

Innholdsfortegnelse

SAMMENDRAG	3
BAKGRUNN	3
FORMÅL	3
METODE.....	3
RESULTAT.....	3
EVALUERING AV BRUKERVENNLIGHET	4
KONKLUSJON.....	4
PLANLEGGING	5
ANALYSEMETODENE	7
<i>HemoCue® Glukose 201</i>	7
<i>Referansemetode</i>	8
PRODUKTINFORMASJON	9
KONTAKTADRESSER	10
KVALITETSKRAV	11
GJENNOMFØRING	13
<i>Innsamling av prøvemateriale</i>	13
<i>Gjennomføring under standardiserte forsøksbetingelser</i>	13
<i>Gjennomføring på to legekantor</i>	13
RESULTATER	14
INTERN KVALITETSKONTROLL HEMOCUE GLUKOSE 201	14
PRESISJON	15
<i>Utprøving under standardiserte forsøksbetingelser</i>	15
<i>Utprøving på to legekantor i primærhelsetjenesten</i>	15
RIKTIGHET	17
<i>Referansemåling</i>	17
<i>Korrelasjon under standardiserte forsøksbetingelser</i>	18
<i>Resultater, korrelasjon under standardiserte forsøksbetingelser</i>	19
EVALUERING AV BRUKERVENNLIGHET	22
<i>Utprøving under standardiserte forsøksbetingelser</i>	22
<i>Utprøving utført på legekantor</i>	22
REFERANSER	23
VEDLEGG	24
VEDLEGG 1. FØLGEBREV	
VEDLEGG 2. INTERN KVALITETSKONTROLL, HEMOCUE GLUKOSE 201	
VEDLEGG 3. RÅDATA, PASIENTPRØVER FRA STANDARDISERTE FORSØKSBETINGELSER	
VEDLEGG 4. RÅDATA, PASIENTPRØVER FRA LEGEKONTOR A	
VEDLEGG 5. RÅDATA, PASIENTPRØVER FRA LEGEKONTOR B	
VEDLEGG 6. KOMMENTARER FRA HEMOCUE	

Sammendrag

Bakgrunn

HemoCue Glukose 201 er et instrument for måling av glukose i kapillært, venøst eller arterielt fullblod. Instrumentet egner seg til bruk på legekontor, poliklinikker og ved pasientnær analysering i sykehus. Prøvevolumet er 5 µl som suges direkte opp i HemoCue mikrokyvetter. Analysetiden varierer fra 40 – 240 sekunder avhengig av glukosekonsentrasjonen. Måleområdet er fra 0 til 22,2 mmol/l. Svar over dette vises som ”HHH”. HemoCue Glukose 201 har en innebygd ”SELFTEST” som kontrollerer instrumentets optiske funksjon. Testen starter automatisk ved oppstart av instrumentet, deretter utføres testen hver annen time hvis instrumentet er påslått.

Formål

- Undersøke presisjonen på HemoCue Glukose 201 under standardiserte forsøksbetingelser og på to legekontor i primærhelsetjenesten.
- Undersøke dag-til-dag variasjon ved hjelp av kontrollmaterialet.
- Undersøke riktighet ved sammenligning med en etablert metode for analyse av glukose i fullblod (i rapporten kalt referansemetoden).
- Evaluere HemoCue Glukose 201 med hensyn på brukervennlighet og pålitelighet.

Metode

Innen-serie presisjon ble bestemt ved hjelp av 97 kapillære glukoseprøver analysert i duplikat (to bloddråper fra samme stikk) under standardiserte forsøksbetingelser. Innen-serie presisjon ble også bestemt på to legekontor ved hjelp av 40 kapillære glukoseprøver analysert i duplikat på hvert sted. Målingenes riktighet ble bestemt ved at 100 glukoseresultater ble sammenlignet med en etablert metode for analyse av glukose målt i fullblod. Dette er en glukosedehydrogenase-metode med applikasjon for COBAS Fara fra Roche.

Resultat

Presisjonen på HemoCue Glukose 201 er god. Under standardiserte forsøksbetingelser er upresisiteten innen serie mellom 2 og 3 %, med den beste presisjonen på resultat over 10 mmol/l. Optimale kvalitetskrav for presisjon på glukosemetoder er oppfylt.

På to legekontor er upresisiteten under 3 % for målinger over 7 mmol/l. Ett av legekantorene oppnår tilsvarende god presisjon på lave glukosemålinger, mens det andre legekantoret har noe høyere variasjon på de lave målingene. Dag-til-dag variasjon basert på internt kvalitetskontrollmateriale ligger fra 1,7 % til 4,7 %, med størst variasjon i lavt måleområde.

Den lineære sammenhengen mellom HemoCue Glukose 201 og referansemetoden er god. Det er påvist et mindre systematisk avvik mellom de to metodene. HemoCue Glukose 201 gir høyere verdier enn referansemetoden. Forskjellen mellom metodene øker med økende glukoseverdi. For verdier under 10 mmol/l er avviket mellom 0,2 og 0,5 mmol/l.

HemoCue Glukose 201 oppfylder et kvalitetskrav anbefalt i ISO Guide 15197 (gjelder egenmåling), med en totalfeil mindre enn 20 %. Et optimalt kvalitetskrav fra ADA, med totalfeil mindre enn 10 %, er ikke oppfylt.

Evaluering av brukervennlighet

Instrumentet er enkelt å betjene. Det er støyfritt og krever minimalt vedlikehold. Automatisk "SELFTEST" sjekker instrumentets optiske funksjon. Manualen er oversiktlig. Instrumentet lagrer kun siste resultat.

Konklusjon

HemoCue Glukose 201 er godt egnet til bruk på legekantor, i poliklinikker og ved pasientnær analysing i sykehus. Presisjonen på glukosemålinger på HemoCue Glukose 201 er god. Under standardiserte forsøksbetingelser er optimale kvalitetsmål for presisjon oppnådd. Presisjonen på de to legekantorene som deltok i utprøvingen er også bra.

Det er påvist et mindre systematisk avvik mellom HemoCue Glukose 201 og en etablert metode for måling av glukose i fullblod. HemoCue gir noe høyere verdier enn denne referansemotoden.

Kommentar fra HemoCue

HemoCue har benyttet seg av anledningen de har til å kommentere rapporten. Brev fra HemoCue finnes under vedlegg bak i rapporten.

Planlegging

HemoCue Norge ved Mari Freitag henvendte seg til SKUP i september 2001 om en utprøving av HemoCue Glukose 201, produsert av HemoCue AB i Sverige. Skriftlig tilbud med et foreløpig forslag til organisering av utprøvingen ble sendt i begynnelsen av oktober 2001. Det ble inngått muntlig avtale om utprøvingen kort tid etter. Kontrakt mellom SKUP og HemoCue Norge ble undertegnet i desember 2001. Utprøvingen skulle følge retningslinjer gitt i boken *Utprøving av analyseinstrumenter*, utgitt på Alma Mater Forlag høsten 1997 [1]. Dette innebærer en større utprøving på et klinisk kjemisk laboratorium og en mindre utprøving på minst ett legekantor. Som utgangspunkt for en protokoll var det enighet om at utprøvingen skulle dekke følgende:

Utført på klinisk kjemisk laboratorium

Innen-serie presisjon

Dag-til-dag presisjon vha. kontrollmaterialet

Korrelasjon med metode for måling av glukose i fullblod; kalt referansem metode

Evaluerings av brukervennlighet og pålitelighet

Utført på to legekantor

Innen-serie presisjon

Dag-til-dag presisjon vha. kontrollmaterialet

Evaluerings av brukervennlighet og pålitelighet

For å planlegge utprøvingen ble det arrangert et møte hos SKUP i Bergen 22. november 2001.

På møtet deltok:

- Mari Freitag, HemoCue Norge
- Grete Monsen, SKUP
- Camilla Eide Jacobsen, SKUP
- Kari Nerhus, NOKLUS
- Gunn B Kristiansen, NOKLUS
- Camilla Aasen Moen, NOKLUS
- Stein Binder, FOKLUS

På møtet ble følgende bestemt:

Grete Monsen og Camilla Eide Jacobsen er ansvarlig for utprøvingen. Camilla Eide Jacobsen skriver protokoll som godkjennes av partene. Utprøving under standardiserte forsøksbetingelser utføres ved Norsk senter for kvalitetssikring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus, NOKLUS, og det praktiske arbeidet utføres av Grete Monsen og Camilla Eide Jacobsen.

Laboratoriekonsulent Stein Binder er ansvarlig for utprøving i primærhelsetjenesten. Han skal veilede og tilrettelegge det praktiske arbeidet på to legekantor. HemoCue Norge ved Brith Grane er ansvarlig for å gi opplæring til legekantorene. Det praktiske arbeidet på NOKLUS starter opp i desember.

Det er inngått avtale med Legekantoret Kleppstø Senter og Legehuset Varden.

Legekantoret Kleppestø Senter har lite erfaring med HemoCue fra før. Det arbeider 2 leger på legekantoret. To medarbeidere deltok i utpøvingen.

Legehuset Varden er et forholdsvis stort legesenter som har tilknyttet 6-7 leger. Medarbeiderne på legesenteret har god kjennskap til HemoCue fra egen rutine (glukose og hemoglobin). Det var 4 medarbeidere som deltok i utpøvingsarbeidet.

Det ble bestemt at legekantorene ikke skulle sende inn glukoseprøver til beregning av korrelasjon. Legekantorene er ukjent med referansemetodens pøvetakingsteknikk og dette kunne påvirke referansemålingens resultater.

Det benyttes kun ett lotnummer av HemoCue Glukose 201 mikrokyvetter under utpøvingen.

Analysemetodene

HemoCue® Glukose 201

HemoCue® Glukose 201 er et system for å bestemme totalinnhold av glukose i fullblod. Systemet består av et fotometer (instrumentet) og spesialtilpassede mikrokvyetter. HemoCue Glukose 201 er kalibrert mot en våtkjemisk glukose dehydrogenasemetode med hemolysing og felling, sporbar til NIST 917a. Mot denne metoden stilles et antall referansefotometre, som siden anvendes til kalibrering av instrumenter og til kontroll av kyvettebatcher. Stabiliteten av referansefotometrene verifiseres regelmessig mot den våtkjemiske metoden, samt en gang i kvartalet mot en ID GC-MS metode (isotopfortynning gasskromatografi-massespektrometri) ved Universitetssykehuset i Linkøping [2].

Ved kalibrering av instrumentene blir de først justert til å gi lik verdi på et optisk interferensfilter. Deretter kontrolleres instrumentene med blod i tre nivå (2, 15 og 18 mmol/l).

Den kjemiske reaksjonen i HemoCue Glukose 201 Mikrokvyetter har to faser; hemolysing og glukosereaksjon. Saponin hemolyserer erytrocyttene. Glukosereaksjonen er en modifisert glukose dehydrogenasemetode hvor et tetrazoliumsalt brukes for å kvantifisere glukose i synlig lys.

Lysabsorpsjonen i kyvetten måles ved to bølgelengder, 660 og 840 nm. Den høyeste bølgelengden kompenseres for turbiditet.

Prøvevolum er 5 µl kapillært, venøst eller arterielt fullblod. Resultatet vises i mmol/l etter 40 til 240 sekunder, avhengig av glukosekonsentrasjonen i prøven. Måleområdet er 0 – 22,2 mmol/l.

Ved måling over 22,2 mmol/l viser instrumentet ”HHH”. Måleområdet kan utvides ved å fortynne prøven med fysiologisk saltvannopløsning 1+1, men dette kan påvirke nøyaktigheten. Ved fortynning må resultatet multipliseres med 2.

Kyvettene er holdbar i kjøleskap i 9 måneder ved uåpnet boks og 1 måned etter at boksen er åpnet. En boks inneholder 25 kyvetter. Boksen kan oppbevares i romtemperatur hvis man bruker alle 25 kyvettene innen 3 dager. Kyvettene kan benyttes direkte fra kjøleskap. De kan også fryses.

Kyvetten skal holdes ned i bloddråpen til hele det gule reagensfeltet er fylt med blod. Overflødig blod skal tørkes av på begge sider av kyvetten.

Instrumentet kan kobles til strøm eller brukes med batteri (4 stk. 1,5V). Når instrumentet brukes med batteri, kobler det seg automatisk over i hvilestilling etter 10 minutter. Instrumentet har ikke minnefunksjon, men beholder siste resultat i displayet. Det er valgfritt om instrumentet skal gi lydsignal når svaret er ferdig. Vedlikehold består i å vaske sleden og rengjøre innsiden av avlesningsbrønnen med en spesiallaget spatel.

Intern SELFTEST

I HemoCue Glukose 201 er kontrollkyvetten erstattet med en innebygd elektronisk ”SELFTEST”. Testen starter automatisk når instrumentet slås på. Hvis instrumentet ikke slås av, utføres testen annen hver time. SELFTEST kontrollerer linearitet til instrumentets optiske funksjon. Ved å regulere strømmen gjennom lysdiodene kontrollerer instrumentet at detektoren gir utslag som er lineær mot innsignalet. En feilkode ”930” vises når testen ikke godkjennes og måling av glukose kan da ikke gjennomføres.

Referansem metode

For å vurdere nøyaktigheten av målingene på HemoCue, ble resultatene sammenlignet med en etablert metode for glukose i fullblod analysert på Cobas Fara fra Roche. Dette er en glukose-dehydrogenase-metode (GDH) for fotometrisk bestemmelse av glukose i hemolysat. I rapporten vil denne metoden heretter kalles referansem metoden.

Reagenser, kalibrator, kontroller og hemolyseringsvæske er produsert av ABX Diagnostics, og leveres i Norge av Bergman Diagnostica AS.

Den enzymatiske metoden har følgende reaksjon:



Mengde NADH som dannes (endepunktsreaksjon) er direkte proporsjonal med konsentrasjonen av glukose i prøven, og avleses fotometrisk ved 340 nm.

Metoden er kjørt inn på COBAS Fara på Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland Sykehus. Metoden blir kalibrert med bruksstandard fra ABX Diagnostics hver analysedag. I utpøvingen er bruksstandard kalibrert opp mot internasjonalt sertifisert referansemateriale; SRM 965 (Glucose in Frozen Human Serum) fra National Institute of Standards & Technology (NIST).

20 µl prøvemateriale blir fortynnet med 500 µl hemolyseringsvæske. Prøvevolum til COBAS Fara er 30 µl hemolysat som pipetteres i spesialtilpassede kopper.

Referansem metodens presisjon dokumenteres ved daglig analysering av intern kvalitetskontroll; ABX Diagnostics Human Control N (normal) og Human Control P (patologisk).

Referansem metodens riktighet dokumenteres ved hjelp av kontrollmateriale fra NOKLUS, som er fersk frosset serum, fasitbestemt fra referanselaboratorium i Belgia.

ProduktinformasjonStikkeredskap

På NOKLUS: Accu-Chek Softclix Pro prøvetakingspenn fra Roche A/S Diagnostics
Accu-Chek Softclix Pro lansetter, lotnr: WIM 22 C2, utløpsdato 2005-06-30
På legekantor A: Accu-Chek Softclix Pro fra Roche A/S Diagnostics
På legekantor B: Haemolance (grønn) fra HaeMedic AB

HemoCue Glukose 201

Instrumentnummer: 0146111082 (NOKLUS)
0146111092 (legekantor A)
0146111097 (legekantor B)
0146111075 (ekstra instrument)

HemoCue Glukose 201 Mikrokvytter, lotnr: 1100028, utløpsdato 2002 07 25
HemoCue kontrollmateriale: Euro-Trol, lotnr: 14034 (lav) og 14135 (normal),
utløpsdato mai-2002

Cobas Fara

Reagens: Glukose GDH fra ABX Diagnostics, lotnr: OC169767 (R1), OC169768 (R2)
utløpsdato 2002.07.31

Kontroller: Human Control N fra ABX Diagnostics (fasit: 4,54 mmol/l)
lotnr: 752641201, utløpsdato 2002.04.27
Human Control P fra ABX Diagnostics (fasit: 10,6 mmol/l)
lotnr: 743036801, utløpsdato 2002.05.04

Kalibrator: Calibrator fra ABX Diagnostics (fasit 9,75 mmol/l)
R1 lotnr: 758012901, utløpsdato 2003.02.23 (serum)
R2 lotnr: 758013001, utløpsdato 2003.01.26 (løsningsmiddel)

Hemolyseringsløsning: Glucose Hemolysing Solution fra ABX Diagnostics,
lotnr: 01030003, utløpsdato 2002.10.31

Standard Reference Material® 965 fra National Institute of Standards & Technology

Level I fasit glukose: 5,680 ± 0,046

Level II fasit glukose: 11,097 ± 0,196

Level III fasit glukose: 16,355 ± 0,186

Kapillærrør: Micropipettes 20PK 20 µl fra Vitrex, lotnr: 0008524

KontaktadresserProdusent

HemoCue AB
BOX 1204
SE-262 23 Ängelholm

Tlf: 0431-45 82 00

Fax: 0431-45 82 25

Forhandler i Norge

HemoCue Norge
v/ Mari Freitag
Storgata 24
Postboks 194
3521 Jevnaker
Tlf: +47 61 31 40 50
Faks: +47 61 31 40 51
(mfr@hemocue.no)

Lokal representant

Brith Grane
Tlf: 90585824
(bgr@hemocue.no)

Ansvarlig fra SKUP

Grete Monsen og Camilla Eide Jacobsen
NOKLUS SKUP
Seksjon for allmenmedisin, UiB
Ulriksdal 8c
5009 Bergen
Tlf: +47 55 58 67 00
Fax: +47 55 58 67 10
(camilla.jacobsen@isf.uib.no)

Ansvarlig for primærhelsetjenesten

Stein Binder
FOKLUS
Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland Sykehus
5021 Bergen
Tlf: +47 55 97 31 28
Fax: +47 55 97 31 15
(stein.binder@haukeland.no)

Kvalitetskrav

Det finnes ikke felles vedtatte kvalitetskrav for analysering av glukose. Det finnes ulike kriterier for bestemmelse av kvalitetsspesifikasjoner til analytiske metoder. Ideelt sett bør kvalitetsspesifikasjoner være satt på bakgrunn av hvilke medisinske behov analysen skal dekke. For glukose kan det også være naturlig å se på kvalitetsspesifikasjoner i forhold til om analysen skal brukes til diagnostisering eller til monitorering av diabetes.

Kvalitetskrav basert på biologisk variasjon

En metode som kan benyttes for å sette mål for ønsket analysekvalitet, er å basere kvalitetskravet på biologisk variasjon av analytten [3] og [4]. Opplysninger om biologisk variasjon for de fleste analytter finnes i ulike databanker, f.eks. Westgard [5].

Som optimalt kvalitetsmål for analytisk upresishet er det foreslått at den bør være mindre eller lik halvparten av den intraindividuelle biologiske variasjon, som i Westgard databank er oppgitt til 6,1 %. Dette medfører at upresisheten for glukosemålinger i referanseområdet bør være ≤ 3 %. Som optimalt kvalitetsmål for bias er det foreslått at det systematiske avviket bør være $\leq \frac{1}{4} \sqrt{CV_1^2 + CV_2^2}$, der CV_1 er intraindividuell, og CV_2 interindividuell, biologisk variasjon.

Gitt en $CV_{\text{interindividuell}}$ på 7,8 % blir tillatt systematisk avvik for glukose 2,5 %.

Det stilles ofte krav til en metodes totale analysefeil. Totalfeilen er en funksjon av tillatt upresishet og bias. Det er foreslått at totalfeilen bør være $\leq 1,65 CV_a + \text{bias}$, når metoden har en bias på størrelse med det som maksimalt tillates basert på biologisk variasjon. Ut fra dette, blir totalfeilen for glukose ca. 7,5 %.

Kvalitetskrav basert på biologisk variasjon er *ikke* basert på kliniske kriterier.

Monitorering og diagnostisering

For glukoseapparater som er beregnet til monitorering bør det legges vekt på at metoden viser god presisjon og at den er stabil over tid [6]. For glukoseapparat beregnet til diagnostisering fokuseres det gjerne på tillatt totalfeil [6].

Anbefalinger fra American Diabetes Association (ADA)

I følge anbefalinger fra American Diabetes Association bør upresisheten for nye modeller av glukoseinstrument ikke overstige 5 % [7]. I tråd med kvalitetskravet fra ADA, anbefaler andre artikkelforfattere en upresishet på 5 % eller mindre for glukoseinstrument som er på markedet i dag [8]. I følge ADA bør den totale målefeil (upresishet + bias) for instrumenter til egenmåling og pasientnær analysering av glukose ikke overstige 10 % i området 1,67 – 22,2 mmol/l. Kvalitetskravet fra ADA må ses som et *optimalt* krav for analysekvaliteten på disse glukoseinstrumentene.

Kvalitetskrav i ISO 15197

I utkast til internasjonal standard ISO/DIS 15197 (Requirements for in vitro blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus), gis forslag til krav til analytisk totalfeil [8]. Når denne guiden er ferdig, vil den være en internasjonal protokoll for undersøkelse av apparater beregnet til *egenmåling* av blodsukker. ISO 15197 oppgir følgende kvalitetskrav: 95% av målingene skal avvike mindre enn $\pm 20\%$ ved nivå $> 4,2$ mmol/l og mindre enn $\pm 0,83$ mmol/l ved nivå $\leq 4,2$ mmol/l sammenlignet med referansemetoden. ISO-kravet må ses som et *minimumskrav* for kvalitet på glukoseapparater beregnet til egenmåling, og gjelder bruk hos faglært personale.

Gjennomføring

Innsamling av prøvemateriale

Under standardiserte forsøksbetingelser ble det tatt prøver til glukose av 100 diabetikere fra Hordaland fylke. De fleste diabetikerne var allerede rekruttert gjennom dagspressen og ved forespørsel direkte i posten til medlemmer i lokal avdeling av Norges Diabetesforbund i forbindelse med en annen brukerundersøkelse. Det ble i tillegg nødvendig å rekruttere diabetikere fra medisinsk poliklinikk på Haraldsplass Sykehus og Haukeland Sykehus. Det tilstrebes god spredning av glukose i hele måleområdet (0-22,2 mmol/l).

Gjennomføring under standardiserte forsøksbetingelser

Utprøving under standardiserte forsøksbetingelser ble utført av to bioingeniører ansatt ved NOKLUS. Diabetikerne deltok frivillig i utprøvingen. Diabetikeren ble stukket en gang i fingeren med prøvetakingspennen Accu-Chek Softclix Pro. Første bloddråpe ble tørket vekk. Det blir tatt to kapillærprøver til måling på HemoCue Glukose 201 og to kapillærprøver til referansemetoden fra samme stikk (ulike bloddråper). Tidligere forsøk på NOKLUS viser ingen forskjell i presisjon på duplikate målinger i prøver fra samme stikk eller fra to stikk.

Prøvene ble tatt i følgende rekkefølge:

Prøve til referansemetode, prøve til HemoCue, prøve til referansemetode, prøve til HemoCue.

Prøve nummer to til HemoCue ble ikke gjort klar før første måling på HemoCue var ferdig analysert. Det skulle ikke gå mer enn 40 sekunder fra kyvetten var fylt til målingen startet.

Kapillærprøve til referansemetoden ble tatt i et 20 µl kapillærrør og blandet med hemolyseringsvæske i en prøvekop. Prøvekoppen ble blandet ca. 10 ganger. Hemolysatet ble oppbevart i romtemperatur og analysert på referansemetoden innen 30 timer. Det ble bestemt at hemolysatet skulle stå minimum 1 time før analysering. Holdbarhet på hemolysatet var av leverandør oppgitt til 7 dager i romtemperatur. Nye holdbarhetsforsøk ble satt opp i forbindelse med utprøvingen.

Gjennomføring på to legekantor

Hvert legekantor rekrutterte 40 diabetikere fortløpende etter hvert som diabetikerne kom til legekantoret for å få målt blodsukker. Diabetikeren ble informert om hensikten med at det ble tatt en ekstra kapillærprøve til måling av glukose. Deltakelse var frivillig og samtykke ble gitt muntlig.

Det ble tatt to kapillærprøver til måling på HemoCue Glukose 201. Målingene til HemoCue ble gjort fra ulike bloddråper (to kyvetter) fra samme stikk, evt. fra to forskjellige stikk hvis diabetikeren blødde dårlig. Prøve nummer 2 til HemoCue ble ikke gjort klar før første måling på HemoCue var ferdig analysert. Det skulle ikke gå mer enn 40 sekunder fra kyvetten var fylt til målingen startet. Stikkeredskap som ble benyttet var Accu-Chek Softclix Pro fra Roche (legekantor A) og Haemolance (grønn) fra HaeMedic AB (legekantor B).

I utprøvsperioden skulle HemoCue-instrumentet ikke erstatte legekantorets rutinemetode for måling av glukose. Ved vurdering av diabetikernes blodsukker, benyttet legekantoret glukose-resultatet fra egen rutinemetode. Svar fra legekantorets rutinemetode ble ikke rapportert til SKUP.

Resultater

Intern kvalitetskontroll HemoCue Glukose 201

Under standardiserte forsøksbetingelser ble det analysert intern kvalitetskontroll på HemoCue Glukose 201 på to nivå; lavt og normalt nivå. Målingene ble utført i duplikat hver analysedag. På de to legekantorene ble det hver analysedag utført intern kvalitetskontroll på normalt nivå.

Legekantor A utførte også kvalitetskontroll på lavt nivå.

Kontrollmaterialet, EURO-TROL, forhandles av HemoCue og kan brukes som kontroll til både glukose og hemoglobin. Kontrollen er et bovint hemolysat som inneholder hemolyserte blodlegemer, glukose og konserveringsmiddel. EURO-TROL skal oppbevares i kjøleskap og er holdbar i 1 måned etter kontrollen er tatt i bruk. For hvert av de tre instrumentene ble det kjørt inn egen fasit på kontrollmaterialet. Det ble beregnet grenser på *gjennomsnitt ± 2SD*.

Resultater, intern kvalitetskontroll på HemoCue, er vist i tabell 1.

Rådata, intern kvalitetskontroll på HemoCue, er vist i vedlegg 2.

Tabell 1. Resultater fra internkvalitetskontroll EURO-TROL analysert på HemoCue Glukose 201.

EURO-TROL Hemolysat, oppgitt verdi mmol/l	Analysested	Glukose Gjennomsnittsverdi mmol/l	CV% med 95% konfidensintervall	n
4,1 (2,8 – 5,4)	NOKLUS	4,1	4,7 (3,6 – 6,6)	24
	Legekantor A	4,1	3,4 (2,3 – 6,5)	9
9,4 (7,6 – 11,2)	NOKLUS	9,0	1,7 (1,2 – 2,5)	16
	Legekantor A	9,2	1,8 (1,4 – 2,6)	20
	Legekantor B	9,1	2,1 (1,4 – 3,6)	11

Vurdering

Basert på analysering av kontrollmaterialet er dag-til-dag presisjon ca. 2 % for kontrollen med lett forhøyet glukoseverdi, og mellom 3 og 5 % for den lave kontrollen. Det er ingen forskjell i presisjon under standardiserte betingelser og på de to legekantorene i primærhelsetjenesten.

Alle kontrollresultatene ligger innenfor utregnede grenser.

Presisjon

Utprøving under standardiserte forsøksbetingelser

Innen-serie presisjon er beregnet etter at 97 glukoseprøver er målt i duplikat på HemoCue Glukose 201 (to bloddråper av hver pasient). Tre målinger er tatt ut av beregningen pga. at det bare var utført en måling på HemoCue apparatet. Datamaterialet ble gruppert i tre konsentrasjonsnivå. Beregning av slengere og presisjon er gjort på hvert konsentrasjonsnivå.

Slengere er i følge Burnett [9] definert som $gjennomsnitt_{diff} \pm m \cdot SD_{diff}$, hvor $gjennomsnitt_{diff}$ er gjennomsnittet av differansene mellom duplikatmålingene og SD_{diff} er standardavviket til differansene. Faktoren m er avhengig av testens signifikansnivå (her 5 %) og antall prøver som inngår i beregningen ($m = 3,16$ for $n = 32$ og 33). Det ble ikke påvist slengere i datamaterialet.

Resultater, presisjon under standardiserte forsøksbetingelser, er vist i tabell 2. Rådata, pasientprøver, vedlegg 3.

Tabell 2. Presisjon HemoCue Glukose 201. Resultater fra standardiserte forsøksbetingelser.

Gjennomsnitt Glukose mmol/l	Nivå Glukose mmol/l	CV % innen-serie med 95 % konfidensintervall	n
5,1	2,4 – 6,8	3,0 (2,4 – 4,0)	33
8,2	6,9 – 9,8	2,2 (1,7 – 2,9)	32
14,1	≥ 10,0	1,7 (1,4 – 2,3)	32

Resultatene på presisjon under standardiserte forsøksbetingelser og på to legekantor blir vurdert samlet på neste side.

Utprøving på to legekantor i primærhelsetjenesten

Innen-serie presisjon er beregnet etter at 40 glukoseprøver er målt i duplikat (to bloddråper fra hver pasient) på hvert legekantor. Glukoseresultatene ble gruppert i to konsentrasjonsnivå; $< 7,0$ mmol/l og $\geq 7,0$ mmol/l. Beregning av slengere og presisjon ble gjort på hvert konsentrasjonsnivå. Det ble ikke påvist slengere i datamaterialet fra legekantor A eller fra legekantor B.

Resultater, presisjon på to legekantor, er vist i tabell 3. Rådata, pasientprøver, vedlegg 4 og 5.

Tabell 3. Presisjon HemoCue Glukose 201. Resultater fra legekantor A og B.

Gjennomsnitt Glukose mmol/l	Nivå glukose mmol/l	Legekantor	CV % innen-serie med 95 % konfidensintervall	n
5,2	< 7,0	A	2,4 (1,8 – 3,5)	20
9,7	≥ 7,0	A	2,1 (1,6 – 3,1)	20
4,9	< 7,0	B	5,1 (3,9 – 7,4)	21
10,6	≥ 7,0	B	2,4 (1,8 – 3,5)	19

Vurdering

Presisjonen på HemoCue Glukose 201 er god. Under standardiserte forsøksbetingelser er upresisiteten mellom 2 og 3 %. Presisjonen er best på glukoseresultat over 10,0 mmol/l. Optimale kvalitetskrav for presisjon på glukosemetoder er oppfylt.

På to legekantor er upresisiteten under 3 % for målinger over 7 mmol/l. Ett av legekantorene oppnår tilsvarende god presisjon på lave glukosemålinger. Dette legekantoret er kjent med HemoCue fra egen rutine. Det andre legekantoret har noe høyere variasjon på de lave målingene. Dette legekantoret hadde ikke benyttet HemoCue-instrumentet før de deltok i utprøvingen. På dette legekantoret utførte de 16 lave glukosemålinger til utprøvingen allerede første dagen (ikke helt i følge protokollen). Det er usikkert om dette er forklaring på den noe høyere upresisiteten. Resten av prøvene på legekantoret er spredt over flere uker. Intern kvalitetskontroll var tilfredsstillende i hele perioden.

Kvalitetskrav for glukosemåling i primærhelsetjenesten er oppfylt for begge legekantorene.

Riktighet

Referansemåling

Referansemetoden er en glukosedehydrogenase-metode for måling av glukose i fullblod med applikasjon for COBAS Fara fra Roche. Metoden viser god presisjon. CV på kapillære prøver er mellom 1 og 3 % avhengig av nivå.

Daglig kalibrering ble utført med brukskalibrator fra ABX Diagnostics. I utprøvingen ble bruksstandardene kalibrert opp mot internasjonalt sertifisert referansemateriale; SRM 965 (Glucose in Frozen Human Serum) fra National Institute of Standards & Technology (NIST). NIST standardene er på tre nivå : 5,680 mmol/l, 11,097 mmol/l og 16,355 mmol/l.

Referansemetoden ble kontrollert daglig med kvalitetskontrollmateriale på to nivå fra ABX Diagnostics. Dag-til-dag presisjon beregnet på bakgrunn av kontrollmaterialet var tilfredsstillende i hele analyseperioden.

Resultater, intern kvalitetskontroll på referansemetoden, er vist i tabell 4.

Tabell 4. Resultater fra intern kvalitetskontroll fra ABX Diagnostics analysert på COBAS Fara.

<i>Intern kontroll</i>	<i>Gjennomsnitt</i>	<i>n</i>	<i>CV% dag-til-dag</i>	<i>Fasit*</i>
Human Control N	4,52 mmol/l	34	2,2 % (1,8 – 2,9)	4,54 (3,94 – 5,14)
Human Control P	10,47 mmol/l	36	1,5 % (1,2 – 2,0)	10,60 (9,93 – 11,3)

* Fasit er oppgitt fra leverandør for glukosedehydrogenasemetode med applikasjon for COBAS Mira. Det finnes ikke egne verdier for COBAS Fara.

Referansemetodens riktighet ble dokumentert ved hjelp av kontrollmateriale fra NOKLUS. Dette kontrollmaterialet er fersk frosset serum som fasitbestemmes med en isotopfortynning/ massespektrometri ved et referanselaboratorium i Belgia [10]. To NOKLUS-kontroller er analysert på fem ulike analysedager i utprøvsperioden, med ti analyseringer på hver kontroll hver gang. Begge kontrollene ligger i det normale området, med oppgitt verdi 4,54 mmol/l og 6,54 mmol/l. Referansemetoden ligger ca. 0,1 mmol/l lavere enn oppgitt verdi.

Resultater, NOKLUS-kontroller, er vist i tabell 5.

Tabell 5. Resultater fra NOKLUS-kontroller analysert på COBAS Fara.

Dato	NOKLUS I Fasit 4,54 mmol/l		NOKLUS II Fasit 6,54 mmol/l	
	Glukose mmol/l gjennomssnittsverdi	n	Glukose mmol/l gjennomssnittsverdi	n
18/12	4,58	10	6,29	10
15/1	4,48	10	6,31	10
7/2	4,47	10	6,52	10
27/2	4,40	10	6,35	10
22/3	4,26	10	6,31	10
gjennomsnitt	4,44	50	6,36	50

Korrelasjon under standardiserte forsøksbetingelser

Korrelasjon ble utført med 100 kapillære glukoseprøver analysert på HemoCue Glukose 201 og på referansemetoden. Korrelasjonen er fremstilt i et spredningsdiagram ($n = 97$) og et differanseplott ($n = 100$). Det er utført enkel lineær regresjon der punkt med residual utenfor $0 \pm m \cdot SD_{\text{residual}}$ defineres som slengere. Faktoren m er avhengig av testens signifikansnivå (her 5 %) og antall prøver som inngår i regresjonen (Burnetts tabell; $m = 3,47$ for $n = 100$). Det er ikke påvist slengere i datamaterialet.

Spredningsdiagram

I spredningsdiagrammet er gjennomsnittet av duplikate målinger benyttet både på x-aksen (resultater fra referansemetoden) og y-aksen (resultater fra HemoCue Glukose 201). Dette gir mindre usikkerhet i regresjonsparametrene og et bedre anslag av utprøvingens riktighet. Tre målinger er tatt ut av beregningen pga. at det bare var utført en måling på HemoCue.

Differanseplott

I differanseplottet representerer x-aksen gjennomsnittet av referansemålingene og y-aksen viser differansen mellom første måling på HemoCue og gjennomsnittet av referansemålingene. Differanseplottet avspeiler dermed HemoCue-resultatenes totale målefeil; både tilfeldige og systematiske avvik.

I differanseplottet er det tegnet inn grenser på $\pm 20\%$ fra ISO og $\pm 10\%$ fra ADA.

I tillegg til de 100 pasientprøvene hadde to pasientprøver glukosekonsentrasjon $> 22,2$ mmol/l på COBAS Fara. Disse målingene viste korrekt melding "HHH" på HemoCue Glukose 201.

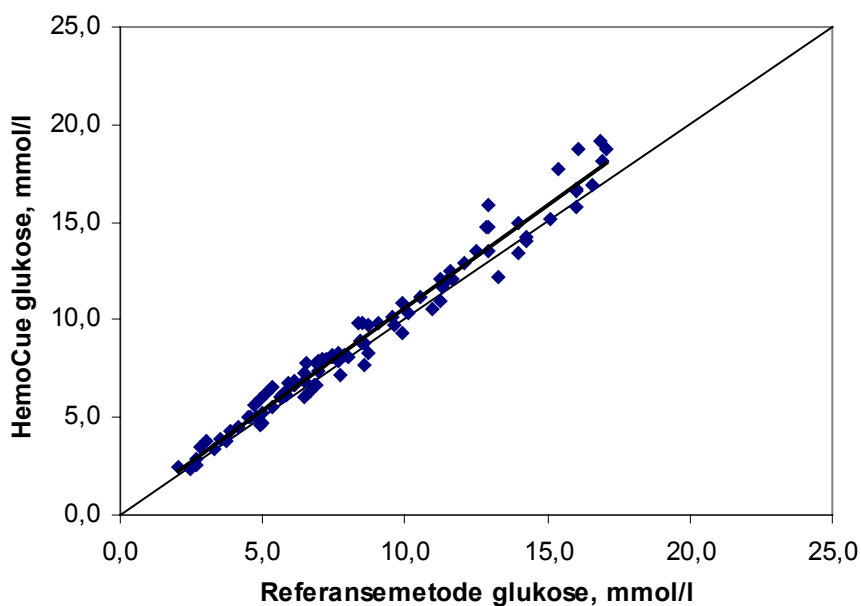
Resultater, korrelasjon under standardiserte forsøksbetingelser

Korrelasjon er vist i spredningsdiagram, figur 1, og i et differanseplott, figur 2.

Resultater fra lineær regresjon er samlet i tabell 6.

Avvik mellom metodene er vist i tabell 7.

Korrelasjon og beregning av avvik oppsummeres og vurderes samlet på side 21.



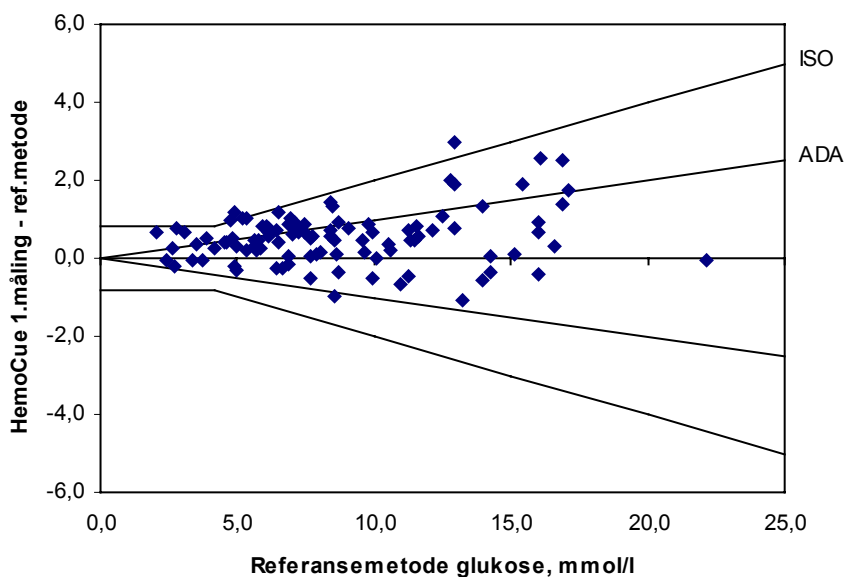
Figur 1. Spredningsdiagram med trendlinje og ideel linje, n = 97. Duplikatmålinger både på x- og y-akse.

Tabell 6. Lineær regresjon.

Parameter	Beregning
Regresjonslikning	$y = 1,05x + 0,13$
Determinasjonskoeffisient, r^2	0,97
Antall observasjoner	97
Antall slengere	0
Standardfeil, SE for residualene	0,68
Usikkerhet ved beregnet vinkelkoeffisient, SEa	0,017
95 % konfidensintervall for vinkelkoeffisient a	1,01 - 1,08
Konklusjon vinkelkoeffisient a	Signifikant $\neq 1$ på 5 % nivå
Usikkerhet ved beregnet intercept, SEb	0,164
95 % konfidensintervall for intercept b	-0,20 - +0,45
Konklusjon intercept b	Ikke signifikant $\neq 0$

Tabell 7. Glukose. Avvik (bias) mellom metodene.

Nivå Glukose mmol/l (range)	Gjennomsnittsdifferanse mmol/l		SD for differansene	n
	HemoCue – referansemetode (95 % konfidensintervall)			
5,2 (2,4 – 6,8)	0,35 (0,20 – 0,50)		0,42	35
8,3 (6,9 – 9,9)	0,49 (0,28 – 0,70)		0,56	30
14,1 (10,0 – 19,2)	0,77 (0,43 – 1,12)		0,96	32



Figur 2. Differanseplott med resultater fra duplikatmålinger på referansemetoden på x-aksen, og forskjellen mellom første måling på HemoCue og duplikatmåling på referansemetoden på y-aksen. ISO-grenser og grenser på ± 10 % fra ADA er tegnet inn. n = 100.

Vurdering

Det er god lineær sammenheng mellom HemoCue Glukose 201 og referansemetoden i hele måleområdet, med en determinasjonskoeffisient (r^2) på 0,97.

Regresjonslinjen avviker ikke mye fra den ideelle linje $y = x$. Regresjonslinjens skjæringspunkt med y-aksen er ikke signifikant forskjellig fra null. Vinkelkoeffisienten på 1,05 er derimot signifikant forskjellig fra en (på 5 % nivå). Med god presisjon påvises selv små forskjeller som signifikante.

HemoCue Glukose 201 gir høyere verdier enn referansemetoden. Forskjellen mellom metodene er i gjennomsnitt mellom 0,4 og 0,8 mmol/l, med størst avvik i høyt konsentrasjonsområde. Avviket er signifikant på alle tre nivå av glukose.

Referansemetoden ligger 0,1 mmol/l lavere enn oppgitt verdi på to NOKLUS-kontroller i området mellom 4 og 7 mmol/l. En eventuell justering av referansemålingene i forhold til dette ville ikke endret konklusjonen om signifikant avvik.

Differanseplottet gir et bilde av den totale målefeil. Det fremgår at forskjellen mellom de to metodene er systematisk, og at avviket øker med økende konsentrasjon av glukose.

Kvalitetskravet som er foreslått i ISO Guide 15197 er oppfylt. Det optimale kvalitetskravet fra ADA med en totalfeil under 10 % er ikke oppfylt.

Evaluering av brukervennlighet

Det var ingen feil med instrumentene i utprøvsperioden.

På legekantor B oppstod det et problem hvor målekyvetten noen ganger kom ut av posisjon når sleden ble lukket. Sleden satt seg da fast og var vanskelig å få åpnet igjen. Kan dette problemet skyldes at målekyvettene til HemoCue glukose 201 ikke har ”vinger” ?

Brukerevaluering er utført i etterkant av utprøvingen i følge spørreskjema i utprøvsboken. De viktigste kommentarene er oppsummert her:

Utprøving under standardiserte forsøksbetingelser

Positive kommentarer

- Instrumentet har en hendig størrelse som gjør det enkelt å frakte med seg
- Instrumentet er enkelt å betjene
- Ingen kalibrering og minimalt med vedlikehold
- Det er lett å arbeide hygienisk med instrumentet
- Ingen støy
- Måleområdet er lineært ned til 0 mmol/l

Negative kommentarer

- Instrumentet har ingen lagringskapasitet, kun siste resultat kan hentes frem
- Kjøleskapslagring av kyvettene
- Forholdsvis lang analysetid ved høye konsentrasjoner av glukose
- Måleområdet er ikke lineært lenger enn til 22,2 mmol/l

Utprøving utført på legekantor

Første inntrykk: Lite og hendig apparat som virker enkelt å betjene. Egner seg godt til måling av glukose i primærhelsetjenesten.

Positive kommentarer

- God opplæring fra leverandør
- Bra og oversiktlig brukermanual
- Minimalt med vedlikehold
- Ingen kontrollkyvette, apparatet utfører en automatisk selftest
- Enkelt å frakte med seg pga. av størrelsen
- Kort analysetid gjør at pasienten kan få svaret umiddelbart

Ingen negative kommentarer

Referanser

1. Utpøving av analyseinstrumenter. En veiledning spesielt beregnet for utpøving av instrumenter for primærhelsetjenesten. Nina Gade Christensen, Grete Monsen, Sverre Sandberg. Alma Mater Forlag 1997, ISBN 82-419-0230-1.
2. "Accurate and precise isotop dilution mass spectrometry method for determining glucose in whole blood"; Hannestad Ulf, Lundeblad Arne. *Clinical Chemistry* 1997; 43:5, 794-800
3. "Quality goals in external quality assessment are best based on biology"; Fraser, Hyltoft Petersen. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53 suppl. 212 Chapter I.
4. "Proposed Quality Specifications for the Imprecision and Inaccuracy of Analytical Systems for Clinical Chemistry"; Fraser, Hyltoft Petersen, Ricos, Haeckel. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; vol 30. No 5.
5. Biological Variability Data Bank, Westgard Quality Corporation 1998 (<http://www.westgard.com/intra-inter.htm>)
6. "Desirable Routine Analytical Goals for Quantities Assayed in Serum"; Stöckl, Baadenhuijsen, Fraser, Libeer, Hyltoft Petersen, Ricòs. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33 (No 3)
7. American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1996; 19 (suppl 1): 62 – 6.
8. "Patient-derived Quality Specifications for Instruments Used in Self-Monitoring of Blood Glukose"; Skeie, Thue, Sandberg. *Clinical Chemistry* 2001; 47:1, 67-73
9. "Accurate Estimation of Standard Deviations for Quantitative Methodes Used in Clinical Chemistry."; Robert W. Burnett. *Clin. Chem.* 1975; 21/13, 1935-1938
10. "Determination of reference method values by isotope dilution-gas chromatography/mass spectrometry: a five years' experience of two European Reference Laboratories"; Thienpont LM, Van Nieuwenhove B, Stöckl D, Reinhauer H, De Leenheer AP. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 853 – 60.

Vedlegg

- Vedlegg 1. Følgerev*
- Vedlegg 2. Intern kvalitetskontroll, HemoCue Glukose 201*
- Vedlegg 3. Rådata, pasientprøver fra standardiserte forsøksbetingelser*
- Vedlegg 4. Rådata, pasientprøver fra legekantor A*
- Vedlegg 5. Rådata, pasientprøver fra legekantor B*
- Vedlegg 6. Kommentarer fra HemoCue*