

*Herman en Fajans* raden de combinatie van HbA1c en plasma glucose aan voor de diagnose van diabetes mellitus. Het gebruik van zowel HbA1c als plasma glucose metingen voor de diagnose van diabetes mellitus combineert de voordelen van beide testen en vermindert het risico op systematische bias inherent aan HbA1c bepalingen. <sup>(45)</sup> Bij een HbA1c resultaat inconsistent met het klinisch beeld of bij een waarde rond het diagnostisch afkappunt punt, tussen 6% - 6,5%, raden ze ter confirmatie een plasmaglucose test aan. De aanbeveling van *Herman en Fajans* steunt op de vroegere diagnostische criteria voor diagnose van diabetes mellitus: plasmaglucose afhankelijke diagnose moet bevestigd worden met een tweede plasmaglucose meting, tenzij bij ondubbelzinnige, symptomatische hyperglycemie. Gebruik van zowel HbA1c als een plasmaglucose test vergt niet meer inspanning dan deze vroegere aanbeveling. <sup>(78)</sup>

Een ander perspectief voor de positie van HbA1c in diagnosestelling werd aangehaald door *Lu et al.* <sup>(70)</sup> Twee populaties waar zowel OGTT en HbA1c werden bepaald, werden vergeleken. Uit de gegevens van niet gediagnosticeerde patiënten volgens OGTT criteria werden percentielen voor HbA1c berekend. Een HbA1c waarde  $\leq 37$  mmol/mol ( $\leq 5,5\%$ ) werd gekozen om diabetes mellitus uit te sluiten, HbA1c waarde  $\geq 53$  mmol/mol ( $\geq 7,0\%$ ) om diabetes mellitus te diagnosticeren. Bij deze afkappunten werd een negatieve predictieve waarde van 99% en een positieve predictieve waarde van 100% gevonden. Bij verlagen van de afkappunt van 53 mmol/mol naar 48 mmol/mol (6,5%) werd er nog steeds een positieve predictieve waarde van 99% gevonden. De auteurs pleiten dus voor 'rule in' en 'rule out' criteria.

#### d. Impact op prevalentie van diabetes mellitus op basis van HbA1c criteria

Epidemiologische studies die de basis vormen voor de aanbeveling van bepaling van HbA1c voor de diagnose van diabetes mellitus werden enkel uitgevoerd bij volwassenen. Er is nog veel onduidelijkheid over het afkappunt van HbA1c voor de diagnose van (pre)diabetes mellitus bij kinderen. In verschillende studies wordt een significante onderschatting van de prevalentie van (pre)diabetes mellitus in een pediatrie populatie gerapporteerd bij gebruik van de afkappunt punten voor volwassenen. <sup>(35-36)</sup>

*Cowie et al.* onderzochten de prevalentie van diabetes mellitus en hoog-risico patiënten op basis van HbA1c criteria in de Amerikaanse populatie van 1988-2006. <sup>(37)</sup> De prevalentie lag in alle groepen (ongediagnosticeerde diabetes mellitus, de hoog-risico patiënten en gediagnosticeerde diabetes mellitus) lager dan prevalentie op basis van de glucose criteria. Ondanks detectie van lagere prevalenties met HbA1c criteria zijn hyperglycemische toestanden frequent in de Amerikaanse populatie, met voornamelijk ouderen en minderheidsgroepen die hierdoor disproportioneel hard getroffen worden.

In de meeste studies identificeert de HbA<sub>1c</sub>-test minder mensen met diabetes mellitus dan de nuchtere plasmaglucose of de 2-uurs plasmaglucosewaarde van een OGTT. In de Nieuwe Hoorn-studie werd bij 2753 willekeurig gekozen mensen in de leeftijd van 40 tot 65 jaar uit Hoorn een orale glucosetolerantietest (OGTT) uitgevoerd. <sup>(38)</sup> Na exclusie van de mensen met bekende diabetes mellitus werd bij een afkappunt van HbA<sub>1c</sub> = 6,5% een sensitiviteit van 24% en een specificiteit van 99% gevonden voor de diagnose diabetes mellitus. Andere studies bevestigden deze bevinding <sup>(73, 79)</sup>.

<sup>80)</sup> *Malkani en Mordes* <sup>(71)</sup> concludeerden dat het HbA<sub>1c</sub> afkappunt van 6,5% tot een derde minder personen met diabetes mellitus identificeert dan gebruik van nuchtere plasmagluucose criteria (FPG  $\geq$  126 mg/dL). Er is een duidelijke overlap tussen de groepen die met beide methoden worden gediagnosticeerd, maar bij de keuze voor HbA<sub>1c</sub> = 6,5% als afkappunt wordt bij een andere groep personen de diagnose diabetes mellitus gesteld in vergelijking met de groep gediagnosticeerd door plasmagluucosewaarden.

De sensitiviteit en specificiteit van FPG en A1c als screening testen variëren in functie van de populatie en de drempelwaarde die gebruikt wordt voor diagnose van diabetes mellitus. Met een plasma glucose  $>$  200 mg/dL (11,1 mmol/L) 2 uur na een OGTT als de referentie standaard, is de specificiteit voor FPG  $\geq$  126 mg/dL (7,0 mmol/L) meer dan 95%, de sensitiviteit ongeveer 50%, en mogelijks lager bij patiënten jonger dan 65 jaar. Bij dezelfde referentie standaard, is de specificiteit en sensitiviteit van HbA<sub>1c</sub> bij het afkappunt van 6,5% respectievelijk 79 en 44%. De aanwezigheid van diabetische retinopathie correleerde echter beter met HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  6,5% dan met de FPG of OGTT criteria. <sup>(63-65)</sup>

Al deze studies leiden tot 2 conclusies: (1) het HbA<sub>1c</sub> criterium categoriseert het kleinste aantal personen in de groep van diabetes mellitus, (2) HbA<sub>1c</sub>, FPG en 2-h PG meten verschillende aspecten van glycemie. Er werd geen enkel bewijs voor superioriteit van 1 van de 3 criteria gevonden. Bij groot vermoeden van diabetes mellitus op basis van aanwezigheid van andere risicofactoren, wordt voorgesteld om diagnostische criteria te combineren.

#### RECOMMENDATION:

HbA<sub>1c</sub> may be used for the diagnosis of diabetes, with values  $\geq$  6,5% being diagnostic. An NGSP-certified method should be performed in an accredited laboratory. Analogous to its use in the management of diabetes, factors that interfere with or adversely affect the HbA<sub>1c</sub> assay will preclude its use in diagnosis.



## Part B: Evaluation of point-of-care instruments for glycated hemoglobin A1c testing in an ambulant hospital setting

### I. ACHTERGROND

#### a. Rol van point-of-care testing

In een review van *St. John A* <sup>(47)</sup> werd de evidentie voor gebruik van point-of-care testing in 4 verschillende domeinen onderzocht, nl. het domein van zelfmonitoring, community testing (voornamelijk in apotheken), in huisartsenpraktijken en op spoedgevallen. In alle domeinen, uitgezonderd in de apotheek, zijn er randomised controlled trails (RCTs) van studies die POCT vergelijken met het centraal laboratorium, waarbij sommige studies het gebruik van POCT aanmoedigen. Deze studies tonen ook aan dat enkel aanpassing van technologie vaak onvoldoende is om een voordeel te halen uit POCT. Er is ook een verandering in het zorgproces nodig.

De technologische aspecten van POCT hebben vroeger (te) veel aandacht gekregen, de focus wordt nu meer en meer gelegd over het hoe en waar POCT zijn plaats heeft en welke uitkomsten ermee gepaard gaan. Deze verandering is er zeker gekomen door de noodzaak aan een 'evidence based approach' bij de introductie van nieuwe technologieën.

Het potentieel van POCT om deel uit te maken van een 'patient-centric healthcare' is duidelijk en is gebaseerd op de snelle(re) resultaten en daardoor de mogelijkheid tot het sneller nemen van beslissingen. (zie *figuur 14*)

#### b. Rol van PoC testing in een huisartsensetting

In een systematische review van *Gialamas et al.* <sup>(48)</sup> werd geen bewijs gevonden dat PoCT in een huisartsenpraktijk de gezondheidsuitkomst van patiënten bevordert, noch was er evidentie voor een vergelijkbare analytische kwaliteit van een centraal labo, voor kosteneffectiviteit van PoCT of voor tevredenheid over POCT van artsen/patiënten. Ze benadrukten wel het gebrek aan studies en de korte follow-up van patiënten in de reeds gepubliceerde studies. In 1997 publiceerden *Hobbs et al.* <sup>(49)</sup> de eerste grote systematische review over POCT in de primaire gezondheidszorg. Ze besloten dat er te weinig bewijs was om de introductie van POCT in een huisartsensetting te ondersteunen. Er werd wel gesuggereerd dat POCT een meerwaarde kan zijn voor opvolging van patiënten met chronische ziekten. De conclusie van *Gialamas et al.* is dus, meer dan 10 jaar later, dezelfde als deze van *Hobbs et al.*, nl. dat er onvoldoende bewijs is om de introductie van POCT in de huisartsensetting aan te moedigen.

### II. PERFORMANTIE VAN HBA1C TOESTELLEN

Er is nog heel wat controversie rond het definiëren van kwaliteitseisen voor bepaling van HbA1c. Analytische eisen variëren bovendien in functie van het gebruik van de test. Omwille van het gebruik van vaste grenzen voor HbA1c voor diagnosestelling en therapieaanpassing van diabetes mellituspatiënten is de juistheid een essentieel element in de HbA1c assay.

Volgens de WHO moeten de assays gestandaardiseerd zijn volgens criteria aangepast aan de internationale referentiewaarden. De ADA en de National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) eisen dat assays gebruikt voor diagnose een NGSP certificatie hebben. Sinds januari 2014 eist de NGSP dat assays voor 37 van 40 resultaten binnen +/- 6% (relatief) van de NGSP SRL moeten

liggen om gecertificeerd te zijn. Het college van American Pathologists (CAP) verstrengde in 2013 zijn criteria van aanvaardbare grenzen voor juistheid van externe kwaliteitscontroles (EQA) tegenover de target waarde tot +/- 6% (relatief). De NACB beveelt een within-laboratory CV van < 2% aan en een between-laboratory CV van < 3% voor elke methode. Al de CV waarden zijn gebaseerd op de DCCT/NGSP eenheden.

Voor optimale monitoring van de suikerspiegel met HbA1c bepalingen in patiënten met diabetes mellitus moet de analytische en biologische CV gekend zijn. In een systematische review van studies over de biologische variabiliteit van HbA1c van Braga *et al.* <sup>(58)</sup> werden de methodologische beperkingen van de verschillende studies duidelijk. Hierdoor kunnen geen 'clear-cut' besluiten gevormd worden. Ze deden een ruwe schatting van de gemiddelde biologische CV bij gezonde personen van 1,8-1,9% (DCCT waarden). De biologische CV bij diabetes mellituspatiënten ligt vermoedelijk hoger dan bij gezonde personen. De analytische en biologische CVs kunnen gecombineerd worden tot de 'reference change value'. Deze waarde is het kritische verschil tussen twee consecutieve HbA1c metingen dat een significante verandering weergeeft met een probabiliteit van 95%. De formule om tot RCV te komen, is de volgende:  $RCV (\%) = \sqrt{2} \times 1,96 \times \sqrt{((CVa)^2 + (CVw)^2)}$ . Een ADA en EASD consensus algoritme stelt dat bij een behouden HbA1c level boven 53 mmol/mol (7,0% DCCT) een verschil van 5,0 mmol/mol (0,5% DCCT) tussen twee consecutieve HbA1c bepalingen de behandelende arts tot opstarten of wijzigen van therapie moet aanzetten. Bij een veronderstelde CVw van 1,8% en een RCV van 5,0 mmol/mol kan de maximaal aanvaardbare analytische CV berekend worden, nl. 2,9% (IFCC) en 1,9% (DCCT).

Door de aanbeveling van HbA1c voor de diagnose van diabetes mellitus en dus het groter belang van vaste afkappunten moet bias tot een minimum beperkt worden. Een zelfs kleine bias heeft een enorme impact hebben op het aantal misdiagnoses van diabetes mellitus. <sup>(59)</sup> (zie *figuur 16*) Om het HbA1c resultaat van een patiënt te vergelijken met een grenswaarde van 53 mmol/mol (7,0% DCCT) moet het begrip 'total error' ( $TE (\%) = bias (\%) \times \pm 1,96 CVa (\%)$ ) in rekening gebracht worden. Als een verschil van 5,0 mmol/mol klinisch significant is, en bij een maximaal toegelaten CVa van 2,9% (IFCC) / 1,9% (DCCT), dan is de maximaal toegelaten bias 2,0 mmol/mol (0,24% DCCT).

Weykamp *et al* beschreven de invloed van een verschillende meeteenheid (IFCC of DCCT eenheden) op de biologische variabiliteit. Variatie over verschillende metrologische systemen heen kan niet vergeleken worden in termen van relatieve % wanneer in de vergelijking ' $y=ax + b$ ' het b-intercept niet gelijk is aan 0. Een hoger intercept heeft een grotere impact. Deze wiskundige stellingen moeten ook toegepast worden in laboratoriumgeneeskunde wanneer resultaten van de ene eenheid naar een andere worden omgezet via een vergelijking waarvan het intercept niet gelijk is aan 0. Vanuit analytisch standpunt geeft een intercept substantieel verschillend van 0 een verschil in specificiteit van de 2 verschillende meetssystemen weer. De 'master equation' voor de conversie van NGSP/DCCT resultaten naar IFCC resultaten is  $=0.0915 \times IFCC + 2.15$ . Het positieve intercept reflecteert een andere specificiteit van de NGSP methode (de HbA1c piek na chromatografie met Bio-Rex resine bevat ongeveer 2% co-eluerende niet-HbA1c hemoglobine fracties). Dit impliceert dat de biologische variabiliteit, uitgedrukt als CV, verschilt in functie van de meeteenheid. Aan de hand van een voorbeeld (zie *figuur 17*) tonen ze aan dat de biologische variabiliteit lager lijkt bij rapporteren in NGSP/DCCT eenheden, te wijten aan het intercept in de master equatie. Bijgevolg is het berekende referentie interval smaller voor resultaten uitgedrukt in NGSP eenheden dan in IFCC eenheden, en zijn de analytische doelen voor imprecisie, bias en totale error eveneens kleiner. <sup>(77)</sup>

### III. HbA1c POINT-OF-CARE TESTING

Point-of-care toestellen voor HbA1c maken gebruik van affiniteitschromatografie of immunoassay als methode. Het grote voordeel van deze toestellen is de snelheid waarmee een resultaat wordt bekomen. Verschillende studies toonden een verbetering in controle van de glycemie aan bij directe feedback van HbA1c resultaten bij diabetes mellitus type 1 patiënten en insuline-afhankelijke diabetes mellitus type 2 patiënten. <sup>(55-57)</sup> Als kritiek werd de korte onderzoeksperiode van deze studies aangehaald (< 12 maanden). *Petersen et al.* <sup>(60)</sup> beschreven in een retrospectieve cross-sectionele studie dat de beschikbaarheid van POC HbA1c ook op lange termijn (bij publicatie 3,5 jaar) een effect had.

In een systematische review en meta-analyse van *Al-Ansary et al.* <sup>(61)</sup> werd de invloed van POCT voor HbA1c versus conventioneel testen in een centraal laboratorium vergeleken. Uit de 7 trials die werden geselecteerd, werd een non-significante reductie van 0,09% van HbA1c gevonden bij POCT vergeleken met de controle groepen. Er werd geen evidentie gevonden voor de doeltreffendheid van POCT in de opvolging/management van diabetes mellitus patiënten. Verschillende beperkingen in het studie ontwerp van de geïncludeerde trials hebben mogelijks bijgedragen tot het niet vinden van een interventie effect bij POCT. In de POCT groep werd wel een grotere tevredenheid van de patiënt maar er werd geen bewijs gevonden dat een betere verhouding tussen patiënt en arts een verbetering van HbA1c met zich meebracht.

Nadelen van de meeste POC toestellen zijn de slechte analytische performantie, met hoge analytische CV, significante bias tegenover referentiemethoden en lotvariabiliteit. Interferentie met hemoglobine varianten stelt zich ook bij POC toestellen met een immunoassay als methode.

Hoewel point-of-care (POC) HbA1c assays ook een NGSP certificaat kunnen hebben, is proficiency testing (PT) niet vereist waardoor het gebruik van POCT voor diagnose problematisch kan zijn. De ADA raadt het gebruik van POCT niet aan voor diagnose. De WHO aanvaardt het gebruik van POCT HbA1c wanneer dit de enige aanwezige optie is of wanneer een strikt kwaliteitsprogramma gevolgd wordt. De NACB beveelt enkel het gebruik van laboratorium HbA1c instrumenten aan voor diagnose omdat point-of-care HbA1c toestellen momenteel niet voldoen aan de analytische vereisten.

#### a. Plaats van HbA1c POCT in een apotheeksetting

Op vraag van een farmaceutische firma in het kader van het 'Be well point' project werd de performantie van 3 point-of-care HbA1c toestellen in het laboratorium in AZ Sint-Jan (Brugge) geëvalueerd. Het Be well point project is een piloot project waarbij een Bewell-point voor point-of-care testing in twintig apotheken wordt geplaatst. De patiënt kan zich met behulp van deze Bewell-point wegen, zijn BMI laten berekenen en zijn bloeddruk, lipiden, en HbA1c testen. (zie *bijlage 1*)

'Community testing' verwijst naar het testen in apotheken of in andere settings zoals rusthuizen. Overheden tonen interesse in deze setting om betere en meer kosteneffectieve toegang tot gezondheidszorg te promoten, vooral voor patiënten met chronische ziekten. Deze ontwikkeling komt er mede door de vooruitgang waardoor apothekers minder bezig zijn met het maken van medicatie en dus meer tijd hebben om 'patient-centered' services zoals POCT aan te bieden.

Het bewijs om POCT in apothekers te ondersteunen, kan in 3 categorieën worden ingedeeld: (1) de vraag, door onze langere levensverwachting komen er veel meer chronische patiënten bij en de wens

van de overheden van betere toegang tot gezondheidszorg, moeten er alternatieve zorgmodellen ontwikkeld worden, (2) bewijs van aanvaarding, uit studies blijkt dat patiënten de apotheek boven de (huis)arts voor sommige services verkiezen, (3) de voordelen en uitkomst van POCT in apotheken, hoewel vooral de rol van opvolging van chronische ziekten benadrukt wordt, halen sommigen studies ook de rol van 'screening' aan.

Ondanks het aantrekkelijk model en het gemak voor patiënten om het effect van medicatie na te gaan en de aankoop ervan te combineren, blijft er een enorme nood aan meer onderzoek (grotere onderzoeksgroep, langere opvolging). Er moet bovendien bewijs zijn dat apothekers in staat zijn om POCT uit te voeren volgens de vereiste standaarden. <sup>(47)</sup>

In de systematische review van *Wubben en Vivian* <sup>(62)</sup> werden effecten van interventies van apothekers op volwassenen met diabetes mellitus type 1 en type 2 onderzocht. De effecten op diabetes mellitus-gerelateerde complicaties of op surrogaat uitkomsten zoals HbA1c, bloeddruk en lipidenprofiel werden nagegaan. Een algemene verbetering van HbA1c van patiënten werd gevonden in verschillende settings en over verschillende studie designs heen. Een groter effect werd gevonden wanneer apothekers voorschriften mochten opstellen. Enkele studies vermeldden tevens een reductie van lange-termijnskosten door verbetering van glycemie controle en hierdoor vermindering van complicaties. Als kanttekening bij deze review werd wel de hoge kans op selectie bias in de verschillende studiepopulaties aangehaald.

#### b. Evaluatie van HbA1c POCT

*Lenters et al.* <sup>(50)</sup> evalueerden 8 point-of-care toestellen (waarvan 5 met affiniteitschromatografie als methode) voor HbA1c. Vanwege teleurstellende resultaten werden 2 van de 8 toestellen vroegtijdig uit de evaluatie gehaald. Van de 6 overige voldeden maar 2 POC toestellen, de Afinion (Alere) en DCA Vantage (Siemens), aan NGSP criteria. Volgende criteria werden gebruikt: imprecisie (CV) moet <3% (eigenlijk <2%), het 95% betrouwbaarheidsinterval van de verschillen tussen test- en referentiemethode moet binnen  $\pm 0.85\%$  HbA1c vallen. Vroegere studies <sup>(52,59)</sup> bevestigen deze teleurstellende resultaten van analytische performantie van POC toestellen. *Lenters et al* accentueren het belang van verplichting tot deelname aan externe kwaliteitscontroles voor POC toestellen.

*Ørvik Sølvi et al.* <sup>(51)</sup> evalueerden de resultaten van 13 EQA surveys van HbA1c over een periode van 6 jaar in Noorwegen, zowel bij POC toestellen als bij toestellen in laboratoria. Tussen 60 en 90% van de Afinion en DCA gebruikers voldeden aan de kwaliteitseisen van trueness (6,0%) en imprecisie ( $CV \leq 2,0\%$ ) op 2 levels in elke EQA survey. Het merendeel van de huisartsenpraktijken die Afinion of DCA POC toestellen gebruiken om HbA1c te meten, voldeden aan de analytische kwaliteitseisen voor de diagnose van diabetes mellitus mellitus. Bovendien vertoonden deze POC toestellen analytische kwaliteit vergelijkbaar met de toestellen in een laboratorium setting. Als huisartsenpraktijken deelnemen aan strikte externe kwaliteitsprogramma's en HbA1c worden gemeten die voldoen aan de analytische kwaliteitseisen, kunnen deze metingen gebruikt worden voor de diagnose van diabetes mellitus mellitus.

#### c. Eigen evaluatie van 3 POC toestellen in AZ Sint-Jan

De cobas b101 van de firma Roche, de Afinion van de firma Alere en de B-analyst van de firma Menarini werden geëvalueerd. De methoden van deze 3 POC toestellen zijn NGSP gecertificeerd. De precisie en de bias (met als referentiemethode onze eigen laboratoriummethode) werden nagegaan volgens CLSI EP-5 en EP-9 protocol.

De cobas b101 is een immunoassay met latex-agglutinatie turbidimetrische detectie. Totaal hemoglobine wordt eerst bepaald door mengen met SLS (sodium lauryl sulfate), gevolgd door meting van het SLS-hemoglobine complex op golflengte 525 nm. De concentratie van HbA1c wordt gemeten in een ander deel van de cartridge, na denaturatie, door een latex agglutinatie gevolgd door immuunturbidimetrie op golflengte 625 nm.

De Afinion is een boronaat affiniteitstest. Na verdunning wordt hemoglobine vrijgezet uit de rode bloedcellen. Het hemoglobine bezinkt. Dit monster wordt overgebracht naar een volgend compartiment met boronaatesterconjugaat dat zich bindt met de cis-diolen van het geglyceerde hemoglobine. Het mengsel wordt door een filtermembraan geduwd en al het geprecipiteerde hemoglobine, conjugaat-gebonden en ongebonden (i.e. geglyceerd en niet-geglyceerd hemoglobine) blijft op de membraan. Door het meten van de reflectiecoëfficiënt worden de blauwe (geglyceerde hemoglobine) en rode (totaal hemoglobine) kleurintensiteiten beoordeeld. De verhouding tussen beide is evenredig met het percentage HbA1c in het staal.

De B-analyst is ook een immunoassay met latex-agglutinatie immuunturbidimetrische detectie. Na lyse van de rode bloedcellen wordt het totale hemoglobine met inbegrip van HbA1c op het latexoppervlak geabsorbeerd. Dit reageert met anti-humaan glycohemoglobine A1c monoclonaal antilichaam. Het gevormde aggregaat (conjugaat van latex, HbA1c en anti-humaan glycohemoglobine A1c muis monoklonaal antilichaam) wordt immuunturbidimetrisch gemeten op golflengte 635 nm. De HbA1c-concentratie wordt verkregen met gebruik van een standaardkromme.

Op basis van de eisen voor precisie van de groep van Lenters-Westra (< 3% IFCC eenheden, < 2% NGSP eenheden) voldoet 1 POC toestel voor het lage staal (waarde rond de medische beslissingslimiet) niet aan de voorwaarden (noch aan de opgegeven waarden voor totale precisie van de firma zelf).

Precisie van de referentiemethode (onze eigen laboratorium methode) werd geëvalueerd volgens hetzelfde protocol en totale CV's reikten van 0.7 tot 1.0% bij gebruik van NGSP eenheden (%) en van 0.9 tot 1.6% bij gebruik van IFCC eenheden (mmol/mol).

Twee van de 3 POC toestellen leverden in vergelijking met onze referentiemethode lagere waarden, met een negatieve (statistisch niet significante) bias van -2,2 mmol/mol voor beide toestellen. Eén van de 2 toestellen gaf vooral in het lagere meetgebied lagere waarden, het andere PoC toestel gaf vooral in het hogere meetgebied lagere waarden. Het derde PoC toestel had een positieve (statistisch niet significante) bias van 0,5 mmol/mol tegenover onze referentiemethode. Bij alledrie de toestellen was de bias statistisch niet significant.

Om een bias op onze eigen referentiemethode uit te sluiten, werden 10 bloedstalen uitgewisseld met het referentiecentrum voor HbA1c in Isala ziekenhuis in Zwolle (Nederland) en tevens met Vilvoorde (Sebia) voor bepaling op de Capillarys (meetprincipe: capillaire elektroforese). Deze 10 bloedstalen werden in duplo bepaald op drie SRM: Trinity Biotech Hb9210 (boronaat affiniteitsassay), Tosoh G8 (ionuitwisselings HPLC) en Roche TQ (immunoassay) te Zwolle en op de Capillarys.

Een gemiddeld positief verschil van onze referentiemethode van + 2.0 mmol/mol tegenover de Capillarys en van + 2.56 mmol/mol tegenover het gemiddelde van de 3 referentiemethoden van Zwolle werd gemeten. Het gemiddelde van de 3 referentiemethoden werd genomen om het effect van analytische fouten te minimaliseren en het gebruik van verschillende meetprincipes verhoogt de kans op het detecteren van interferenties door hemoglobine varianten. Voor methode vergelijking

volgens CLSI EP9 protocol moeten 40 stalen vergeleken worden. We mogen dus eigenlijk geen conclusies trekken uit deze korte vergelijking van 10 stalen. Een Bland-Altman analyse van elk POC toestel tegenover het gemiddelde van de 3 SRMs voor deze 10 stalen werd gedaan om een idee te krijgen van hun afwijking tegenover het gemiddelde van de 3 SRMs. Een gemiddeld verschil van + 0,1 mmol/mol (met in het lager gebied lagere waarden en in het hoger gebied hogere waarden), - 3,2 mmol/mol (lagere waarden, met een groter verschil in het hogere gebied) en + 2,8 mmol/mol (constante positieve afwijking) voor de drie toestellen werd gevonden.

Twee van de drie POC toestellen voldeden aan de eisen van precisie en bias volgens *Lenters et al.* Aangezien niet alle 40 stalen op de SRMs werden geanalyseerd, kunnen we het criterium van methode vergelijking van de NGSP (waarbij minstens 37 van de 40 stalen binnen +/-6% van de SRL waarde vallen) niet nagaan. We bemerken wel een neiging tot hogere resultaten van onze referentiemethode in vergelijking met de capillaire elektroforese en het gemiddelde van de 3 SRMs in Zwolle. Dit benadrukt het belang van een kritische aanpak van analytische performantie, zelf bij gevalideerde laboratoriummethoden. Klinische laboratoria moeten een beslissende rol spelen in de keuze van een methode met aanvaardbare analytische performantiekarakteristieken.

#### IV. BESLUIT

HbA1c is al decennialang de gouden standaard in de opvolging van diabetes patiënten en is recent aanvaard als diagnostische test voor diabetes. Er zijn momenteel meer dan 30 methoden beschikbaar met een analytische performantie gaande van slecht tot zeer betrouwbaar. Voor optimale monitoring en bij gebruik van vaste afkappunten voor diagnose/therapie aanpassing, is de maximaal aanvaardbare analytische CV 2,9% (IFCC waarden) / 1,9% (DCCT waarden) en de maximaal aanvaardbare bias 2,0 mmol/mol (0,24% DCCT). Het is belangrijk dat de beperkingen van de huidige HbA1c methoden gekend en begrepen zijn door de artsen, gezien de belangrijke klinische implicaties die hiermee gepaard gaan. Klinisch biologen spelen niet enkel een belangrijke rol in de keuze voor een methode met aanvaardbare analytische performantiekarakteristieken, maar ook indirect in de klinische beslissingen door klinici te voorzien van de nodige informatie voor correctie interpretatie van HbA1c resultaten.

Het grote voordeel van point-of-care toestellen is de snelheid waarmee een resultaat wordt bekomen. Verschillende studies toonden een verbetering in controle van de glycemie aan bij directe feedback van HbA1c resultaten bij diabetes mellitus type 1 patiënten en insuline-afhankelijke diabetes mellitus type 2 patiënten. Ondanks de enorme vooruitgang in de performantie van HbA1c POC toestellen voldoen ze nog niet allen aan de analytische vereisten. Alle richtlijnen raden momenteel het gebruik van HbA1c POC toestellen voor diagnose van diabetes mellitus af.

POC toestellen zouden aan volgende voorwaarden moeten voldoen:

- POC HbA1c toestellen blijven onder de verantwoordelijkheid van het centraal laboratorium
- Aanvaardbare analytische performantie (idealiter geen bias, CV < 3,0% (IFCC) / < 2,0% (DCTT))

Validatie van het POC toestel moet gebeuren door het centraal laboratorium:

- Met connectie met het centraal laboratorium voor beheer van gegevens
- Opleiding van gebruikers door ervaren POC coördinatoren
- Gebruik enkel door geaccrediteerden
- Interne en externe kwaliteitscontrole door de POC coördinator
- Bestelling van controle/reagent cartridges door POC coördinator
- Bepaling van HbA1c 1x/jaar met de methode van het centraal laboratorium

**RECOMMENDATION:**

Point-of-care HbA1c assays are not sufficient accurate to use for the diagnosis of diabetes.

### **To DO/ACTIONS**

---

- 1) Analytische performantie (bias) van onze eigen laboratorium HbA1c methode nagaan
- 2) Resultaten van de evaluatie van de 3 POC toestellen bespreken met de farmaceutische firma
- 3) Resultaten van de evaluatie voorleggen aan de dienst endocrinologie in het AZ St-Jan Brugge

## ATTACHMENTS

Figuur 1

WHO, diabetes, october 2013

### Key facts

- 347 million people worldwide have diabetes\* (1).
- In 2004, an estimated 3.4 million people died from consequences of high fasting blood sugar (2).
- More than 80% of diabetes deaths occur in low- and middle-income countries (3).
- WHO projects that diabetes will be the 7th leading cause of death in 2030 (4).
- Healthy diet, regular physical activity, maintaining a normal body weight and avoiding tobacco use can prevent or delay the onset of type 2 diabetes.

Figuur 2

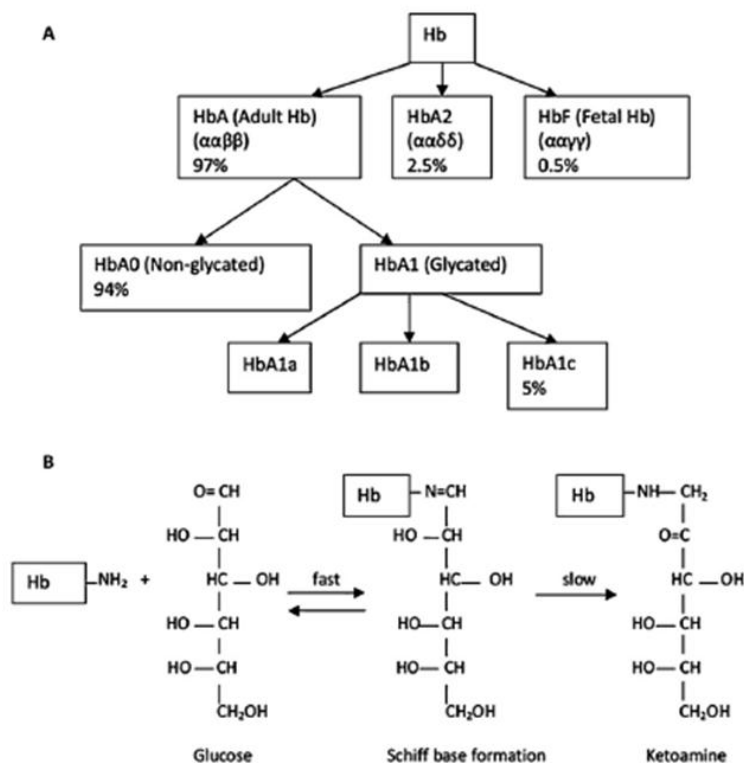
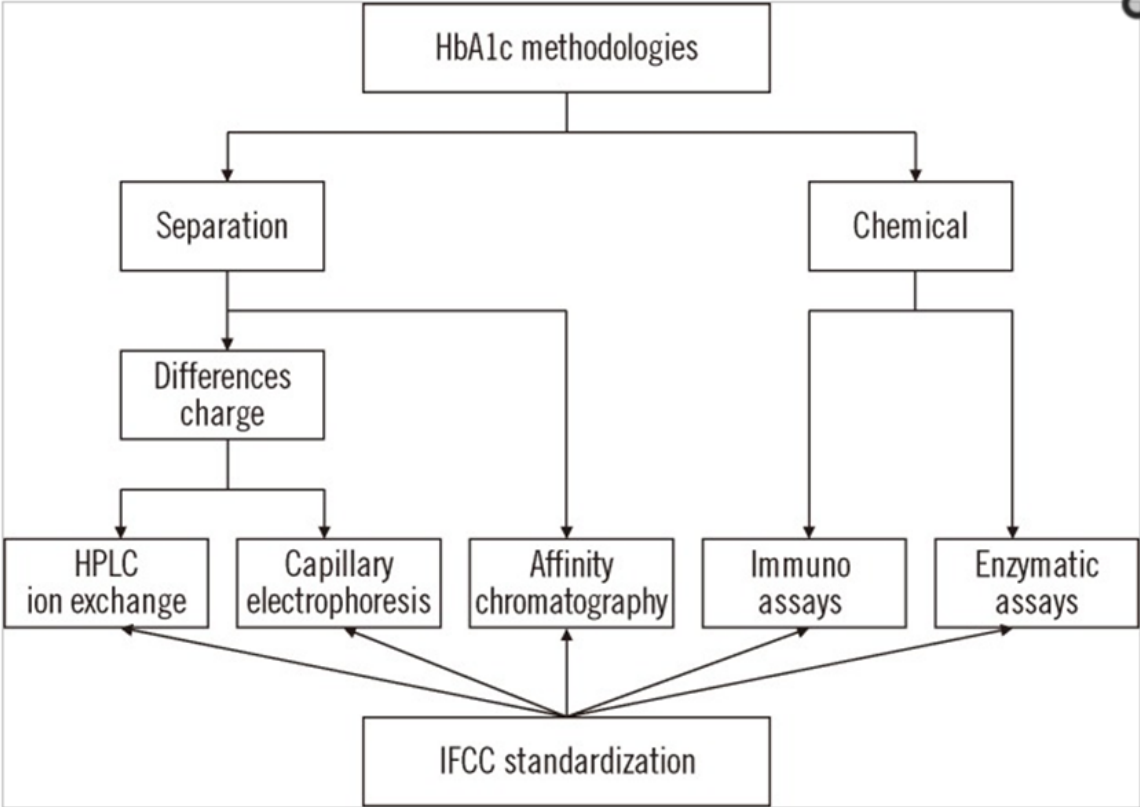


Fig. 1 - (A) Haemoglobin types of healthy adults. Haemoglobin in healthy individuals consists of approximately 97% adult haemoglobin (HbA), 2.5% HbA<sub>2</sub> and 0.5% foetal haemoglobin (HbF). In a healthy person, approximately 94% of HbA is non-glycated, while 6% is glycated. Glycated haemoglobin consists of HbA1a and HbA1b (minor components: taken together ~1%) and HbA1c (main component: ~5%). (B) The N-terminal valine of the β chain reacts with glucose to the aldimide (Schiff base or labile HbA1c), which undergoes an Amadori rearrangement to the stable ketoamine (HbA1c).



Fig. 1



Analytical concepts of HbA1c measurement methods and their traceability to the IFCC-RMP.

Abbreviations: IFCC, International Federation of Clinical Chemistry; RMP, Reference Measurement Procedure.

Figuur 4 Little RR et al. Status of HbA1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care

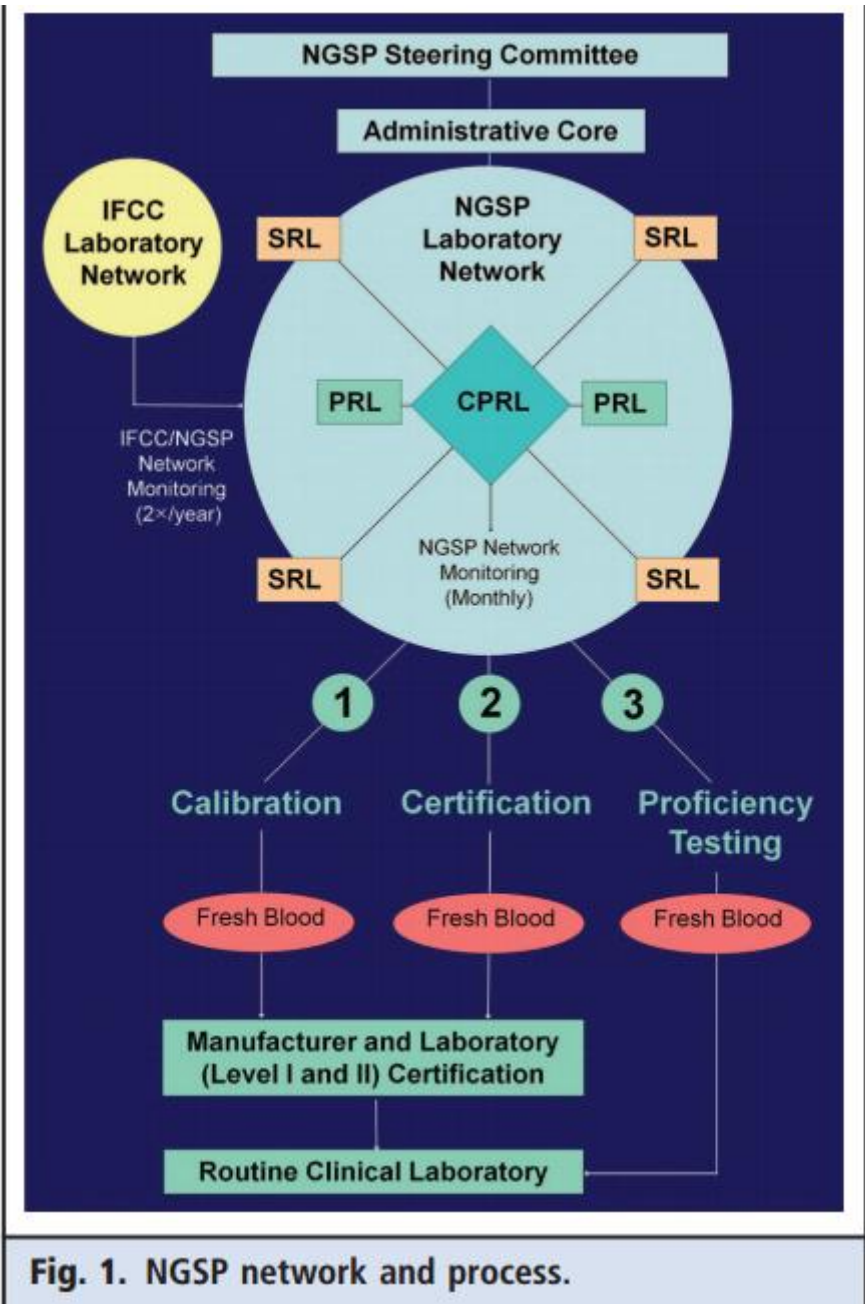
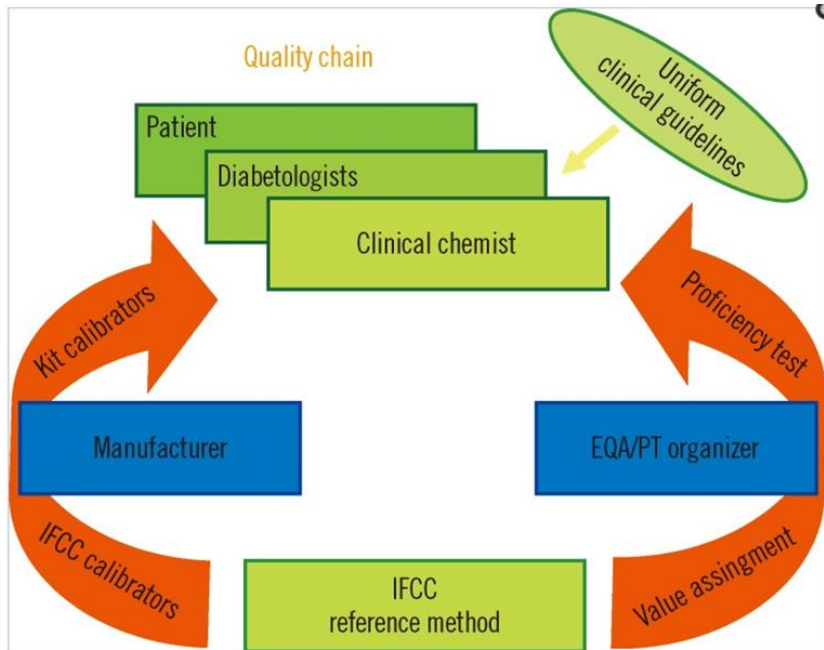


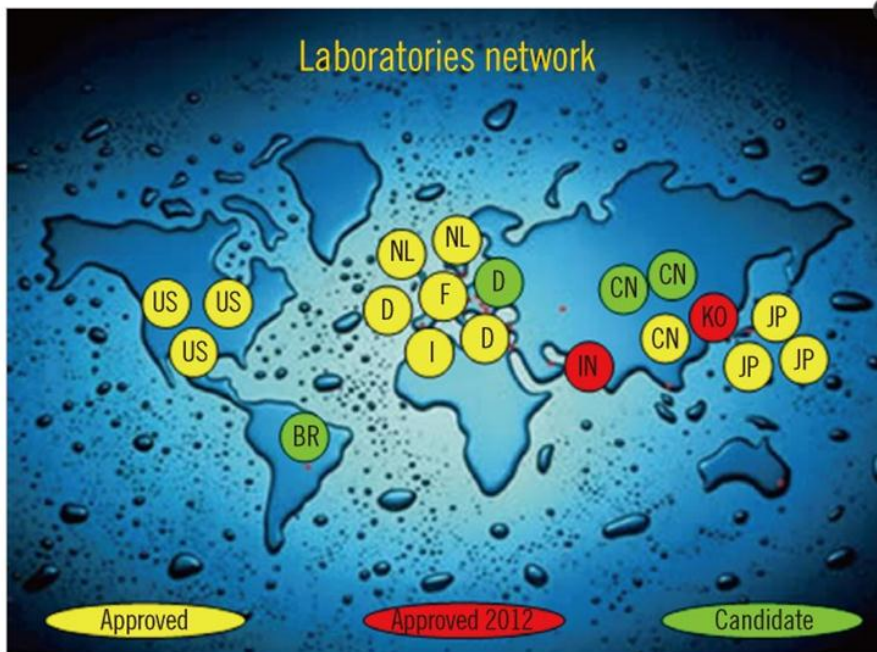
Fig. 1. NGSP network and process.

Figuur 5 Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects



Quality chain of IFCC-RMP-standardized HbA1c testing. The manufacturer uses calibrators, to which values have been assigned with the IFCC-RMP, to assign values to the kit calibrators. The EQA/PT provider uses samples also targeted by the IFCC-RMP. Good performance of the whole chain is demonstrated when the laboratory (clinical chemist), using the kit calibrators of the manufacturer, measures the correct HbA1c values in EQA/PT samples. Subsequently, all results of patients are traceable to the IFCC-RMP, and diabetologists can use universal reference values and decision limits.

Abbreviations: IFCC-RMP, International Federation of Clinical Chemistry Reference Measurement Procedure; EQA, external quality assessment; PT, proficiency testing.



The global distribution of reference laboratories operating the IFCC-RMP.

Abbreviations: IFCC-RMP, International Federation of Clinical Chemistry Reference Measurement Procedure; US, the United States; BR, Brazil; NL, the Netherlands; D, Germany; F, France; I, Italy; IN, India; CN, China; KO, Korea; JP, Japan.

Figuur 6

## SUMMARY OF WHO DIAGNOSTIC CRITERIA FOR DIABETES AND INTERMEDIATE HYPERGLYCAEMIA

	1965	1980	1985	1999
<b>Normal</b> Fasting glucose 2-h glucose	Not specified <6.1mmol/l	Not defined	Not defined	<6.1mmol/l Not specified but <7.8mmol/l implied
<b>Diabetes</b> Fasting glucose 2-h glucose	Not specified ≥7.2mmol/l	≥8.0mmol/l and / or ≥11.0mmol/l	≥7.8mmol/l or ≥11.1mmol/l	≥7.0mmol/l or ≥11.1mmol/l
<b>IGT</b> Fasting glucose 2-h glucose	Referred to as borderline state 6.1-7.1mmol/l	<8.0mmol/l and ≥8.0 and <11.0 mmol/l	<7.8mmol/l and ≥7.8 and <11.1 mmol/l	<7.0mmol/l and ≥7.8 and <11.1mmol/l
<b>IFG</b> Fasting glucose 2-h glucose	Not defined	Not defined	Not defined	≥6.1 and <7.0mmol/l and <7.8mmol/l (if measured)

Values represent venous plasma glucose

Figuur 7

## COMPARISON OF 1999 WHO AND 2003 ADA DIAGNOSTIC CRITERIA

	WHO 1999	ADA 2003
<b>Diabetes</b>		
Fasting glucose	≥7.0mmol/l	≥7.0mmol/l
2-h glucose*	or ≥11.1mmol/l	or ≥11.1mmol/l
<b>IGT</b>		
Fasting glucose	<7.0mmol/l (if measured)	Not required
2-h glucose	and ≥7.8 and <11.1mmol/l	≥7.8 and <11.1mmol/l
<b>IFG</b>		
Fasting glucose	6.1 to 6.9mmol/l	5.6 to 6.9mmol/l
2-h glucose	and (if measured) (measurement recommended)	Measurement not recommended (but if measured should be <11.1 mmol/l)

\* Venous plasma glucose 2-h after ingestion of 75g oral glucose load

### WHO, 2006

**Recommendation 7** Currently HbA1c is not considered a suitable diagnostic test for diabetes or intermediate hyperglycaemia.

The following Table summarises the 2006 WHO recommendations for the diagnostic criteria for diabetes and intermediate hyperglycaemia.

#### Diabetes

Fasting plasma glucose	≥7.0mmol/l (126mg/dl)
2-h plasma glucose*	or ≥11.1mmol/l (200mg/dl)

#### Impaired Glucose Tolerance (IGT)

Fasting plasma glucose	<7.0mmol/l (126mg/dl)
2-h plasma glucose*	and ≥7.8 and <11.1mmol/l (140mg/dl and 200mg/dl)

#### Impaired Fasting Glucose (IFG)

Fasting plasma glucose	6.1 to 6.9mmol/l
2-h plasma glucose*	(110mg/dl to 125mg/dl) and (if measured) <7.8mmol/l (140mg/dl)

\* Venous plasma glucose 2-h after ingestion of 75g oral glucose load

\* If 2-h plasma glucose is not measured, status is uncertain as diabetes or IGT cannot be excluded

Figuur 8 International Expert Committee, 2009

**Role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes**

Table 2—Recommendation of the International Expert Committee

For the diagnosis of diabetes:

- The A1C assay is an accurate, precise measure of chronic glycemic levels and correlates well with the risk of diabetes complications.
- The A1C assay has several advantages over laboratory measures of glucose.
- Diabetes should be diagnosed when A1C is  $\geq 6.5\%$ . Diagnosis should be confirmed with a repeat A1C test. Confirmation is not required in symptomatic subjects with plasma glucose levels  $>200$  mg/dl ( $>11.1$  mmol/l).
- If A1C testing is not possible, previously recommended diagnostic methods (e.g., FPG or 2HPG, with confirmation) are acceptable.
- A1C testing is indicated in children in whom diabetes is suspected but the classic symptoms and a casual plasma glucose  $>200$  mg/dl ( $>11.1$  mmol/l) are not found.

For the identification of those at high risk for diabetes:

- The risk for diabetes based on levels of glycemia is a continuum; therefore, there is no lower glycemic threshold at which risk clearly begins.
- The categorical clinical states pre-diabetes, IFG, and IGT fail to capture the continuum of risk and will be phased out of use as A1C measurements replace glucose measurements.
- As for the diagnosis of diabetes, the A1C assay has several advantages over laboratory measures of glucose in identifying individuals at high risk for developing diabetes.
- Those with A1C levels below the threshold for diabetes but  $\geq 6.0\%$  should receive demonstrably effective preventive interventions. Those with A1C below this range may still be at risk and, depending on the presence of other diabetes risk factors, may also benefit from prevention efforts.
- The A1C level at which population-based prevention services begin should be based on the nature of the intervention, the resources available, and the size of the affected population.

Figuur 9 ADA, Standards of Medical Care in Diabetes, 2011

**Criteria for the diagnosis of diabetes**

<p>1. A1C <math>\geq 6.5</math> percent. The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*</p> <p><b>OR</b></p>
<p>2. FPG <math>\geq 126</math> mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least eight hours.*</p> <p><b>OR</b></p>
<p>3. Two-hour plasma glucose <math>\geq 200</math> mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose load containing the equivalent of 75-gram anhydrous glucose dissolved in water.*</p> <p><b>OR</b></p>
<p>4. In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose <math>\geq 200</math> mg/dL (11.1 mmol/L).</p>

*Figuur 10* Sacks DB et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus.

RECOMMENDATION: LABORATORIES SHOULD USE ONLY HbA<sub>1c</sub> ASSAY METHODS THAT ARE CERTIFIED BY THE NATIONAL GLYCOHEMOGLOBIN STANDARDIZATION PROGRAM (NGSP) AS TRACEABLE TO THE DCCT REFERENCE. THE MANUFACTURERS OF HbA<sub>1c</sub> ASSAYS SHOULD ALSO SHOW TRACEABILITY TO THE IFCC REFERENCE METHOD  
GPP.

RECOMMENDATION: LABORATORIES THAT MEASURE HbA<sub>1c</sub> SHOULD PARTICIPATE IN A PROFICIENCY-TESTING PROGRAM, SUCH AS THE COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS (CAP) HbA<sub>1c</sub> SURVEY, THAT USES FRESH BLOOD SAMPLES WITH TARGETS SET BY THE NGSP LABORATORY NETWORK  
GPP.

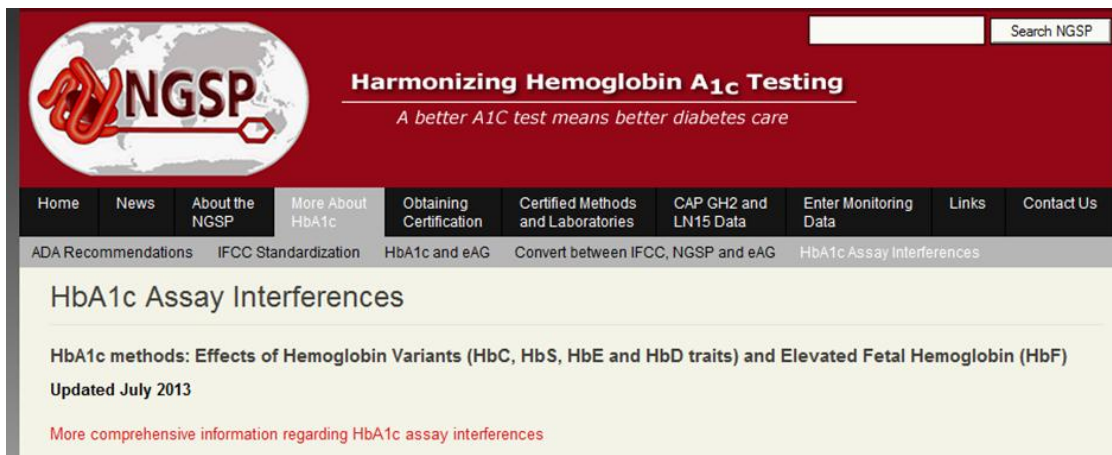
*Figuur 11* Sacks DB et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus.

### 3. ANALYTICAL CONSIDERATIONS

RECOMMENDATION: BLOOD FOR FPG ANALYSIS SHOULD BE DRAWN IN THE MORNING AFTER THE INDIVIDUAL HAS FASTED OVERNIGHT (AT LEAST 8 h)  
B (low).

RECOMMENDATION: TO MINIMIZE GLYCOLYSIS, ONE SHOULD PLACE THE SAMPLE TUBE IMMEDIATELY IN AN ICE-WATER SLURRY, AND THE PLASMA SHOULD BE SEPARATED FROM THE CELLS WITHIN 30 MIN. IF THAT CANNOT BE ACHIEVED, A TUBE CONTAINING A RAPIDLY EFFECTIVE GLYCOLYSIS INHIBITOR, SUCH AS CITRATE BUFFER, SHOULD BE USED FOR COLLECTING THE SAMPLE. TUBES WITH ONLY ENOLASE INHIBITORS, SUCH AS SODIUM FLUORIDE, SHOULD NOT BE RELIED ON TO PREVENT GLYCOLYSIS  
B (moderate).

Figuur 12



Figuur 13 Malkani S, Mordes JP. The implications of using hemoglobin A1c for diagnosing diabetes mellitus.

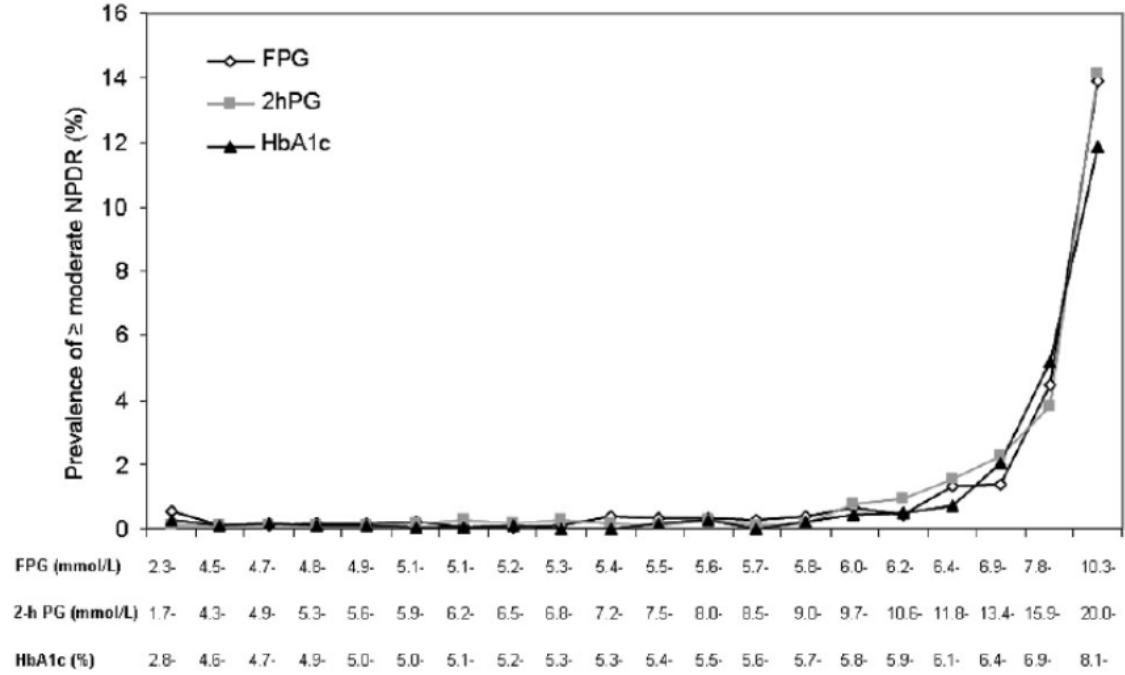
## FACTORS THAT AFFECT A1C

- **Abnormal erythrocyte lifespan**
  - Hemoglobinopathies<sup>3</sup>, e.g., thalassemia, hemoglobins S, C, E, D
  - Erythrocyte abnormalities, e.g., spherocytosis
  - Acute blood loss; increased reticulocyte number
  - Iron deficiency may increase A1C due to increased erythrocyte survival
  - Normal variation in erythrocyte lifespan may account for difference in A1C between individuals with the same average BG
- **Assay-related artifacts**
  - Carbamylated hemoglobin (e.g., renal failure) increases A1C
  - Acetylated hemoglobin (e.g., aspirin)
  - High hemoglobin F levels increase A1C
  - Hemoglobins S, G, D, C, and E decrease A1C
- **Miscellaneous**
  - Vitamins E and C can reduce hemoglobin glycation
  - Hypertriglyceridemia and hyperbilirubinemia may increase A1C
  - Patients receiving anti-retroviral treatment have lower A1C
  - A1C increases with age by up to 0.4%
  - Ethnic differences, e.g., A1C is higher in Afro-Caribbeans by 0.4%
  - A1C is lower in pregnancy by 0.5%
  - Chronic liver disease lowers A1C
- **Fast vs. slow glycosylation: A1C is more closely correlated in monozygotic than in dizygotic twins**



Figuur 14 Colagiuri S et al. DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes.

**Figure 1. Prevalence of diabetes-specific retinopathy ( $\geq$  moderate non proliferative retinopathy) by vigintiles\* of distribution of FPG, 2-h PG and HbA1c from DETECT-2.**



\*20 equally-sized groups.

Figuur 15 St John A. The Evidence to Support Point-of-Care Testing.

From: [Clin Biochem Rev. 2010 August; 31\(3\): 111–119.](#)

[Copyright/License ▶](#)    [Request permission to reuse](#)

**Table.**

Some opportunities for the use of PoCT.

Setting	Application	Potential Benefit
Home	Management of long term conditions e.g. diabetes, heart failure, anticoagulant monitoring Early detection of complications e.g. infection in patients on chemotherapy	Better awareness of condition Motivation to manage condition Avoid need to attend hospital Avoid cost of transport Avoid time off work
Community pharmacy	Management of long term conditions Health checks	Person/patient convenience Better access to relevant population
Retail health clinic	Patient initiated testing e.g. flu test, strep A test, pregnancy test, cholesterol	Patient convenience Greater acceptance by patient Reduce need to visit GP Use when GP centre closed
Paramedical vehicle	Pre-hospital testing e.g. cardiac markers, blood gases Manage inter-hospital transport	Faster triage through ED Earlier intervention Reduce risks of inter-hospital transport
Urgent care centres	Urgent care for non-life-threatening conditions Rule-out testing	Avoid need to attend hospital ED Use when GP centre closed
Emergency room	Testing for rapid triage and treatment	Reduced length of stay in ED
Operating room	Monitoring operative procedures	Reduce post-operative care requirement Convert to day care
Intensive care	Monitoring vital parameters	Improve mortality and morbidity Reduce length of stay

GP, general practitioner; ED, emergency department.

Clin Biochem Rev

Clin Biochem Rev

## Few Point-of-Care Hemoglobin A<sub>1c</sub> Assay Methods Meet Clinical Needs

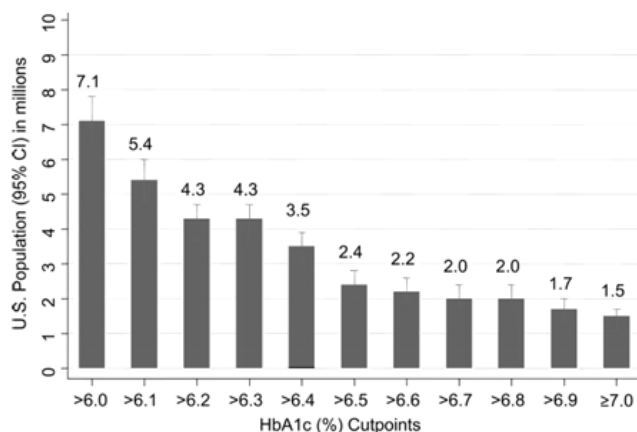


Figure 1.

Distribution of estimated numbers of persons without a history of diabetes in the US 2000 Census population (age ≥20 years) at different Hb A<sub>1c</sub> cutpoints.

Reprinted with permission from *Diabetes Care* [Selvin et al. (13)].

Figur 17 Weykamp C et al. The analytical goals for hemoglobin A1c measurement in IFCC units and national glycohemoglobin standardization program units are different.

## Letters to the Editor

Parameter	NGSP system		IFCC system	
	Unit of measure, %	Percentage	Unit of measure, mmol/mol	Percentage
<b>Biological variation</b>				
Mean Hb A <sub>1c</sub>	4.90		30.0	
Intraindividual variation	0.08 (as SD)	1.6%	0.88 (as SD)	2.9%
Interindividual variation	0.20 (as SD)	4.1%	2.20 (as SD)	7.3%
Reference Interval (95% central interval)	4.50–5.30	92%–108%	25.6–34.4	85%–115%
<b>Analytical goals (biological variation)<sup>a</sup></b>				
Imprecision	0.04	0.8%	0.44	1.5%
Bias	0.05	1.1%	0.59	2.0%
Total error	0.12	2.4%	1.32	4.4%
<b>Analytical goals (outcome based)<sup>b</sup></b>				
Imprecision	0.15	2.0%	1.6	2.8%
Total error	0.50	6.7%	5.0	8.6%

<sup>a</sup> Calculated according to Fraser et al. (5).  
<sup>b</sup> Calculated according to Mosca et al. (4).

## Bijlage 1

### “Be well-point”

Pharmacy plus is een piloot project waarbij een Bewell-point voor ‘Point of Care Testing’ in twintig apotheken wordt geplaatst. De patiënt kan zich, na toestemming via een digitaal ‘informed consent en onder de supervisie van de apotheker, met behulp van deze Bewell-point wegen, zijn BMI laten berekenen en zijn bloeddruk, lipiden, en HbA1c testen. De patiënt kan vervolgens kiezen deze testresultaten digitaal door te sturen naar zijn huisarts en/of zichzelf.



Het primair objectief is de bevordering van de geïntegreerde zorg voor patiënten met een chronische aandoening, door de therapeutische relatie tussen arts, apotheker en patiënt te versterken. Dit komt tot stand door zo vroeg mogelijk na de diagnose een kwaliteitsvolle medico- farmaceutische omkadering te creëren voor de gediagnosticeerde patiënten met hypertensie en/of met type twee diabetes mellitus.

De apotheker zal in het kader van de voortgezette farmaceutische zorg, de patiënt ondersteunen door het geven van advies, het verstrekken van informatie, het verlenen van geïndividualiseerde medicatiebegeleiding en het bewaken van de therapietrouw. Hij zal na evaluatie van de verwachtingen van de patiënt en in overleg met de arts, helpen om deze welomschreven doelstellingen te halen.