

Kwantificering van proteïnurie met een smartphone voor het thuis monitoren van nierfunctie

R.L. SMEETS¹, M. VELIKOVA², E.P.L.M. de GROUW¹, P.J.F. LUCAS² en J.D. OOSTING¹

De gezondheidszorg is aan het veranderen. Niet alleen de inrichting van de zorg verandert, maar ook de manier hoe wij zorg tot ons nemen. Zo is de overheid, onder druk van de immer stijgende uitgaven aan zorg, op zoek naar een efficiëntere inrichting. Zorgcentralisatie en innovatie zijn thema's die nu hoog op de agenda van overheid en zorginstelling staan. De zorgbeleving van de patiënt of 'zorgconsument' is echter ook aan verandering onderhevig. De patiënt wordt steeds vaker onderdeel van het behandelteam en gaat actief op zoek naar mogelijkheden om het zorgproces aan te laten sluiten bij zijn of haar omstandigheden, en niet andersom. Het klassieke murale zorgsysteem zal verdwijnen, en de introductie van innovatieve thuiszorg systemen kan een deel van het zorgproces in de thuissituatie van de patiënt worden ingericht.

Met de komst van de point of care testen (POCT) is het mogelijk geworden om een deel van de biochemische analyses, waarvoor men voorheen naar huisarts of specialist moest gaan, uit te voeren in de nabije omgeving van de patiënt. Echter een nadeel is dat men over moet gaan tot aanschaf van een vaak kostbare POCT-analyzer voor één specifieke analyse. Een ander nadeel is dat resultaatcommunicatie mogelijkheden naar arts of zorgverlener ontbreken. Met de komst van de smartphone, en de immer toenemende populariteit, is er een nieuw platform ontstaan met calculatie en communicatie mogelijkheden. In deze studie hebben we gekeken naar de mogelijkheid om het mobile platform te gebruiken bij patiënten met nierfalen om zo eiwit in urine te kwantificeren.

Methode

Voor het kwantificeren van eiwit in urine wordt veelal screenend de dipstick gehanteerd. In deze studie hebben we gebruik gemaakt van de (micro)albusticks van Siemens. Om van een semikwantitatieve bepaling te komen tot een kwantitatief resultaat is een op android-gebaseerde mobile applicatie ontwikkeld. Het analyseproces doorloopt de volgende stappen: 1) Voer de test uit door stick in urine te dippen. 2) Start applicatie. 3) Positioneer telefoon (beeld acquisitie start automatisch). 4) Beeldanalyse, calculatie en classificatie.

Beeldacquisitie en beeldanalyse worden in figuur 1 nader toegelicht.

Beeldacquisitie: wanneer de acquisitiemodule van de applicatie wordt gestart zal de LED lamp van de telefoon automatisch aangaan (standaardisatie/minimalisatie omgevingslicht) en dient de strip te worden gepositioneerd aan de hand van specifieke velden die vervolgens in beeld verschijnen. Het opnameproces start vervolgens automatisch, 45 seconden na activering.

Beeldverwerking; iedere foto (I) wordt opgeslagen en geanalyseerd in verschillende stappen. Eerst wordt het beeld als bitmap opgeslagen en geanalyseerd (histogram) op rood, groen, blauw en cyaan-magenta en geel niveaus. Hieruit volgt de gemiddelde kleurcomponent (μC). Vervolgens wordt de *Hue* waarde (μHi) bepaald. Standaard concentraties albumine en kreatinine worden gecorreleerd aan de gemiddelde *Hi* waarde behorende bij de concentratie. Hierdoor ontstaat er een kalibratiecurve. Aan de hand van de μHi van het test sample wordt de concentratie via de kalibratiecurve herleid.

Accuraatheid en precisie van de mobiele applicatie is gevalideerd ten opzichte van de albumine nefelometrische bepaling (Siemens BNII) en de enzymatische kreatinine bepaling (Abbott Architect c16000) zoals op het klinisch chemisch laboratorium in gebruik. Voor deze validatie is gebruik gemaakt van testsamples samengesteld door toevoeging van humaan albumine (Albuman, Sanquin) en Kreatinine (Merck) aan een 0,9% NaCl oplossing gebaseerd op de klinische criteria voor classificatie van proteïnurie (albuminurie $>3,4$ mg/mmol kreatinine) gevolgd door een validatie met patiënt urine (110 monsters waarvan 65 patiënt en 45 gezond).

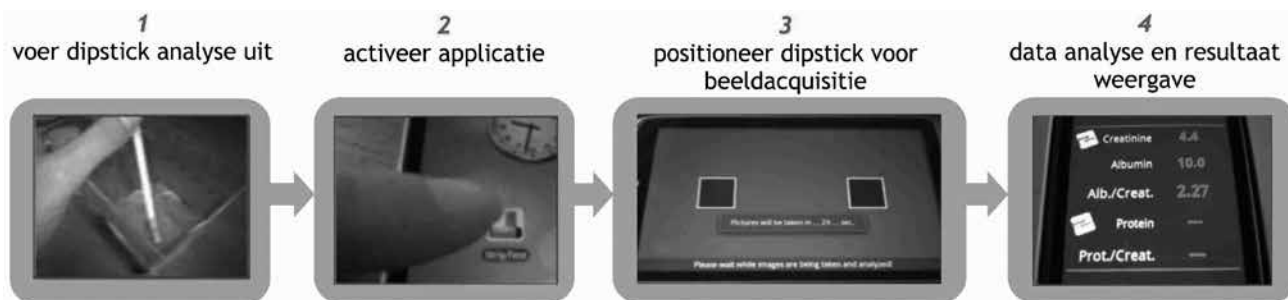
Resultaat

De analytische performance van de analyse applicatie is beoordeeld aan de hand van de accuraatheid (bias) en precisie (variatie coëfficiënt) waarbij gebruik is gemaakt van testsamples met bekende concentraties albumine en kreatinine. Resultaten van deze experimenten geven aan dat de dipstick analyse niet erg gevoelig is bij lage eiwit concentratie ($<31,3$ mg/l; CV=22% met een accuraatheid van 40%). Zowel accuraatheid als precisie van de albumine bepaling verbeteren enorm tussen 125 mg/l en 500 mg/l (CV=13%-8%) en accuraatheid=60%-100%). De analytische performance van de kreatinine bepaling is zeer goed te noemen vanaf 1,25 mmol/l (CV=8% met een accuraatheid van 152%). De applicatie was zeer accuraat in het detecteren en classificeren van albuminurie (3,4-30,0 mg/mmol kreatinine; CV=11% met een accu-

Laboratorium klinische chemie, afdeling
Laboratoriumgeneeskunde, Radboudumc¹ en
Institute for Computing and Information Sciences,
Radboud Universiteit Nijmegen², Nijmegen

E-mail: Ruben.smeets@radboudumc.nl

Figuur 1. Schematische weergave van het analyse proces van de applicatie.



raathed van 82%), proteïnurie (30,0-333,0 mg/mmol kreatinine; CV=18% met een accuraathed van 104%) en laat wat onderschatting zien in de classificatie van ernstige proteïnurie (>333,3 mg/mmol kreatinine; CV=11% met een accuraathed van 66%).

Vervolgens is de klinische accuraathed gevalideerd door gebruik te maken van humane urine (65 patiënten met proteïnurie en 45 gezonde controles). Eerst is de uitslag van eiwit/kreatinine ratio die door de applicatie is gegenereerd vergeleken met de handmatige classificatie via de referentie kleuren zoals weergegeven door de fabrikant. Dit resulteerde in een r^2 van 0,91 en 0,15, respectievelijk en geeft duidelijk aan dat automatische analyse via de applicatie een nauwkeurigere classificatie geeft van eiwitverlies in urine.

Uit verdere klinische validatie blijkt dat de applicatie goed in staat is proteïnurie te detecteren ten opzichte van de Albumine-kreatinine ratio/Eiwit-kreatinine ratio bepaling zoals gehanteerd op het laboratorium. Van alle 110 patiënten monsters resulteerde dit bij 6 monsters in een onderschatting (5,4%) en 13 monsters in een overschatting (11,8%), in alle gevallen ± 1 proteïnurie categorie, waarbij de klinische implicaties van onderschatting mogelijk zwaarder wegen dan die van overschatting. De overall klinische accuraathed bij het onderscheiden van albuminurie ten opzichte van normaal is goed te noemen, waarbij 60 patient monsters terecht als positief worden geclassificeerd en 38 monsters terecht als normaal/gezond. Dit resulteert in een sensitiviteit van 92% en een specificiteit van 82% (PPV=90% en NPV=88%).

Conclusie

In deze studie tonen we aan dat de smartphone als mobiel platform kan fungeren voor het beoordelen van biochemische analyses. De mobiele applicatie kan gebruikt worden voor het thuis vervolgen van proteïnurie bij patiënten met chronisch nierlijden of bij patiënten met verdenking pre-eclampsie. De striptest analyse van proteïnurie kan de volgende voordelen bieden:

- Technische en klinische gevalideerde kwantitatieve analyse van proteïnurie met minimale gebruikershandelingen.
- Overall en altijd te gebruiken.
- Goedkoop; geen aanvullende hardware nodig voor analyse.
- Geïntegreerde beslialgoritmes begeleiden patiënt in het nemen van vervolg acties.
- Geautomatiseerde communicatie met zorgverlener kan worden geïnitieerd wanneer uitslag daartoe noopt.
- Simpele integratiemogelijkheden met complexere thuiszorgsystemen.

Verdere klinische validatie dient te worden uitgevoerd om gebruiksgemak te optimaliseren en data communicatie naar data bases zoals, LIS, EPD of cloud wanneer noodzakelijk mogelijk te maken.

Referentie

Velikova M, Smeets RL, Scheltinga J, Lucas PJ, Spaanderman M. Smartphone-based analysis of biochemical tests for health monitoring support at home. *Healthcare Technology Letters*. 2014; 1: 92-97.