

# Preevaluering av GlucoSure fra HaeMedic AB

Rapport SKUP/2001/15\* (\* Utprøvingen er ikke en fullstendig SKUP-utprøving)

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING .....	2
PLANERING .....	4
MATERIAL OCH METOD .....	5
Provtagning;	
Kapillärprov.....	5
Artärprov .....	5
Glukosmätning;	
GlucoSure .....	5
Referensmetod .....	6
Undersökning av EVF-påverkan.....	7
Undersökning av variation mellom batcher av teststickor .....	8
Undersökning av variation mellom måtare. ....	8
RESULTAT OCH DISKUSSION.....	9
Precision .....	9
Metodjämførelse;	
Korrelasjon .....	11
Avvikelse .....	12
Undersökning av EVF-påverkan .....	14
Undersökning av variation mellom batcher av teststickor og variation mellom måtare. ....	18
PRAKTISKA SYNPKUNKTER .....	21

## SAMMANFATTNING

GlucoSure är en glukosmätare avsedd att användas både av diabetespatienter vid egenmätning och av vårdpersonal vid mätning på patienter. Vid denna preevalueringsstudie har utbildad och erfaren laboratoriepersonal utfört mätningar på vuxna diabetespatienter. Generalagenten och SKUP planerar att komplettera denna preevalueringsstudie med en tilläggsundersökning i vilken vårdpersonal utför mätningarna.

GlucoSure tillverkas av Apex Biotechnology Corp, Taiwan.  
Skandinavisk generalagent är  
HaeMedic AB  
Box 116 ( / Företagargatan 18)  
S-226 21 Munka Ljungby, Sverige  
Telefon: Int +46 (0)431 43 20 30 Fax: Int+46 (0)431 43 00 30

Mätprincipen är baserad på biosensorteknologi. Vid mätning förs en ny teststicka in i mätaren och i den del av teststickan som sticker ut från mätaren suges ca 3 µL blod upp från patientens finger till ett reagensfält. Mätaren visar resultatet 30 sekunder efter att provet sugits in. Mätområde: 1,1 - ~33,3 mmol/L.

Som referensmetod för denna undersökning har rutinmetoden för B-Glukos vid Kemilaboratoriet vid NÄL (Norra Älvsborgs Länssjukhus) i Trollhättan använts. Det är en glukosdehydrogenasmetod för hemolyserat helblod. Metoden är ackrediterad.

## **Resultat**

### Precision

Inomserieinprecisionen har beräknats på mätvärden från dubbelprov tagna som kapillärprov på 101 vuxna patienter. Erhållet CV < 4 % inom undersökt mätintervall, 3,1 - 20,8 mmol/L, är tillfredsställande.

Mellandagsinprecisionen har beräknats på mätvärden från fabrikantens vattenbaserade kontrollösningslösningar. Erhållna CV ligger mellan 5 och 12 %. Vår bedömning är att dessa resultat inte avspeglar den verkliga mellandagsinprecisionen, utan snarare att de använda kontrollösningslösningarna inte är ändamålsenliga.

### Riktighet och korrelation

Tillverkaren uppger att GlucoSure är kalibrerad mot en glukosmetod för helblod. Vi har funnit att mätvärdena med GlucoSure ligger systematiskt något högre än med den här använda referensmetoden.

Avvikelsen är inte beroende av glukoskoncentrationen. Medelnivån för samtliga 101 provresultat är för referensmetoden 9,21 mmol/L och för GlucoSure är 9,68 mmol/L. Alltså är Glucosure-resultaten i genomsnitt 0,47 mmol/L högre än referensmetodens resultat.

Regressionen mellan GlucoSure (y) och referensmetoden (x) anges av ekvationen:

$$y = 1,001 x + 0,46$$

Det linjära sambandet mellan GlucoSure-resultaten och referensmetoden är bra ( $r^2 = 0,97$ ).

Riktningkoefficienten, 1,001, för regressionslinjen är inte signifikant skild från 1.

Däremot är interceptet, +0,46, signifikant skild från 0.

Det Amerikanska Diabetesförbundet rekommenderade 1986 och 1993, att målet vid utvecklande av nya instrument för diabetespatienternas egenmätningar skall vara, att det totala felet i inte

överstiger 10 %. I 27 av 101 mätningar med GlucoSure fick vi en avvikelse från referensmetoden på mer än 10 %.

Enligt ISO/DIS 15197 skall 95 % av mätvärdena avvika  $\leq 1,1$  mmol/L för mätningar  $\leq 5,5$  mmol/L och  $\leq 20$  % för mätningar över 5,5 mmol/L. Endast 3 av 101 resultat från GlucoSure faller utanför dessa gränser.

#### Påverkan av EVF

Tillverkaren uppger att GlucoSure kan mäta korrekt på prover med B-EVF mellan 20 och 60 %. Vi har undersökt effekten av varierande B-EVF mellan 17 och 55 %. Våra resultat talar för att glukosresultaten påverkas av EVF framförallt vid höga glukoskoncentrationer.

På nivån 10,0 mmol/L medför det att, när EVF höjs från 42 % till 52 %, så sjunker glukosresultatet med GlucoSure i genomsnitt 0,9 mmol/L mer än med referensmetoden. Påverkan av EVF, liknande den som beskrivits här, har beskrivits också för andra liknande glukosmätare. Vår bedömning är att den påvisade effekten av EVF, inom det glukoskoncentrationsintervall som undersökts, inte har någon praktisk medicinsk betydelse.

#### Variation mellan batcher av teststickor

Tillverkaren har kontrollerat mellanbatchvariationen och anger CV till  $< 6$  % vid glukoskoncentrationer högre än 1,7 mmol/L.

Enligt våra begränsade undersökningar då vi mätt med tre batcher på tre glukosnivåer, 3,1, 7,1 och 16,5 mmol/L, så är "CV mellan batch"  $< 4$  % på samtliga nivåer. Vi bedömer detta som acceptabel variation.

#### Variation mellan mätare

Tillverkaren har kontrollerat variationen mellan mätare och anger CV till  $< 3$  % vid glukoskoncentrationer högre än 1,7 mmol/L.

Enligt våra begränsade undersökningar då vi mätt med tre mätare på tre glukosnivåer, 3,0, 6,1 och 16,4 mmol/L, så är "CV mellan mätare" 3,8, 0,3 och 1,7 % på nivåerna låg, mellan respektive hög. Vi bedömer detta som acceptabel variation.

#### Praktiska synpunkter

Laboratoriepersonalen sammanfattar sitt omdöme om GlucoSure med att den är enkel och snabb att arbeta med.

#### Slutsats

GlucoSure är en glukosmätare med tillfredsställande precision, CV  $< 4$  %, medan avvikelsen i genomsnitt är +0,47 mmol/L jämfört med referensmetoden. Onormala EVF-värden har en viss påverkan på resultaten. Vi har gjort en begränsad undersökning av variation mellan tre batcher av teststickor och mellan tre mätare. Den uppmätta variationen är acceptabel. GlucoSure är enkel och snabb att arbeta med.

## PLANERING

På uppdrag från HaeMedic AB har SKUP genomfört en preevaluering av GlucoSure glukosmätare. HaeMedic AB, som är skandinavisk generalagent, hade vid beställningen av preevalueringen ännu inte marknadsfört GlucoSure i Skandinavien. Enligt leverantören är GlucoSure avsedd att användas både av diabetespatienter vid egenmätning och av vårdpersonal vid mätning på patienter. Vid denna preevaluering har utbildad och erfaren laboratoriepersonal utfört mätningar på vuxna diabetespatienter. Generalagenten och SKUP planerar att komplettera denna preevaluering med en tilläggsundersökning i vilken vårdpersonal utför mätningarna.

Preevalueringen följer riktlinjerna i *Utprövning av analyseinstrumenter*, Alma Mater Forlag, 1997. Under planeringen diskuterade vilka tilläggsundersökningar utöver SKUP-mallen som kan skapa förtroende för en ny glukosmätare. Vi kom då överens om att en undersökning av EVF-påverkan, av variation mellan batcher av teststickor och av variation mellan mätare skulle utföras. (EVF betyder "Erythrocyt VolymFraktion". Kallas även "hematokrit"). I en fullständig utprövning ska förutom det som är utfört i denna preevaluering även utprövning på två primärvårdslaboratorier ingå.

Preevalueringen omfattar således följande delar;

- Inomserieprecision
- Mellandagsprecision
- Korrelation mot referensmetod
- Tilläggsundersökning av EVF-påverkan
- Tilläggsundersökning av variation mellan batcher av teststickor
- Tilläggsundersökning av variation mellan mätare

Efter förfrågan från SKUP Sverige utsågs Kemilaboratoriet vid NÄL (Norra Älvsborgs Läns-sjukhus) i Trollhättan att genomföra preevalueringen. Avtal om genomförandet tecknades mellan SKUP Sverige, EQUALIS AB och HaeMedic AB respektive Kemilaboratoriet NÄL.

Det praktiska arbetet genomfördes på Kemilaboratoriet vid NÄL och på Laboratoriet vid Dalslands sjukhus i Bäckeфорs. Båda laboratorierna ingår i Enheten för laboratoriemedicin inom NU-sjukvården (NU är en förkortning av Norra Älvsborgs Länssjukhus och Uddevalla sjukhus).

Vid ett möte den 4 januari 2000 på Laboratoriet i Bäckeфорs diskuterades den praktiska upp-läggnings av preevalueringen. I mötet deltog:

Lars Ingvarsson, VD HaeMedic AB

Arne Mårtensson, koordinator SKUP Sverige, EQUALIS AB

Eivor Hellström, instruktör, Kemilaboratoriet, NÄL

Eva Ungerberg-Andersson, sektionsledare, Laboratoriet, Dalslands sjukhus

Lena Evaldsson, biomedicinsk analytiker, Laboratoriet, Dalslands sjukhus

Pernilla Jörgensen, biomedicinsk analytiker, Laboratoriet, Dalslands sjukhus

Eivor Hellström har instruerat på Laboratoriet i Bäckeфорs och själv utfört undersökningarna av EVF-påverkan, mellan-batch- och mellan-mätare-variation på Kemilaboratoriet, NÄL.

Provtagning och analys med GlucoSure på patienter gjordes på Laboratoriet i Bäckeфорs och analys med referensmetoden gjordes på NÄL.

Denna rapport har skrivits av Eivor Hellström och Arne Mårtensson. Värdefulla synpunkter har lämnats från överläkare Lennart Nilsson, Kemilaboratoriet, NÄL och EQUALIS VD Gunnar Nordin.

## MATERIAL OCH METOD

### Provtagning

#### **Kapillärprov**

För undersökning av precision och jämförelse med referensmetod togs kapillärprov på 101 vuxna patienter. Dessa patienter hade remitterats till Laboratoriet vid Dalslands sjukhus för mätning av B–Glukos under perioden 2000 03 13 – 04 19. Rutinmässigt utförs glukosmätningar där med HemoCue-metoden. Patienterna informerades muntligt om studien och tillfrågades om samtycke till att fler blodprov fick tas och bekräftade sitt medgivande genom att underteckna en skriftlig information.

Efter kapillärpunktion torkades den första bloddroppen bort och prov till de olika glukosmätningarna togs i följande ordning:

1. Rutinmetod
2. GlucoSure
3. Referensmetod
4. GlucoSure
5. Referensmetod

Alla proven på en patient togs från en och samma kapillärpunktion. Efter det att ett prov tagits, torkades kvarvarande blod bort, innan nytt prov togs. Provtagningen utfördes av de biomedicinska analytikerna Eva Ungerberg-Andersson, Lena Evaldsson och Pernilla Jörgensen.

#### **Artärprov**

För undersökning av hur GlucoSure påverkas av varierande EVF samt undersökning av variation mellan batcher och mätare användes artärprover från patienter på intensivvårdsavdelningen på NÄL. Proven togs i blodgassprutor med natriumheparin som antikoagulantium.

### Glukosmätning

#### **GlucoSure**

GlucoSure glukosmätare tillverkas av Apex Biotechnology Corporation, Taiwan.

Nedan redovisas ett utdrag ur tillverkarens specifikationer.

Batteri:	1 st 3V Litiumbatteri
Teststickor:	Sensorex-G GlucoSure Test strips (2 x 25st teststickor/förpackning)
Provmaterial:	Ca 3 µL kapillärblod
Analystid:	30 sekunder
Mätområde:	1,1 - ~33,3 mmol/L
Temperatur vid mätning:	18 - 38°C
Relativ luftfuktighet:	< 95%
Minneskapacitet:	10 senaste värdena
Hematokritområde:	20 - 60 %

Glucosures mätsystem är baserad på biosensorteknik. I teststickan oxideras glukos med hjälp av enzymet glukosoxidas. Denna reaktion är kopplad till ett antal andra redoxreaktioner varvid elektroner slutligen avlämnas till elektrodytan på teststickan i proportion till glukoskoncentrationen i provet. Genererad ström mäts i GlucoSure-mätaren.

GlucoSure är kalibrerad med en helblodsmetod, YSI = Yellow Springs Instrument Co, som referens. Mätvärdena från GlucoSure är alltså Blod–Glukos-värden och inte Plasma–Glukos-

värden. Innan ny förpackning av teststickor tas i bruk skall ett nytt kodkort sättas in i mätaren för att kalibrera den.

För kontroll av mätarens funktion finns en kontrollteststicka. För att kontrollera hela systemet, både mätare och teststickor, kan leverantören tillhandahålla kontrollösningar med låg respektive hög glukosnivå. Kontrollteststicka och kontrollösningar på två nivåer mäts varje dag som mätaren var i bruk under preevalueringen.

Glukosmätningarna har utförts enligt leverantörens anvisning. Vid mätning sugs blod från patientens finger upp till reagensfältet på teststickan. När reagensfältet fyllts hörs en pipsignal. Efter 30 sekunder ses glukoskoncentrationen i mätarens avläsningsfönster.

Mätningar för beräkning av inomserieinprecision och korrelation mot referensmetod har utförts med teststickor med lotnummer AD8008 och mätare med serienummer S/N 8803007180.

### Referensmetod

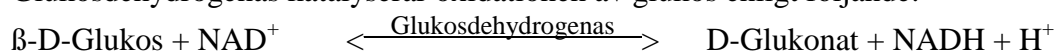
Som referensmetod har rutinmetoden för B–Glukos vid Kemilaboratoriet NÄL använts. Metoden är ackrediterad. Det är en glukosdehydrogenasmetod för hemolyserat helblod.

25 µL blod blandas med 500 µL hemolyseringslösning ("Solution of hemolysis, Glucose, Merck System", från Merck, katalognummer 13888).

Reagenset kommer från Merck: *Granutest*<sup>®</sup>250 (katalognummer 1.12.194).

Metoden är applicerad på Hitachi 917 och utförs vid 37°C.

Glukosdehydrogenas katalyserar oxidationen av glukos enligt följande:



Tillsats av mutarotas accelererar reaktionen som följs fotometriskt vid 340 nm.

Hemolysatproverna, som togs på Dalslands sjukhus, förvarades i kylskåp i avvaktan på transport till Kemilaboratoriet NÄL. Alla prover analyserades inom 52 timmar efter provtagning. Enligt tillverkarens uppgifter är glukoskoncentrationen oförändrad i hemolysatproverna i två veckor efter provtagning om proverna förvaras i kylskåp och i en vecka om de förvaras i rumstemperatur.

Metoden kalibreras med "Glucose standard solution 5,55 mmol/L" från Merck, katalog-nummer 1.09284 (batch nr 25039). Enligt Certificate of Analysis har batch 25039 godkänts vid fabrikantens kontrolltester. Brukskalibrator bereds genom att späda standardlösningen med hemolyseringslösning, spädning 1:10,5. Blodprover späds med hemolyseringslösningen 1:21. Brukskalibratorm åsätts därför värdet 11,1 mmol/L.

Kemilaboratoriet deltar i extern kvalitetskontroll från Labquality, Helsingfors. Provmaterialet är humant flytande serum. Laboratoriets resultat från externkontrollen med B–Glukos-metoden redovisas i Tabell 1 nedan. Resultaten härrör från ett enda prov per månad. För att få något mer tillförlitliga medelvärden redovisas dessutom en åttamånadersperiod före och under utprovningen. Med "metodgruppens medelvärde" avses medelvärde för samtliga laboratorier som använder fotometriska glukosmetoder (tex glukosoxidas-, hexokinas- eller glukosdehydrogenas-metoder). Med "erhållet värde" avses det mätvärde som erhållits på Kemilaboratoriet, NÄL.

Tabell 1. Resultat från extern kontroll med referensmetoden

Period	Metodgruppens medelvärde (mmol/L)	Erhållet värde (mmol/L)	Avvikelse %
Februari -00	2,00	1,9	-5,0
Mars -00	6,57	6,4	-2,6
April -00	12,83	12,2	-4,9
Sept -99 tom april -00	7,36	7,20	-2,3

Under hela ovan redovisade period har laboratoriet inte gjort några förändringar av metoden. Inga batchbyten av kalibrator eller reagens, inte heller någon omkalibrering är gjord.

Referensmetoden ger något lägre värden än jämförelsegruppen vilket inte är överraskande. Från andra undersökningar är det känt att glukosdehydrogenasmetoden ger något lägre värden än övriga fotometriska glukosmetoder (referens: Bucher D, Daae LNW, Falk O, Hyvärinen A. Selection of a reference method II for serum-glucose determination - a Nordkem project. Scand J Clin Lab Invest 1986; 46 Suppl 185: 188).

Som internkontroll för glukosmetoden används Level 2 och 3 av "Unassayed Multiqua", frystorkat kontrollserum från BioRad. Kontrollerna analyserades tillsammans med varje provserie. Under preevalueringsperioden erhöles medelvärdet 1,75 mmol/L och CV 4,6 % på 318 analyserade kontroller respektive medelvärdet 12,10 mmol/L och CV 3,3 % på 313 analyserade kontroller.

### **Undersökning av EVF-påverkan**

Mätvärden från mätare som liknar GlucoSure har visat sig påverkas av B-EVF-värdet för provet. (B-EVF = "Blod-Erythrocyter, volymfraktion" även kallat "hematokrit"). Därför beslöts att undersöka EVF-påverkan även på GlucoSure.

Artärprover togs från fyra olika patienter för mätning av B-EVF och B-Glukos. Under rubriken Resultat diskuteras valet av artärprov istället för kapillärblod. EVF-mätningen gjordes med Kemilaboratoriets ackrediterade metod på hematologi-instrumentet H\*2™ från Technicon.

För att variera glukoskoncentrationen i proven sattes 50 µL glukoslösning (200 mmol/L) till ett av proven. För att åstadkomma varierande EVF (låg, mellan, hög) delades varje artärprov upp i tre rör. Ett av rören centrifugerades och en liten volym plasma överfördes till ett av de två andra rören. På så sätt erhöles ett prov med hög EVF, från vilket plasma hade avpipetterats och ett prov med låg EVF till vilket plasma hade tillsatts. Provet i det rör som inte förändrats fick EVF-värde på mellannivå.

På samtliga rör mättes B-EVF som enkelprov och B-Glukos som trippelprov både med GlucoSure och med referensmetoden. Beredningen av hemolysat för referensmetoden gjordes först och därefter mätningarna på GlucoSure, allt inom tio minuter. Mätningarna med GlucoSure gjordes med teststickor med lotnummer AD8008 och mätare med serienummer S/N 88033007176.

### **Undersökning av variation mellan batcher av teststickor**

Artärprov togs från en patient för mätning av variation mellan batcher av teststickor.

Blodet delades upp i tre rör (500 µL/rör). Tre olika glukoskoncentrationer preparerades:

Låg            Provet värmdes till ca 30°C och vaggades på blodprovsvagga för att glukoskoncentrationen skulle sjunka och kylades sedan till rumstemperatur före analys.

Mellan        Ingen förbehandling.

Hög            25 µL glukoslösning (200 mmol/L) tillsattes och blandades väl med blodet.

Tre batcher, AD8008, AD8009 och AD8010, av teststickor utprovades.

Med teststickor från varje batch utfördes tio mätningar på varje glukosnivå. För att ge samma förutsättningar för mätningarna med de olika batcherna gjordes mätningarna på varje nivå i följande ordning; batch 1, batch 2, batch 3, batch 3, batch 2, batch 1, batch 1 osv. Tidsåtgång från start till avslutning av mätningar på en glukosnivå var maximalt 40 minuter och enligt en bedömning av råvärdena har glukoskoncentrationen inte ändrat sig under den tiden.

För samtliga mätningar användes mätaren med serienummer S/N 8803007176.

### **Undersökning av variation mellan mätare**

Val av provmaterial och förberedelser gjordes på samma sätt som vid försöket med undersökning av batchvariation.

Tre mätare, S/N 8803007176, S/N 8803007178 och S/N 8803006816, utprovades.

Med varje mätare utfördes tio mätningar på varje glukosnivå. Vid detta försök alternerades mellan de tre mätarna och mätningarna gjordes i följande ordning; mätare 1, mätare 2, mätare 3, mätare 3, mätare 2, mätare 1, mätare 1 osv. Tidsåtgång från start till avslutning av mätningar på en glukosnivå var maximalt 45 minuter och enligt en bedömning av råvärdena har glukoskoncentrationen inte ändrat sig under den tiden.

För samtliga mätningar användes teststickor med lotnr AD8008.



## RESULTAT OCH DISKUSSION

### Precision

Inomserieinprecisionen för GlucoSure (tabell 2) har beräknats på mätvärden av dubbelprov tagna som kapillärprov på 101 vuxna patienter. Före beräkningen delades värdena upp i tre grupper efter glukosnivå. Rådata se bilaga 1.

Tabell 2. Inomserieinprecision

<b>Nivå-grupp</b>	<b>Intervall B-Glukos (mmol/L)</b>	<b>Medelvärde B-Glukos (mmol/L)</b>	<b>n</b>	<b>SD</b>	<b>CV (%) (95 % konfidensintervall)</b>
1	3,1 – 6,9	5,2	36	0,20	3,9 (3,1 - 5,0)
2	7,0 – 11,9	9,4	35	0,28	2,9 (2,4 - 3,9)
3	12,0 – 20,8	15,3	30	0,42	2,8 (2,2 - 3,7)

Mellandagsinprecisionen (tabell 3) har beräknats från mätvärden på kontrolllösningar för GlucoSure. Kontrolllösningar på två nivåer har analyserats dagligen under preevalueringen. Rådata se bilaga 2.

Tabell 3. Mellandagsinprecision med kontrolllösningar

<b><u>Kontroll-lösning lot nr</u></b>	<b>Åsatt intervall (mmol/L)</b>	<b>Erhållet intervall (mmol/L)</b>	<b>Erhållet medelvärde (mmol/L)</b>	<b>n</b>	<b>SD</b>	<b>CV % (95 % konfidensintervall)</b>
<u>Level 1</u>						
880713	2,4 - 3,7	2,3 - 3,2	2,60	18	0,24	9,0 (6,9 - 13,8)
880820	1,8 - 3,4	1,8 - 2,8	2,16	14	0,27	12,4 (9,1 - 20,1)
<u>Level 2</u>						
880713	8,7 - 13,1	8,8 - 11,0	9,71	18	0,70	7,2 (5,4 - 10,8)
880820	7,6 - 13,0	9,3 - 11,1	9,88	14	0,46	4,7 (3,4 - 7,5)

## Värdering

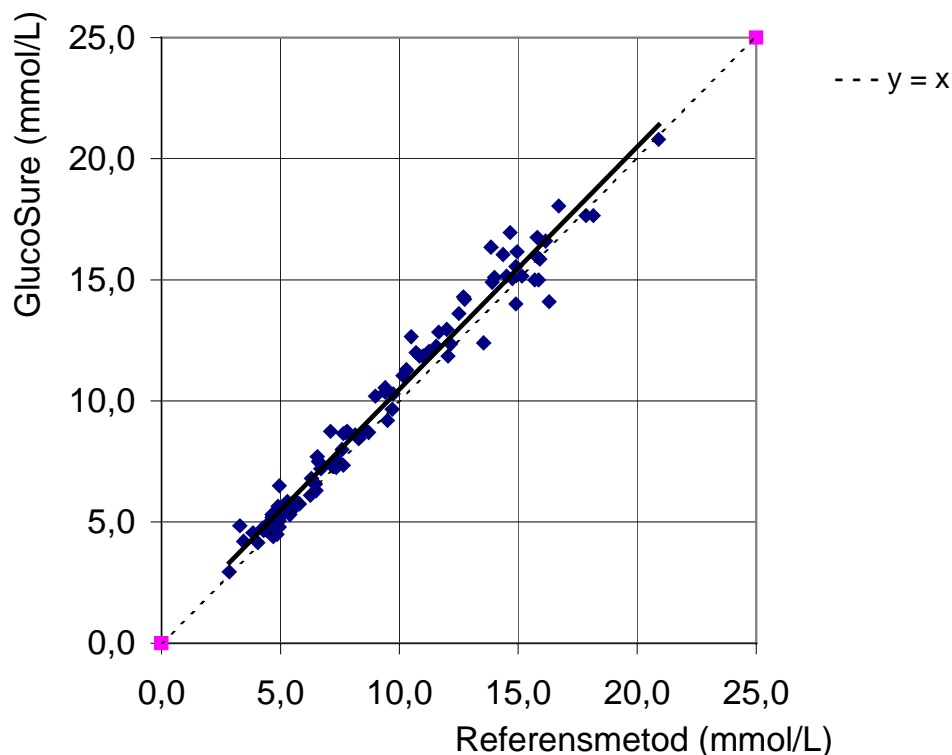
Inomserieprecisionen är tillfredsställande, med CV < 4 % inom undersökt mätintervall, 3,1 - 20,8 mmol/L.

Mellandagsinprecisionen har beräknats på mätningar av fabrikantens vattenbaserade kontrollösningar och erhållna mätvärden ligger lågt i förhållande till åsatta värden. Kontrollösningarna ger jämfört med blod en betydligt högre inprecision med CV mellan 5 och 12 %. Vår bedömning är att dessa värden inte avspeglar den verkliga mellandagsinprecisionen, utan snarare att kontrollösningarna inte är ändamålsenliga. Vi grundar den bedömningen bl a på korrelationsstudien som redovisas nedan. Vi borde inte ha funnit så bra korrelation med referensmetoden, determinationskoefficient  $r^2 = 0,97$ , om mellandagsinprecisionen på patientprover varit så hög. Dåliga kontrollösningar är en sannolik förklaring till de höga CV-värdena. Noteras ska också, att glukoskoncentrationen i Level 1 är betydligt lägre än i patientproverna ingående i undersökningen av inomserieprecisionen. Detta bidrar till de högre CV-värdena.

## Metodjämförelse

### **Korrelation**

Korrelation har beräknats för analyser på kapillärblod från 101 vuxna patienter. Medelvärdet av dubbelprover med GlucoSure har jämförts med medelvärdet av dubbelprover med referensmetoden. Före beräkningen av den linjära regressionen prövades om något mätvärde hade residual större än  $\pm 3,47$  SD, vilket definierar en outlier som kan uteslutas. Ingen outlier påvisades.



Figur 1. xy-diagram.  
Jämförelse GlucoSure - Referensmetod, 101 patientprov.

Tabell 4. Beräkning av linjär regression.

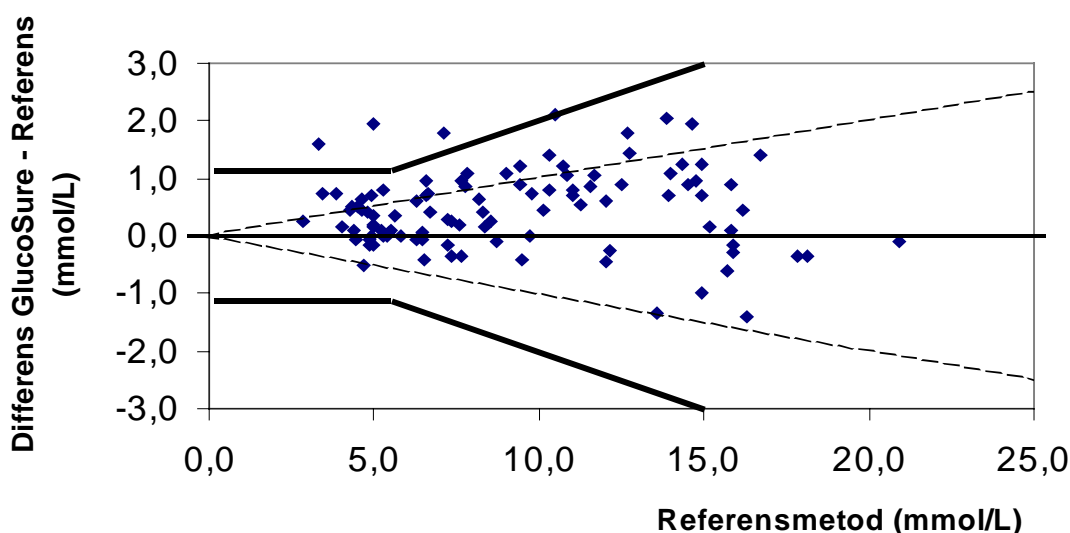
Parameter	Beräkning
Ekvation	$y = 1,001 x + 0,46$
Determinationskoefficient, $r^2$	0,97
Standardfel, SE för residualerna	0,72
Osäkerhet vid beräkning av riktningskoefficient, SEa	0,017
Osäkerhet vid beräknat intercept, SEb	0,17
Riktningskoefficienten 1,001 är	inte signifikant skild från 1
Interceptet +0,46 är	signifikant skilt från 0, $p = 0,008$

## Avvikelse

Avvikelsen har beräknats för analyser på kapillärblod från 101 vuxna patienter. Medelvärdet av dubbelprover med GlucoSure har jämförts med medelvärdet av dubbelprover med referensmetoden.

Tabell 5. Avvikelse (bias) mellan GlucoSure och referensmetod.

Nivå-grupp	Intervall B-Glukos (mmol/L)	Medelvärde för differenserna	SD för differenserna	n	95% konfidensintervall för differenserna
1	3,0 – 6,9	0,30	0,43	36	0,15 – 0,44
2	7,0 – 11,9	0,58	0,50	33	0,40 – 0,76
3	12,0 – 20,8	0,57	1,06	32	0,19 – 0,96



Figur 2. Differensdiagram.  
Jämförelse GlucoSure - referensmetod, 101 patientprov.  
De streckade linjerna är toleransgränser enligt det Amerikanska Diabetesförbundet.  
De heldragna linjerna är toleransgränser enligt ISO/DIS 15197.  
GlucoSures värden är enkelprovsvärden. Referensmetodens värden är medelvärden av dubbelprov.

Mätvärdena med GlucoSure ligger systematiskt något högre än med referensmetoden. Avvikelsen är inte beroende av glukoskoncentrationen. Riktningkoefficienten för en trendlinje (ej inritad) genom punkterna i differensdiagrammet är inte signifikant skild från noll. Medelnivån för samtliga 101 provresultat är för referensmetoden 9,21 mmol/L jämfört med 9,68 mmol/L för GlucoSure dvs en skillnad på +0,47 mmol/L.

## Värdering av metodjämförelsen

xy-diagrammet och den linjära regressionen visar att det linjära sambandet mellan GlucoSure och referensmetoden är bra ( $r^2 = 0,97$ ).

Riktningskoefficienten för regressionslinjen är inte signifikant skild från ett.

Däremot är interceptet, +0,46, signifikant skilt från noll, vilket antyder att mätvärdena med GlucoSure är något högre.

Tabell 5 visar också att mätvärdena är något högre med GlucoSure än med referensmetoden vid samtliga tre nivåer när patientresultaten grupperats efter glukoskoncentration. Till en del kan detta förklaras av, som redan nämnts, att glukosdehydrogenasmetoder i allmänhet ger något lägre värden än övriga fotometriska glukosmetoder.

Det Amerikanska Diabetesförbundet (ADA) rekommenderade 1986 och 1993, att målet vid utvecklande av nya instrument för diabetespatienternas egenmätningar skall vara, att det totala felet inte överstiger 10 %. Dessa toleransgränser har ritats in i figur 2 som streckade linjer. 27 av 101 resultat från GlucoSure faller utanför dessa. ADA:s mål har inte uppnåtts trots att mätningarna med GlucoSure har utförts av professionell laboratoriepersonal och inte av diabetespatienter.

Kraven i förslaget till internationell standard, ISO/DIS 15197 (Determination of performance criteria for in vitro blood glucose monitoring systems for management of human diabetes mellitus), säger att 95 % av mätvärdena skall avvika  $\leq 1,1$  mmol/L vid koncentrationer  $\leq 5,5$  mmol/L och  $\leq 20$  % vid koncentrationer över 5,5 mmol/L. Dessa toleransgränser har ritats in i figur 2 som heldragna linjer. Endast 3 av 101 resultat från GlucoSure faller utanför dessa gränser. Kraven enligt ISO/DIS 15197 är alltså uppfyllda med GlucoSure.

Nivåskillnaden mellan metoderna bidrar till att några mätvärden faller utanför toleransgränserna.

I sammanhanget kan nämnas att de två glukosmätare som SKUP testat tidigare också ger högre mätresultat än respektive referensmetod (glukosdehydrogenas och hexokinas) för helblod.

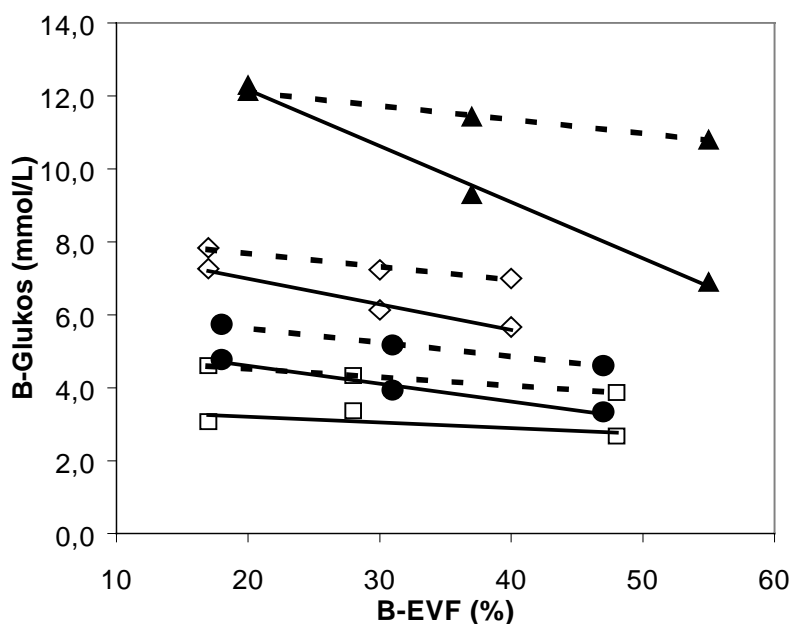
## Undersökning av EVF-påverkan

Rådata se bilaga 3

Vi har undersökt hur variation av EVF i provet påverkar mätvärden från GlucoSure. Undersökningen har gjorts genom att variera EVF medan övriga variabler i proven hölls konstanta. Helst skulle undersökningen gjorts på kapillärblod som GlucoSure är avsedd för. För att kunna förändra EVF i provet behövdes emellertid en större provmängd än vad kapillärprovtagning ger. Artärblod valdes då för att ha ett provmaterial med liknande syrgasinnehåll som kapillärblod har. Enligt uppgift från tillverkaren har nämligen syrgasinnehållet i provet betydelse för vilken glukosnivå som erhålles vid mätningen med GlucoSure. Olika provmaterial har hos en ung frisk människa olika partialtryck för syre: venöst blod ca 5 kPa, kapillärblod ca 11 kPa och artärblod ca 13 kPa.

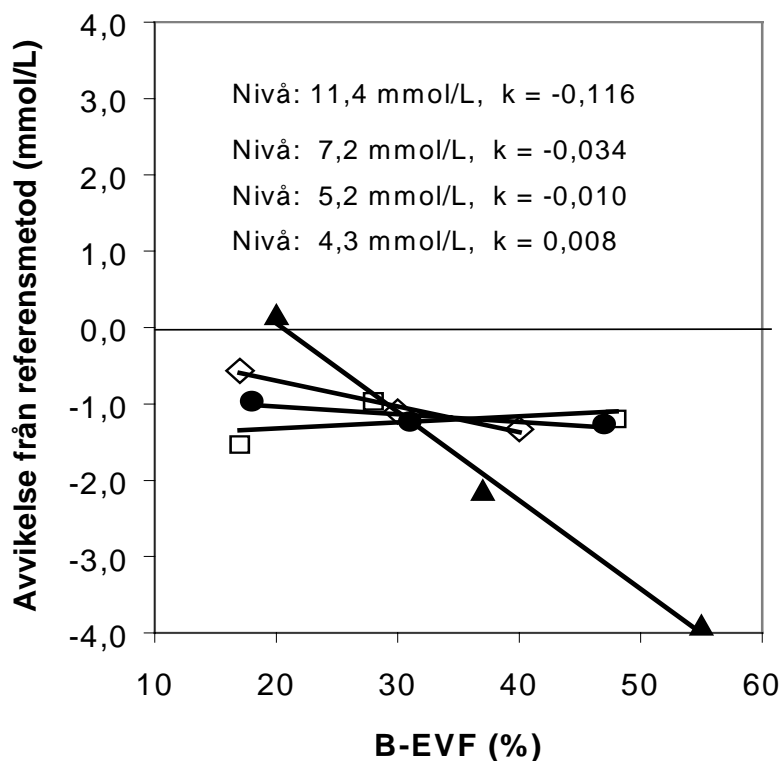
Enligt erfarenhet från glukosmätare med samma mätprincip som GlucoSure ger venblod för höga glukosvärden och omvänt kan artärblod tänkas ge något för låga glukosvärden. Detta är ingen nackdel i praktiskt bruk av glukosmätaren som alltid skall användas på kapillärblod. I denna undersökning har vi som väntat fått ett annat förhållande mellan nivån på glukosresultaten från GlucoSure och referensmetoden än i korrelations- och precisionsundersökningen. Vid mätning på artärblod ligger GlucoSure under referensmetoden och med kapillärblod ligger resultat från GlucoSure över referensmetoden. I det här försöket är det emellertid inte nivån som är det intressanta utan vad en förändring i EVF har för påverkan på glukosresultatet.

Figur 3 visar hur varierande EVF påverkar glukosresultaten i fyra patientprov. Punkterna är bestämda av enkelmätningar av B-EVF och medelvärden av trippelmätningar av glukos.



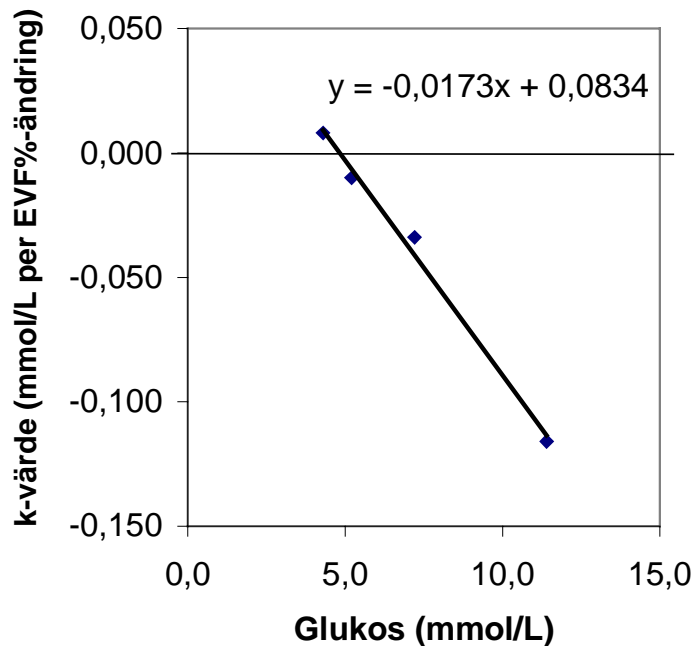
Figur 3. B-Glukosresultatens påverkan av varierande B-EVF i fyra olika provserier. En provserie består av de prov som före justering av EVF var ett och samma patientprov. Samma symbol har använts för alla mätvärden i en provserie. Streckade linjer binder samman mätvärden med referensmetoden. Heldragna linjer binder samman mätvärden med GlucoSure.

Glukoskoncentrationen sjunker med stigande EVF för samtliga glukosnivåer, både med referensmetoden och med GlucoSure. Den sänkning som noteras med referensmetoden anser vi vara en verklig koncentrationförändring som uppstår eftersom glukoskoncentrationen är lägre i erythrocyter än i plasma. För de lägre glukosnivåerna påverkas GlucoSure-resultaten av EVF på väsentligen samma sätt som referensmetoden. Vid högre glukosnivåer uppträder GlucoSure annorlunda än referensmetoden. I figur 4 nedan, där GlucoSure-resultatens avvikelse från referensmetoden avsatts mot EVF, framgår detta ännu tydligare. Den brantaste linjen binder samman punkterna för provet med högst glukoskoncentration. Till detta prov har glukoslösning tillsatts. De nästan vågräta linjerna binder samman punkter för prov med lägre glukoskoncentration.



Figur 4. GlucoSures avvikelse från referensmetoden vid olika B-EVF i fyra provserier. En provserie består av de prov som före justering av EVF var ett och samma patientprov. Samma symbol har använts för alla mätvärden i en provserie.

I figur 4 anges k som är riktningskoefficienten för respektive linje. I figur 5 avsätts k-värdena för de fyra linjerna i figur 4 mot den ursprungliga glukoskoncentrationen i provet.



Figur 5. Visar hur riktningskoefficienterna, k-värdena, i föregående figur är beroende av B-Glukos-koncentrationen.

I figur 5 anges på x-axeln provets glukoskoncentration och på y-axeln kan man avläsa den förändring i glukoskoncentration som blir följden av att EVF-värdet ändrar sig en enhet. Formeln i figuren kan användas för att beräkna påverkan vid en viss glukoskoncentration.

Vid glukoskoncentrationen 10,0 mmol/L blir  $y = -0,089$ . Det betyder att när EVF stiger med en enhet så sjunker glukosresultatet med 0,089 mmol/L. Om EVF stiger 10 EVF-procent så sjunker glukosresultatet falskt med 0,89 mmol/L.

Notera också att vid glukoskoncentrationer under 5 mmol/L tycks glukosresultaten stiga falskt med stigande EVF.

Enligt resultaten ovan är EVF-påverkan på GlucoSures mätvärden beroende av glukosnivån i provet. Ju högre glukoskoncentrationen är i provet desto större är påverkan på glukosresultatet av en förändring av EVF.



## Värdering

Leverantören uppger att GlucoSure kan mäta korrekt på prover med B-EVF mellan 20 och 60 %. Vi har undersökt effekten av varierande B-EVF mellan 17 och 55 % (referensområde, kvinnor: 37 - 44 %, män; 39 - 49 %). Våra resultat talar för att glukosresultaten påverkas av EVF framförallt vid höga glukoskoncentrationer.

En patient med B-Glukos 5,0 mmol/L får när B-EVF stiger från 42% till 52 % ett oförändrat glukosvärde dvs 5,0 mmol/L men på nivån 10,0 mmol/L medför samma förändring av EVF att glukosresultatet med GlucoSure blir falskt 0,9 mmol/L lägre.

Omvänt gäller att om EVF sjunker från 42 % till 32 %, så blir glukosresultatet på nivån 10,0 mmol/L falskt 0,9 mmol/L högre.

Påverkan av EVF, liknande den som beskrivits här, har beskrivits också för andra liknande glukosmätare. Vår bedömning är att den påvisade effekten av EVF, inom det glukoskoncentrationsintervall som undersökts, inte har någon praktisk medicinsk betydelse.

Det kan dock inte uteslutas att mätning av mycket låga B-Glukos-nivåer i kombination med höga EVF-värden, kan ge falskt för höga resultat med GlucoSure. Detta har dock inte undersökts. En sådan undersökning vore intressant att göra, speciellt om mätaren skall användas i situationer med låga glukosnivåer och höga EVF.

## Undersökning av variation mellan batcher av teststickor och variation mellan mätare.

I tidigare avsnitt i denna rapport har inomserie- och mellanserie-precisionen undersökts. När en glukosmätare av denna typ kommer i allmänt bruk måste vi räkna med att den totala variationen ökar. Flera användare innebär att flera olika mätare och flera olika batcher av reagensstickor används. Medvetenheten om att vi bör undersöka även dessa bidrag till den totala variationen ökar inom klinisk kemi. Beräkning av mätosäkerhet är ett exempel på detta. En undersökning som denna måste bli en typ av stickprovsundersökning. Vi kan undersöka några få mätare och några få batcher av reagensstickor. Undersökningen kan ändå visa att tillverkaren har förmågan att tillverka flera mätare och flera batcher av reagensstickor utan att den totala variationen blir för stor. Man kan visa att olika batcher ger något olika resultat men vi tycker att det är intressantare att presentera resultatet genom att ange den totala variationen i CV % (variationskoefficient). Det vi kallar total variation är den variation som man kan förvänta sig när variationen mellan olika batcher av teststickor och mellan olika mätare är medräknad.

Provmaterial med tre glukosnivåer har undersökts för att beräkna mellan-batch-variation och mellan-mätare-variation. Leverantören har valt ut och låtit oss undersöka tre olika instrument och tre olika batcher av teststickor. Råvärden framgår av bilaga 4 och 5.

Den totala standardavvikelsen för glukosmätningar under dessa betingelser kan skrivas

$$\sigma_{Tot} = \sqrt{\sigma_{mätare}^2 + \sigma_{batch}^2 + \sigma_{inom}^2}$$

Vi har gjort två försök; i det ena har tre olika mätare använts och i det andra har tre olika batcher använts. Statistiskt har beräkningarna på glukosresultaten gjorts som två envägs variansanalyser (enfaktorförsök). Från det förra gjordes en skattning av standardavvikelsen mellan mätare ( $\sigma_{mätare}$ ) och från det senare en skattning av standardavvikelsen mellan batcher ( $\sigma_{batch}$ ). Från båda försöken gjordes en skattning av standardavvikelsen inom en mätare och en batch ( $\sigma_{inom}$ ) och dessa skattningar poolades därefter till en gemensam skattning. Resultaten uttrycks som variationskoefficienter (CV i %) och redovisas i tabell 6.

Tabell 6. Resultat från undersökning av variation mellan batcher och mellan mätare.

	Glukosnivå		
	Låg	Mellan	Hög
<b>Olika batcher av teststickor</b>			
Glukoskoncentration, medelvärde (mmol/L)	3,12	7,12	16,40
CV, inom (%)	4,9	5,5	2,8
<b>CV, mellan batch (%)</b>	<b>3,6</b>	<b>1,8</b>	<b>0,0</b>
CV, inom och mellan batch (%)	6,1	5,8	2,8
<b>Olika mätare</b>			
Glukoskoncentration, medelvärde (mmol/L)	2,98	6,06	16,42
CV, inom (%)	6,5	5,9	2,1
<b>CV, mellan mätare (%)</b>	<b>3,3</b>	<b>0,0</b>	<b>1,6</b>
CV, inom och mellan mätare (%)	7,3	5,9	2,7
<b>Totalt</b>			
CV, inom poolat värde (%)	5,8	5,7	2,5
<b>CV, total (%) (inom, mellan batch och mellan mätare)</b>	<b>7,6</b>	<b>6,0</b>	<b>3,0</b>

#### Värdering av undersökning av variation mellan batcher av teststickor

Tillverkaren har, enligt mail från 2000 09 11, kontrollerat mellanbatchvariationen. De har då fått CV <6 % vid glukoskoncentrationer högre än 1,7 mmol/L.

Som framgår av tabell 6 har vi vid mätning med tre batcher, beräknat "CV, mellan batch" till <4 % för samtliga tre glukosnivåer. Vi bedömer detta som acceptabel batchvariation.

#### Värdering av undersökning av variation mellan mätare

Tillverkaren har, enligt mail från 2000 09 11, kontrollerat variationen mellan mätare. De har då fått CV <3 % vid glukoskoncentrationer högre än 1,7 mmol/L.

Som framgår av tabellen ovan har vi, vid kontroll av tre olika mätare uppskattat "CV, mellan mätare" till 3,3, 0,0 respektive 1,6 % på nivåerna låg, mellan respektive hög. Vi bedömer detta som acceptabel variation.

#### Värdering av total variation

Undersökningen av variation mellan olika batcher av teststickor och variation mellan olika mätare är mycket begränsad genom att endast tre olika batcher av teststickor och tre olika mätare har undersökts.

På låg nivå ökar variationen på från 5,8 till 7,6 %, på mellannivå från 5,7 till 6,0 % och på hög nivå från 2,5 till 3,0 % när effekten av olika mätare och batcher teststickor adderas till inomserievariationen.

I relation till "CV, inom" ger "CV, mellan batch" och "CV, mellan mätare" endast måttliga bidrag till totala variationen varför variationerna mellan batcher och mätare kan anses acceptabla för de här undersökta mätarna och batcherna.

## PRAKTISKA SYNPUNKTER

Vid denna preevaluering har GlucoSure utprovats på sjukhus av laboratorieutbildad personal som använt mätaren vid provtagning på vuxna patienter.

Vid starten av preevalueringen fanns endast en preliminär bruksanvisning att tillgå. Efter en tids arbete med preevalueringen kom en handbok på vilken några synpunkter ges:

Vissa avsnitt kan förtydligas genom att textmassan minskas något. Information saknas om tillvägagångssätt vid provtagning då provtagaren håller mätaren i handen. Endast utförandet då mätaren är placerad på ett bord eller liknande beskrivs. Likaså saknas information om att en pipsignal hörs då blod sugits in i teststicken.

Synpunkter som framkommit vid användningen av GlucoSure redovisas nedan i positiva och negativa kommentarer.

### Positiva kommentarer

- Utformningen på teststicken möjliggör ett stadigt grepp då sticken förs in i mätaren.
- En ”urfasning” på teststicken gör att det är lätt att applicera blod.
- Snabba svar (efter 30 s).
- Blod appliceras utanför mätaren och risken för blodspill är liten, vilket är hygieniskt tillfredsställande.
- Det är enkelt att byta kodkort vid byte av batch på teststickor.
- Då en teststicka sätts i mätaren visas kodkortets nummer tydligt i teckenfönstret.
- Vid testning med kontrollteststicka ses en symbol (glatt eller ledset ansikte) som visar om mätaren fungerar eller inte. Inget mätvärde erhålls som skall bedömas.
- Enkelt underhåll av mätaren, endast byte av batteri och avtorkning av ytterhöljet krävs.

### Negativa kommentarer

- Det kan ibland vara lite trögt att föra in teststicken i mätaren.
- Pipsignalen som indikerar att reagensfältet på sticken är fyllt kommer ofta före det att fältet är helt fyllt.
- Mätresultatet kvarstår endast 30 sekunder i teckenfönstret (kan dock återkallas från minnet).
- På några teststickor har skyddsnätet över reagensfältet varit fransigt och haft lösa trådar så att teststickor hakat i varandra då en sticka skulle tas fram.
- I en burk av teststickor fanns några stickor (4 st) där reagensfältet inte kunde fyllas helt.

Efter utprovningen sammanfattar laboratoriepersonalen sina synpunkter om GlucoSure med att den är enkel och snabb att arbeta med och att det är lätt att läsa av resultatet som visas med tydliga siffror.