

<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>2</b>
BAKGRUNN .....	2
FORMÅL .....	2
METODE.....	2
RESULTAT .....	2
KONKLUSJON .....	3
<b>PLANLEGGING</b> .....	<b>4</b>
KONTAKTADRESSER .....	5
<b>ANALYSEMETODENE</b> .....	<b>6</b>
GLUCOMEN GLYCO .....	6
REFERANSEMETODE.....	6
PRODUKTINFORMASJON .....	7
<b>ANALYTISKE KVALITETSMÅL</b> .....	<b>9</b>
<b>GJENNOMFØRING</b> .....	<b>10</b>
REKRUTTERING AV DIABETIKERE.....	10
GJENNOMFØRING AV UTPRØVINGEN .....	12
<i>Prøvetaking og analysering på NOKLUS</i> .....	13
<b>RESULTAT OG VURDERINGER</b> .....	<b>14</b>
REFERANSEMETODEN .....	14
<i>Presisjon</i> .....	14
Intern kvalitetskontroll .....	14
Innen serie presisjon beregnet ved hjelp av pasientprøver.....	14
<i>Riktighet</i> .....	15
GLUCOMEN GLYCO .....	16
<i>Presisjon</i> .....	16
Intern kvalitetskontroll .....	16
Presisjon under standardiserte forsøksbetingelser .....	17
Presisjon hos diabetikerne .....	18
<i>Metodesammenligning</i> .....	20
Sammenligning av verdier.....	20
Sammenligning av verdier under standardiserte forsøksbetingelser.....	20
Sammenligning av verdier, diabetikernes egenmålinger .....	21
Avvik fra referansemetoden .....	22
<i>Vurdering av lot-variasjon</i> .....	24
<i>Effekt av hematokrit</i> .....	26
<b>SPØRREUNDERSØKELSE</b> .....	<b>27</b>
BRUKERVENNLIGHET AV GLUCOMEN GLYCO .....	27
BRUKERVEILEDNING TIL GLUCOMEN GLYCO.....	30
<b>REFERANSER</b> .....	<b>33</b>
<b>VEDLEGG</b> .....	<b>34</b>

## SAMMENDRAG

### Bakgrunn

GlucoMen Glyco er et apparat beregnet til egenmåling av blodsukker hos diabetikere. Produsenten av apparatet, MA. Menarini Diagnostics, Italia, sammen med forhandler av GlucoMen Glyco i Norden, Tamro MedLab, ønsket å få utført en uavhengig evaluering av apparatet. Derfor ble det bestilt en utprøving av GlucoMen Glyco i regi av SKUP, en utprøving som inkluderer en brukerundersøkelse av apparatet. Utprøvingen er gjennomført våren 2002.

### Formål

Å utføre en utprøving av GlucoMen Glyco for å

- finne presisjon på GlucoMen Glyco
- undersøke målingenes nøyaktighet (total feil) ved å sammenligne GlucoMen Glyco med en etablert glukosemetode

Både presisjon og målingens nøyaktighet er undersøkt under standardiserte forsøksbetingelser (av en bioingeniør) og blant ca 100 diabetikere (brukerundersøkelse)

- undersøke om prøvenes hematokrit påvirker målingene
- undersøke lot-variasjon på teststrimler
- evaluere effekt av opplæring
- evaluere GlucoMen Glyco med hensyn på brukervennlighet
- evaluere GlucoMen Glyco brukerveiledning

### Metode

Det deltok 98 voksne type I og type II diabetikere i utprøvingen. Diabetikerne ble tilfeldig delt inn i to grupper, der halvparten av dem fikk opplæring, mens den andre halvparten fikk apparatet tilsendt i posten. Diabetikerne brukte GlucoMen Glyco hjemme i 3 uker før de ble kalt inn til avsluttende utprøving.

Ved frammøte stakk de seg selv og målte blodsukkeret to ganger på sitt GlucoMen Glyco-apparat. Like etterpå stakk en bioingeniør diabetikerne på nytt og målte på 2 GlucoMen Glyco-apparater og tok samtidig prøver til en etablert glukosemetode, som alle målingene ble sammenlignet med. Den etablerte metoden var en heksokinasetode for glukose i plasma, analysert med reagenser fra Bayer (Glucose Hexokinase II) på Advia 1650. Det ble også tatt en veneprobe til bestemmelse av hematokrit. Tre lot av teststrimler var med i undersøkelsen.

Apparatets brukervennlighet og brukerveiledningen ble evaluert vha. to spørreskjemaer som diabetikerne besvarte avslutningsvis.

### Resultat

GlucoMen Glyco viser god presisjon under standardiserte forsøksbetingelser. CV er ca 4 %. Diabetikerne oppnår ikke like god presisjon på sine målinger, da de får CV mellom 4 og 11 %. En sannsynlig årsak til denne forskjellen er at GlucoMen Glyco kan gi feilmålinger ved for lite blod på strimmelen, og at diabetikerne ikke er like oppmerksomme på dette som bioingeniøren.

Opplæring ser ikke ut til å bedre presisjon av diabetikernes målinger. Derimot ser det ut til at opplæringen har effekt på andre momenter ved bruk av apparatet, f. eks. på dette med å innstille riktig kalibreringskode i apparatet i forhold til strimlene som benyttes. 16 % av deltakerne hadde ikke fått dette til. De fleste av disse var i gruppen uten opplæring.

Sammenlignet med den etablerte metoden viser 97 % av målingene under standardiserte betingelser avvik  $< \pm 20$  % (og  $< \pm 0,83$  mmol/l ved nivå  $\leq 4,2$  mmol/l). Således tilfredsstillers GlucoMen Glyco kvalitetskravet gitt i ISO/DIS Guide 15197. GlucoMen Glyco tilfredsstillers også kravet som er satt til diabetikernes målinger i denne undersøkelsen, nemlig at 95 % av diabetikernes egne målinger skal avvike  $< \pm 25$  % (og  $< \pm 1,0$  mmol/l ved nivå  $\leq 4,2$  mmol/l).

Det påvises at alle tre lot av strimler i gjennomsnitt viser 3 til 6,5 % lavere resultater enn referansemetoden. De påviste forskjellene er imidlertid ikke større enn at målinger med alle tre lot tilfredsstillers kvalitetskravet gitt i ISO/DIS 15197.

Spørreundersøkelsen viser at de fleste diabetikerne (85 %) synes at GlucoMen Glyco er enkelt å betjene. Riktignok er det 16 % som svarer ”nei” til at det går greit å kode apparatet. I evaluering av brukerveiledningen kommer det fram at like mange synes veiledningen er ”mindre bra” eller ”dårlig” mht. beskrivelsen av hvordan dette skal gjøres. Ellers påpekes det noen feil i brukerveiledningen, og at den ikke har godt norsk språk, men bærer preg av dårlig oversettelse fra engelsk.

### **Konklusjon**

GlucoMen Glyco oppfyller de kvalitetskravene som er satt i denne undersøkelsen, både under standardiserte forsøksbetingelser og i bruk hos diabetikere. Apparatet viser seg å fungere greit i bruk blant diabetikere, bortsett fra at noen gjør feilmålinger med for lite blod på strimmelen, og at relativt mange ikke klarte å lære seg å kode apparatet, i hvert fall ikke på egenhånd. Derfor bør brukerveiledningen forbedres mht. koding av apparatet. Veiledningen bør også forbedres totalt sett. Sammen med en god brukerveiledning vil GlycoMen Glyco være et apparat som egner seg til monitorering av diabetes ut fra de krav som settes i dag.

**PLANLEGGING**

Produsent av GlucoMen Glyco er MA. Menarini Diagnostics, Italia, og forhandler i Norden er Tamro MedLab. Tamro MedLab AB, Sverige, v/Mikael Cederhag, henvendte seg til SKUP vinteren 2001 om utprøving av GlucoMen Glyco. SKUP sendte i februar 2001 skriftlig tilbud med et foreløpig forslag til organisering av utprøvingen. Det ble inngått muntlig avtale om utprøvingen kort tid etter. Kontrakt mellom SKUP og Tamro MedLab ble undertegnet i mars 2002.

Utprøvingen følger retningslinjer gitt i boken "Utprøving av analyseinstrumenter" (ISBN 82-419-0230-1) utgitt på Alma Mater Forlag høsten 1997. Boken gir retningslinjer for en todelt utprøving. Den ene delen utføres av laboratorieutdannet personale under det som kan kalles standardiserte forsøksbetingelser, og viser utstyrets eller metodens analysekvalitet under optimale forhold. Den andre delen er en utprøving under reelle forhold hos brukerne av utstyret, f. eks. på legekantor eller i en pasientgruppe. Brukerundersøkelsen av GlucoMen Glyco blant diabetikere utføres etter modell utarbeidet i regi av NOKLUS-prosjektet "Diabetes egenmåling".

Utprøvingen av GlucoMen Glyco skal dekke følgende:

**Utført under standardiserte betingelser:**

Presisjon  
Sammenligning med etablert glukosemetode  
Effekt av hematokrit  
Lot-variasjon på teststrimler

**Brukerundersøkelse blant diabetikere:**

Presisjon  
Sammenligning med etablert glukosemetode  
Evaluerer av brukervennlighet  
Evaluerer av brukerveiledning  
Evaluerer av effekt av opplæring

Under planleggingen av utprøvingen ble det avholdt to møter ved NOKLUS (15. mars og 23. mai 2001). Fra MA. Menarini Diagnostics deltok Stefano Cisternino på begge møtene. Fabio Spalluto deltok på det første møtet, mens Alessandro Poscia deltok på det siste. Fra Tamro Medlab, Sverige, deltok Mikael Cederhag på begge møtene. Fra NOKLUS/SKUP deltok Grete Monsen og Kari Nerhus på begge møtene, og Sverre Sandberg deltok på det siste møtet.

Det praktiske arbeidet med utprøvingen ble utført av Kari Nerhus, som er leder av prosjektet "Diabetes egenmåling", i samarbeid med bioingeniør Camilla Aasen Moen. Referanseprøvene og hematokrit-prøvene ble analysert ved Laboratoriet, Haraldsplass Diakonale Sykehus (HDS). Rapporten er skrevet av Camilla Aasen Moen, Grete Monsen og Kari Nerhus.

**Kontaktadresser**

**MA. Menarini Diagnostics**

Stefano Cisternino  
MA. Menarini Diagnostics  
Via Lungo l'Ema, 7  
50012 Bagno a Ripoli  
Firenze  
Italia  
Tlf +39 055 5680 630

**Tamro MedLab**

Tor Schye  
Tamro MedLab AS  
Postboks 413  
N-1471 Lørenskog  
Norge  
Tlf +47 67922700

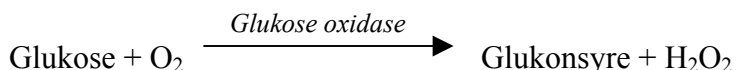
**SKUP/NOKLUS**

Camilla Aasen Moen, Grete Monsen og Kari Nerhus  
SKUP/NOKLUS  
Seksjon for allmenntmedisin, UiB  
Ulriksdal 8c  
N-5009 Bergen  
Norge  
Tlf: + 47 55586700  
Fax: + 47 55586710  
(grete.monsen@isf.uib.no)

## ANALYSEMETODENE

### GlucoMen Glyco

GlucoMen Glyco er en biosensor beregnet til egenmåling av glukose. Apparatet benyttes sammen med Glucomen Sensor blodsukkerteststrimler. Glukose oxidase katalyserer oksideringen av glukose til glukonsyre:



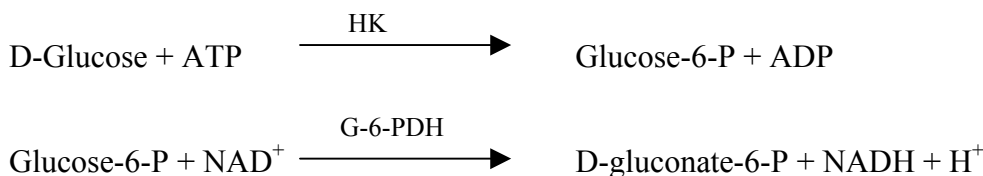
Vha. en omformer omdannes glukonsyre (red-oks-reaksjon) til elektrisk strøm, som registreres mellom to elektroder i en elektrokjemisk celle. Strømstyrken er proporsjonal med mengde glukose i prøven. GlucoMen Glyco er kalibrert til å rapportere plasmaekvivalente glukoseverdier.

Instrumentet er forhåndskalibrert fra produsenten, men kalibreringen ”finjusteres” for hver lot av teststrimler. Dette gjøres ved å legge inn en kode, som er oppgitt på teststrimmelboksen (mellom F1 og F9), i instrumentet før en ny lot av strimler taes i bruk.

Det er tilstrekkelig med 3 – 5 µl kapillærblod til hver glukosemåling. Målingen starter automatisk når blodet suges inn i strimmelen, og svaret foreligger etter 30 sekunder. Måleområde er 1,1 – 33,3 mmol/l. Apparat og strimler skal benyttes ved 15 – 30 °C. GlucoMen Glyco har minnekapasitet til å lagre de 10 siste resultatene.

### Referansem metode

For å vurdere riktigheten av målingene på GlucoMen Glyco, ble resultatene sammenlignet med en etablert metode for glukose i plasma/serum analysert på Advia 1650 med reagenser fra Bayer (Glucose Hexokinase II). Dette er en enzymatisk metode med følgende reaksjon:



Metoden ble rutinemessig kalibrert med bruksstandard Bayer SET point Calibrator (T03-1291-62). I utprøvingen er bruksstandard kalibrert opp mot et internasjonalt sertifisert referansemateriale, SRM 965 (Glucose in Frozen Human Serum) fra National Institute of Standards & Technology (NIST). I rapporten vil metoden heretter kalles referansemetoden.

Intern kvalitetskontroll på referansemetoden ble utført daglig (i begynnelsen og slutten av hver serie med prøver) med Liquichek 1 og 2. I løpet av utprøvsperioden ble metodens riktighet verifisert 2 ganger med kontrollmateriale på to nivå fra NOKLUS. NOKLUS-kontrollene er ferskfrosset serum som fasitbestemmes med en isotopfortynning/massespektrometri-metode ved et referanselaboratorium i Belgia [1].

**Produktinformasjon*****GlucoMen Glyco***

Leverandør: MA. Menarini Diagnostics

GlucoMen Glyco blodsukkerapparat

Vedlegg 1 gir en oversikt over serienumrene til apparatene som ble benyttet i utprøvingen.

GlucoMen Sensor teststrimler

Lot-nr. 1015025	utløpsdato 12/2002
Lot-nr. 1016807	utløpsdato 08/2003
Lot-nr. 1017447	utløpsdato 09/2003

Glucose Control N og H

Lot 002	utløpsdato 09/2002
Oppgitt glukoseverdi	
Control N (kode 24061)	5,3 – 7,4 mmol/l
Control H (kode 24166)	14,2 – 20,5 mmol/l

***Referansemetode***

Leverandør: Bayer AS

Reagenser til referansemetode

Glucose Hexokinase II (B01-4597-01)		
	lot-nr. 0128X	utløpsdato 04.03

Bayer SET point Calibrator (T03-1291-62) med tillagt verdi 13,6 mmol/l		
	lot-nr. T43733R	utløpsdato 05.02

Kontrolløsning benyttet til intern kvalitetskontroll

Leverandør: BIORAD

Liquichek 1 med innkjørt verdi 4,6 mmol/l (n = 40)		
	lot-nr. 75221	utløpsdato 03.02

Liquichek 2 med innkjørt verdi 15,9 mmol/l (n = 40)		
	lot-nr. 16202	utløpsdato 04.03

NOKLUS kontrollserum

Nivå 1 fasit, glukose: 4,54 mmol/l (CV 0,5 %)

Nivå 2 fasit, glukose: 6,54 mmol/l (CV 0,2 %)

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

Level I glukose:  $5,680 \pm 0,046$  mmol/l

Level II glukose:  $11,097 \pm 0,196$  mmol/l

Level III glukose:  $16,355 \pm 0,186$  mmol/l

Prøvetakingsrør til referansemetoden

Leverandør: Sarstedt AS

Microvette ® CB 300 LH

Lot-nr. 12685089 utløpsdato 09/2004

Sentrifuge

Leverandør: Medinor ASA

Durafuge 100 Precision fra Medinor, serienr. 30105105

## ANALYTISKE KVALITETSMÅL

Det finnes ulike kriterier for å sette kvalitetsspesifikasjoner til analytiske metoder. Ideelt sett bør kvalitetsspesifikasjoner settes på bakgrunn av hvilke medisinske behov analysen skal dekke. For glukose vil det være naturlig at kvalitetsspesifikasjonene settes i forhold til om analysen skal brukes til diagnostisering eller monitorering av diabetes. GlucoMen Glyco er beregnet for monitorering av diabetes, og kvalitetskravene må stilles i forhold til dette.

En anerkjent måte er å basere kvalitetskravet på biologisk variasjon (intra-individuell og inter-individuell) av analytten [2,3]. Opplysninger om biologisk variasjon for de fleste analytter finnes i ulike databanker, f.eks. Westgard [4].

For glukoseinstrument som er beregnet til monitorering bør det legges vekt på at metoden viser god presisjon og at den er stabil over tid [5]. I følge anbefaling fra American Diabetes Association (ADA) bør den totale målefeil for instrumenter til egenmåling og pasientnær analysering av glukose ikke overstige 10 % i området 1,67 – 22,2 mmol/l [6]. Kvalitetskravet fra ADA må sees som et *optimalt* krav for analysekvaliteten på disse glukoseinstrumentene. I følge ADA bør upresisheten for nye modeller av glukoseinstrument ikke overstige 5 %. I tråd med kvalitetskravet fra ADA, anbefaler andre artikkelforfattere en upresisitet på 5 % eller mindre for glukoseinstrument som er på markedet i dag [7].

I utkast til internasjonal standard ISO/DIS Guide 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-kravet må sees som et *minimumskrav* for kvalitet på glukoseapparater, og gjelder bruk hos *flaglært* personale (for eksempel bioingeniør).

ISO/DIS 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.***

Undersøkelser i regi av NOKLUS-prosjektet ”Diabetes egenmåling” for noen år siden viste at dette kravet *ikke* ble innfridd for de instrumentene som var på markedet den gang, undersøkt i bruk av diabetikere [9]. Fordi ISO-kravet gjelder for bruk hos *flaglært* personale, ble kravet justert i forhold til hva man erfarte var mer realistisk for *målinger utført av diabetikere*. I denne rapporten betegnes dette kravet for ”justert ISO-krav”:

***95 % av målingene skal avvike mindre enn  $\pm 25$  % ved nivå  $> 4,2$  mmol/l, og mindre enn  $\pm 1,0$  mmol/l ved nivå  $\leq 4,2$  mmol/l sammenlignet med referansemetoden.***

Det ”justerte ISO-kravet”, med grenser på  $\pm 25$  %, er imidlertid langt fra det optimale kravet fra ADA. Grensen er også høy i forhold til at ISO-guiden er et *minimumskrav* for ønsket kvalitet.

## GJENNOMFØRING

### Rekruttering av diabetikere

Rekrutteringen av diabetikere til utprøvingen skjedde både via annonse i dagspressen, og ved forespørsel direkte i posten til medlemmer i lokal avdeling av Norges Diabetesforbund. En del diabetikere ble rekruttert i samarbeid med diabetespoliklinikkene ved medisinsk avdeling, Haukeland Sykehus, og ved medisinsk avdeling, Haraldsplass Diakonale Sykehus.

126 voksne diabetikere ble valgt ut til å være med på utprøvingen av GlucoMen Glyco. Av disse fullførte 98 diabetikere. Den viktigste årsaken til frafallet var at det gikk forholdsvis lang tid fra rekruttering av diabetikere (høsten 2001) til gjennomføring av utprøvingen (våren 2002). Det var flere årsaker til at det ikke passet å delta; sykdom, upassende tidspunkt, noen som hadde GlucoMen Glyco fra før av, og andre som rett og slett ikke ønsket å delta, selv om de i utgangspunktet hadde meldt seg frivillig.

Av gruppen på 98 diabetikere fikk ca. halvparten opplæring i bruk av apparatet før utprøvingen startet, mens halvparten fikk apparat og brukerveiledning tilsendt i posten. 6 – 7 stk. av dem som fikk apparatet tilsendt ringte på telefon og hadde spørsmål om bruk av apparatet, spesielt om kalibreringen (kodingen.). Et par av dem fikk ikke dette til på egenhånd og ble flyttet over i gruppen som ble kalt inn til opplæring. En av disse avbrøt utprøvingen på et senere tidspunkt fordi han ikke klarte å lære seg å bruke apparatet. At kun halvparten av diabetikerne fikk opplæring var et bevisst valg, i det dette avspeiler faktiske forhold, slik de ble ”avslørt” i en stor utprøving/spørreundersøkelse i regi av Rikstrygdeverket og NOKLUS for et par år siden [9].

En oversikt mht. kjønn, alder, type diabetes og hyppighet av egenmåling for de 98 diabetikerne som fullførte, delt inn etter diabetikere med og uten opplæring på GlucoMen Glyco, er vist i tabell 1.

Tabell 1. Oversikt over diabetikerne som var med i utprøvingen (n = 98).

		Totalt	Diabetikere med opplæring	Diabetikere uten opplæring
Totalt		98	44	54
Kjønn	Menn	53	26	28
	Kvinner	44	18	26
Alder (år), median og spredning		56 (18-75)	56 (23-74)	57 (18-75)
Diabetes	Type 1	34	16	18
	Type 2	55	26	30
	Ikke oppgitt	8	2	6
Hyppighet av egenmåling	Måler ikke	4	1	3
	1-3 ganger/mnd	6	1	5
	1-3 ganger/uke	16	5	11
	4-6 ganger/uke	6	5	1
	7-10 ganger/uke	18	9	9
	>10 ganger/uke	44	22	22
	Ikke oppgitt	3	1	3

**Gjennomføring av utprøvingen**

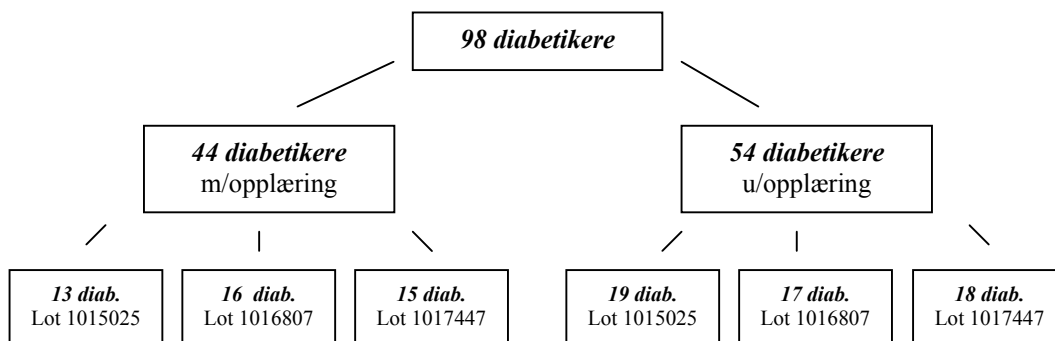
Den praktiske del av utprøvingen foregikk i perioden uke 11 – uke 25 i 2002. Halvparten av diabetikerne (44 stykker, tilfeldig utvalgt) ble kalt inn og fikk opplæring i bruk av apparatet (i grupper på maksimalt 10 diabetikere om gangen). De resterende diabetikerne (54 stykker) fikk apparatet tilsendt i posten. Begge gruppene fikk utlevert følgende:

- ✓ 1 GlucoMen Glyco apparat m/brukerveiledning og etui
- ✓ 2 pakker á 25 GlucoMen Sensor teststrimler av lot-nummer 1015025, 1016807 eller 1017447
- ✓ 1 GlucoJect Plus 2 prøvetakingspenn
- ✓ 50 Glucotip lansetter
- ✓ Informasjonsbrev om utprøvingen (vedlegg 2)

Under opplæringen ble følgende demonstrert og gjennomgått:

- hvordan apparatet skal brukes (GlucoMen Glyco sammen med GlucoMen Sensor teststrimler), inklusiv koding av apparatet
- hvordan apparat og strimler skal oppbevares
- hvordan prøvetakingspennen skal brukes (Glucoject Plus 2 sammen med Glucotip lansetter)
- kapillær prøvetaking i finger
- feilkilder og meldinger som kan vises i displayet på apparatet
- bruk av sjekk-strimmel
- hvordan bytte batteri i apparatet
- avslutningsvis fikk hver enkelt utlevert apparatet og utførte en blodsuktermåling på seg selv før opplæringen ble regnet som avsluttet

De tre lot-numrene av strimler ble fordelt likt mellom diabetikerne. Det ble gjort et tilfeldig utvalg innenfor hver av gruppene med og uten opplæring (figur 1).



Figur 1: Fordeling av lot av strimler hos diabetikere, med antall diabetikere som benyttet hver lot.

**Prøvetaking og analysering på NOKLUS**

Diabetikerne hadde apparatet hjemme i tre uker. De to første ukene skulle de gjøre seg kjent med apparatet, mens de i den siste uken skulle utføre 5 parallellmålinger som skulle noteres i et skjema. Diabetikerne kom så til NOKLUS for en avsluttende utprøving (hovedutprøving). Der ble de først bedt om å stikke seg i fingeren og foreta to målinger med sitt utleverte GlucoMen Glyco apparat. Like etterpå stakk bioingeniøren diabetikeren på nytt i en annen finger og foretok to målinger på hvert av sine to GlucoMen Glyco apparater (apparat A og B). Det ble også tatt to prøver til referansemetoden. Prøvene ble tatt i følgende rekkefølge:

1. Referansemetode
2. Apparat A, apparat B, apparat A, apparat B
3. Referansemetode

Rekkefølgen på apparat A og B ble endret mellom hver pasient, men referansemetoden ble alltid tatt først og sist. Prøvene til referansemetoden ble sentrifugert umiddelbart ved 2500 g i 10 min. Plasma ble pipettert av og oppbevart ved 4°C fram til analysering (maks 30 timer).

På GlucoMen Glyco apparat A ble det benyttet samme lot av strimler til målinger på alle diabetikerne. På GlucoMen Glyco apparat B ble de tre lot som er med i utprøvingen fordelt likt til målinger på alle diabetikerne. Antall målinger på hver lot av strimler er vist i tabell 2. To diabetikere trakk seg før den avsluttende utprøvingen og er derfor ikke med i denne oversikten.

Tabell 2: Antall prøver (n) på hver lot av strimler under standardiserte betingelser. To diabetikere trakk seg før den avsluttende utprøvingen, og er følgelig ikke med i denne oversikten.

<b>GlucoMen Glyco</b>	<b>Lot-nr. 1015025 n</b>	<b>Lot-nr. 1016807 n</b>	<b>Lot-nr. 1017447 n</b>
Apparat A	96 x 2	0	0
Apparat B	32 x 2	32 x 2	32 x 2

Bioingeniør benyttet Softclix®Pro fra Roche til prøvetaking i finger. Denne var regulert til trinn 5 (maksimal stikkedybde) for å sikre nok blod til seks målinger fra samme stikk. Diabetikerne kunne velge mellom å benytte sitt vanlige prøvetakingsutstyr eller de utdelte prøvetakingspennene (Glucoject Plus 2 prøvetakingspenn med Glucotip lansetter).

Da diabetikeren utførte sine målinger med GlucoMen Glyco noterte bioingeniøren om vedkommende hadde kalibrert apparatet sitt riktig i forhold strimlene som ble benyttet.

Etter prøvetakingen til GlucoMen Glyco og referansemetoden ble det tatt veneprobe til hematokrit. Avslutningsvis ble diabetikerne bedt om å svare på to spørreskjema, ett om apparatets brukervennlighet, og ett om brukerveiledningen.

Bioingeniøren kontrollerte GlucoMen Glyco apparat A og B med intern kvalitetskontroll (Glucose Control N og H) hver dag apparatene var i bruk. Ved hovedutprøvingen kontrollerte bioingeniøren også hvert GlucoMen Glyco apparat hos diabetikeren med den samme kontroll-løsningen.

**RESULTAT OG VURDERINGER****Referansemetoden*****Presisjon****Intern kvalitetskontroll*

Liquichek 1 og 2 er stabilisert human serum beregnet for bestemmelse av mange parametre, blant annet glukose. Kontrollmaterialet oppbevares frosset ved -10°C til -20°C, og tines i 15 til 20 minutter ved romtemperatur før bruk. Etter at kontrollmaterialet er tint er det holdbart ved 2 - 8°C i 15 dager.

Resultater fra Liquichek-kontrollene analysert på Advia 1650 er vist i tabell 3. Rådata, intern kvalitetskontroll, referansemetoden, er vist i vedlegg 3.

Tabell 3. Resultater intern kvalitetskontroll referansemetode.

Kontroll	Innkjørt verdi glukose (mmol/l)	Gjennomsnittsverdi glukose (mmol/l)	CV % 95 % KI	n
Liquichek 1	4,6	4,55	1,1 (0,9-1,5)	26
Liquichek 2	15,9	15,75	0,7 (0,6-1,0)	26

*Vurdering*

Resultatene fra den interne kvalitetskontrollen viser at metoden har en meget god dag-til-dag presisjon.

*Innen serie presisjon beregnet ved hjelp av pasientprøver*

Innen serie presisjon er beregnet vha differansen mellom duplikatprøvene tatt på hver diabetiker. Datamaterialet er først delt inn i tre konsentrasjonsnivå av glukose. Slengere er definert som  $\text{gjennomsnitt}_{\text{diff}} \pm m \cdot \text{SD}_{\text{diff}}$ , der  $\text{gjennomsnitt}_{\text{diff}}$  er gjennomsnittet av differansene mellom duplikatmålingene og  $\text{SD}_{\text{diff}}$  er standardavviket til differansene. Faktoren  $m$  er avhengig av testens signifikansnivå (her 5 %) og av antall differanser i serien, i følge Burnett [9].

I beregning av innen serie presisjon inngår det totalt 84 parvise resultater. 13 parvise resultater (av opprinnelig 98) utgår enten fordi diabetikerne ikke fullførte undersøkelsen (2 stk.), fordi det kun foreligger enkeltmåling (7 stk.) eller fordi det var stort avvik (>10 %) mellom duplikatmålingene på referansemetoden (4 stk.). Av de resterende 85 resultater er det ekskludert 1 slenger.

Årsak til stort avvik mellom duplikatmålingene for 4 av referanseprøvene skyldtes feil med pipettering av prøvene i instrumentet. Advia 1650 ikke var riktig innstilt mht. at det var lite plasma i prøvekoppene, og følgelig ikke innstilt til riktig "dødvolum" i prøvekoppene. Resultatene fra disse 4 prøvene er også utelatt i beregningene av korrelasjon og i beregningene av om hematokrit påvirker

målingene. Det er samme årsak til at det kun foreligger enkeltmåling på 7 referanseprøver, men da skjedde dette kun for den ene serien av duplikatmålinger. Disse 7 referanseprøvene er ikke trukket ut av databearbeidelsen verken mht. metodesammenligning eller mht. om hematokrit påvirker målingene.

Innen serie presisjon beregnet vha. pasientprøvene er vist i tabell 4. Rådata, referanseprøver på Advia , vedlegg 4.

Tabell 4. Innen serie presisjon på referansemetoden, beregnet vha. pasientprøver.

Gjennomsnitt glukose (mmol/l)	n	Antall slengere	CV % (95 % KI)
5,7	25	0	2,5 (2,0 – 3,5)
8,7	31	0	1,5 (1,2 – 2,1)
13,4	28	1	0,9 (0,7 – 1,3)

### Vurdering

Referansemetoden viser god innen serie presisjon. CV er  $\leq 2,5$  % på alle 3 nivå.

### Riktighet

Referansemetodens riktighet er dokumentert ved hjelp av glukosekontroller (ferskfrosset serum) på to nivå fra NOKLUS. De to NOKLUS-kontrollene ble analysert på 2 ulike analysedager i utprøvsperioden (innledningsvis og avslutningsvis), med ti analyseringer på hver kontroll hver analysedag.

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

Tabell 5. NOKLUS-kontroller analysert på referansemetoden.

Kontroll	Dato	Oppgitt glukoseverdi fra referanselab. i Belgia (mmol/l)	Gjennomsnittsverdi glukose (mmol/l)	n	CV % (95 % KI)	% avvik fra oppgitt verdi
NOKLUS 1	22.03.02	4,54	4,49	10	0,3 (0,2-0,5)	-1,0 %
	10.06.02		4,39	10	0,3 (0,2-0,5)	-3,2 %
NOKLUS 2	22.03.02	6,54	6,48	10	0,4 (0,3-0,7)	-0,9 %
	10.06.02		6,35	10	0,4 (0,3-0,8)	-3,0 %

### Vurdering

Resultatene på NOKLUS-kontroller stemmer godt overens med oppgitte verdier (viser avvik  $\leq 3,2$  %).

## GlucoMen Glyco

### Presisjon

#### Intern kvalitetskontroll

Glucose Control N og H er vannbaserte sukkerløsninger beregnet til kontroll av GlucoMen Glyco blodsukkerapparat. Løsningen er klar til bruk.

Det ble utført intern kvalitetskontroll på de to GlucoMen Glyco-apparatene som ble benyttet under den standardiserte delen av utprøvingen (apparat A og B) hver dag apparatene var i bruk. Resultater fra analysing av Glucose Control N og H på apparat A og B er vist i tabell 6. På apparat A er det benyttet ett lot-nummer av strimler, mens det på apparat B er benyttet tre lot-numre av strimler (se tabell 2).

Rådata, intern kvalitetskontroll, GlucoMen Glyco, er vist i vedlegg 5.

Tabell 6. Resultater intern kvalitetskontroll på GlucoMen Glyco, analysert av bioingeniør.

GlucoMen Glyco	Oppgitt glukoseverdi	Glukose gjennomsnittsverdi (mmol/l)	CV % 95 % KI	n
Apparat A	Control N	5,8	3,8 (2,7 – 6,1)	14
Apparat B	5,3 – 7,4 mmol/l	5,7	5,2 (3,8 – 8,4)	14
Apparat A	Control H	18,4	4,5 (3,3 – 7,2)	15
Apparat B	14,2 – 20,5 mmol/l	18,7	3,9 (2,9 – 6,2)	15

Apparatene som diabetikerne benyttet ble kontrollert en gang av bioingeniør den dagen diabetikerne møtte til hovedutprøvingen. Det ble benyttet Glucose Control H til dette. Resultatene fra disse analysingene er vist i tabell 7.

Tabell 7. Resultater intern kvalitetskontroll på GlucoMen Glyco, analysert av bioingeniør på diabetikernes apparater.

GlucoMen Glyco	Oppgitt glukoseverdi	Glukose gjennomsnittsverdi (mmol/l)	CV % 95 % KI	n
Diabetikernes apparater	Control H 14,2 – 20,5 mmol/l	19,0	4,8 (4,2 – 5,6)	93

### Vurdering

Apparat A og B viser middelvei innenfor oppgitt område for begge kontrolløsningene (Control N og Control H). Presisjon for hvert apparat er akseptabel med CV fra 3,9 % til 5,2 %. På diabetikernes apparater viser "Control H" omtrent samme gjennomsnitt som på apparat A og B. Presisjonen er også akseptabel her, med CV = 4,8 %. Dvs. bruk av mange apparater (n = 93) ser ikke ut til å påvirke presisjonen i negativ retning. Ingen enkeltresultater på apparat A og B var utenfor

oppgitt glukoseverdi for kontrolløsningene. På diabetikernes apparater var totalt 5 resultater like over den øvre oppgitte verdien for ”Control H”.

*Presisjon under standardiserte forsøksbetingelser*

For beregninger av presisjon, inndeling i nivå og eksklusjon av slengere, se tidligere.

Under standardiserte forsøksbetingelser er innen-serie presisjon beregnet vha. 95 prøver målt i duplikat på GlucoMen Glyco, apparat A (ett lot-nummer av strimler), og 96 prøver målt i duplikat på apparat B (tre ulike lot-nummer av strimler). Av de opprinnelige 98 prøvene utgår to prøver fordi to diabetikere trakk seg før den avsluttende utprøvingen. På apparat A er i tillegg resultat fra en diabetiker utelatt fordi det kun ble analysert en måling. Det ble sjekket for slengere på hvert av de tre konsentrasjonsnivåene. Det ble ikke påvist slengere i dette datamaterialet.

Resultatene er vist i tabell 8.

Rådata, resultater fra utprøving av GlucoMen Glyco under standardiserte betingelser, er vist i vedlegg 6.

Tabell 8. Presisjon innen serie på GlucoMen Glyco under standardiserte forsøksbetingelser.

GlucoMen Glyco	Glukosenivå mmol/l	n	Antall slengere	Gjennomsnitt glukose (mmol/l)	CV % (95 % KI)
Apparat A	<7	29	0	5,5	4,0 (3,2-5,4)
Apparat B	< 7	29	0	5,4	4,3 (3,4-5,8)
Apparat A	7-10	32	0	8,3	4,2 (3,4-5,6)
Apparat B	7-10	34	0	8,5	4,1 (3,3-5,4)
Apparat A	> 10	34	0	12,5	3,9 (3,1-5,1)
Apparat B	> 10	33	0	12,9	4,3 (3,5-5,7)

*Vurdering*

Under standardiserte forsøksbetingelser er presisjonen innen-serie på pasientprøver god. CV er ca 4 % på tre konsentrasjonsnivå. Resultatet er innenfor kvalitetskravet fra ADA. Vær imidlertid oppmerksom på usikkerheten i de beregnede verdier (konfidensintervallene). Det er ingen forskjell i presisjon mellom GlucoMen Glyco apparat A, der det kun er benyttet ett lot-nummer, og GlucoMen Glyco apparat B, der det er benyttet tre ulike lot-nummer av strimler.

*Presisjon hos diabetikerne*

Diabetikerne skulle utføre fem duplikatmålinger på GlucoMen Glyco på fem ulike dager hjemme hos seg selv og deretter en duplikatmåling da de kom til NOKLUS til den avsluttende utprøvingen. Målingene hjemme kunne eventuelt gjøres i tilknytning til at de skulle måle seg med eget instrument. Tre ulike lot-numre av teststrimler var fordelt likt mellom diabetikerne.

13 diabetikere har ikke utført hjemmemålingene, enten fordi de ikke har forstått hva de skal gjøre eller fordi de ikke hadde tid. Dessuten er det noen som har redusert på antall målinger i forhold til det som var beskrevet. Det inngår 401 resultater i beregning av presisjon på diabetikernes hjemmemålinger. Da er det ekskludert 5 slengere.

Diabetikernes egenmåling på NOKLUS ble utført under tilsyn av bioingeniør. Av disse målingene inngår 91 resultater i beregning av presisjon. 4 diabetikere (av opprinnelig 98) utgår enten fordi de trakk seg før hovedutprøvingen (2. stk.), fordi hovedutprøvingen ble avbrutt pga. sykdom (1 stk.) eller fordi det var problemer med å få trukket blod opp i strimmelen (1 stk., lot-nr. 1015025). Av de 94 resterende resultater er det ekskludert 3 slengere. For 2 av de ekskluderte resultatene har bioingeniøren under prøvetakingen notert at strimmelfeltet ikke var helt dekket med blod på den ene av duplikatmålingene.

Resultater fra hjemmemålingene og egenmåling på NOKLUS er vist i tabell 9. Rådata, egenmåling, er vist i vedlegg 7 og 8.

Tabell 9. Presisjon på GlucoMen Glyco, diabetikernes egenmåling hjemme og på NOKLUS.

Analysested	Glukosenivå mmol/l	Glukose gjennomsnitt (mmol/l)	n	Antall slengere	CV % (95 % KI)
Hjemme	< 7	5,4	141	2	6,5 (5,8-7,4)
NOKLUS	< 7	5,2	26	1	8,1 (6,4-11,2)
Hjemme	7-10	8,3	152	1	4,5 (4,1-5,2)
NOKLUS	7-10	8,5	31	1	11,2 (9,0-15,0)
Hjemme	> 10	12,7	108	2	6,2 (5,5-7,2)
NOKLUS	> 10	12,8	34	1	4,1 (3,3-5,4)

*Vurdering*

Resultatene viser at diabetikerne oppnår en presisjon på sine målinger utført på NOKLUS med CV fra 4 – 11 %, som er i overkant av kvalitetskravet fra ADA. Dette er noe dårligere enn presisjon av bioingeniørens målinger (CV ca. 4 %). En sannsynlig årsak til dette er at GlucoMen Glyco kan gi feilmålinger ved for lite blod på strimmelen, og at diabetikerne ikke er like oppmerksomme på dette som bioingeniøren.

Resultatene viser også, og kanskje litt uventet, at diabetikerne oppnår litt bedre presisjon på egenmålinger utført hjemme sammenlignet med målingene utførte på NOKLUS. Dette gjelder for de to laveste glukosenivåene. I det høyeste nivået, dvs. ved glukose > 10 mmol/l, oppnår diabetikerne

best presisjon på målinger utført på NOKLUS. Pga. at diabetikerne har utført og notert hjemmemålingene på egenhånd, er det større usikkerhet knyttet til registrering av disse resultatene enn dem som ble oppnådd på NOKLUS. Registrerings skjemaene fra hjemmemålingene er tolket etter skjønn, og resultatene fra hjemmemålingene bør ikke tillegges for stor vekt.

Tabell 10 viser en oversikt over presisjon på målinger på GlucoMen Glyco utført av diabetikere ved den avsluttende konsultasjonen på NOKLUS, delt inn etter diabetikere med og uten opplæring. I disse beregningene inngår det totalt 89 resultater. 4 stk. (av opprinnelig 98) utgår enten fordi diabetikere trakk seg før hovedutprøvingen (2 stk.), fordi hovedutprøvingen ble avbrutt pga. sykdom (1 stk.) eller fordi det var problemer med å få trukket blod opp i strimmelen (1 stk., lot-nr. 1015025). Av de 94 resterende resultater er det ekskludert til sammen 5 slengere (for alle nivå). For alle de ekskluderte resultatene har bioingeniøren under prøvetakingen notert at strimmelfeltet ikke var helt dekket med blod på den ene av duplikatmålingene.

Tabell 10. Presisjon på GlucoMen Glyco, diabetikernes egenmålinger på NOKLUS, delt inn etter diabetikere med og uten opplæring.

Opplæring	Glukosenivå mmol/l	Gjennomsnitt (mmol/l)	n	Antall slengere	CV % (95 % KI)
Ja	< 7	5,2	9	0	9,6 (6,5 – 18,3)
Nei	< 7	5,3	17	1	7,2 (5,4 – 11,0)
Ja	7 - 10	8,3	17	1	6,2 (4,7 – 9,5)
Nei	7 - 10	8,9	13	1	6,2 (4,4 – 10,2)
Ja	> 10	12,4	15	1	2,2 (1,6 – 3,5)
Nei	> 10	12,9	18	1	3,4 (2,5 – 5,1)

### Vurdering

For de to høyeste glukosenivåene er CV % lik eller bedre i gruppen med opplæring enn i gruppen uten opplæring. I det laveste nivået er det derimot motsatt, dvs. CV % er dårligst i gruppen med opplæring. Fordi de seks gruppene er små, blir usikkerheten i de beregnede CV % stor (konfidensintervallene er vide). Konfidensintervallene på hvert nivå av glukose er overlappende, hvilket tilsier at det ikke er signifikant forskjell i presisjon mellom gruppen med og uten opplæring. F-test bekrefter også dette.

Imidlertid ser det ut til at opplæringen har hatt en annen effekt, nemlig på dette med å kalibrere apparatet. I gruppen uten opplæring er det atskillig flere med gal kalibreringskode i apparatet enn i gruppen med opplæring. Gal kalibreringskode kan påvirke målingens riktighet. Dette vil bli nærmere diskutert under oppsummering av differanseplottet fra diabetikernes egenmålinger (figur 4).

### Metodesammenligning

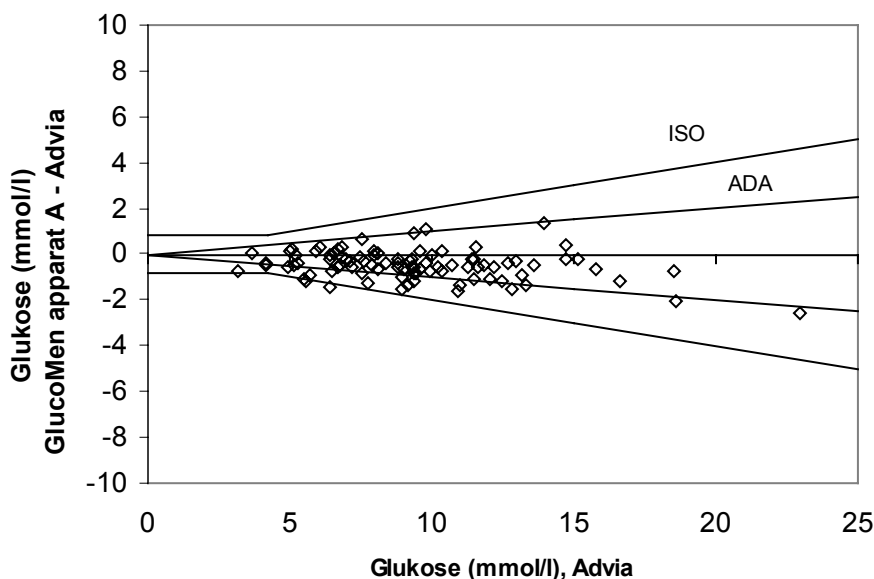
#### Sammenligning av verdier

For vurdering av nøyaktighet er sammenligningen av GlucoMen Glyco og referansemetoden fremstilt vha differanseplot (figur 2-4). I differanseplottet representerer x-aksen gjennomsnittet av duplikatmålinger på referansemetoden. Y-aksen viser differansen mellom første måling på GlucoMen Glyco og gjennomsnittet av referansemetodens duplikatmålinger (GlucoMen Glyco minus referansemålingen). Differanseplottet gir et bilde av både tilfeldige og systematiske avvik og avspeiler dermed GlucoMen Glyco-resultatenes totale målefeil (nøyaktigheten av målingene). Grensene i differanseplottene er basert på kvalitetskrav diskutert i eget kapittel tidligere i rapporten. Under standardiserte betingelser benyttes det optimale kravet fra ADA på 10 % og ISO-kravet på 20 %. For diabetikerens egenmåling benyttes kravet fra ADA og det "justerte ISO-kravet" på 25 %, i plottet betegnet som "justert ISO" (figur 4). Resultatene i de ulike differanseplottene oppsummeres i tabell 11 og vurderes på side 23.

#### Sammenligning av verdier under standardiserte forsøksbetingelser

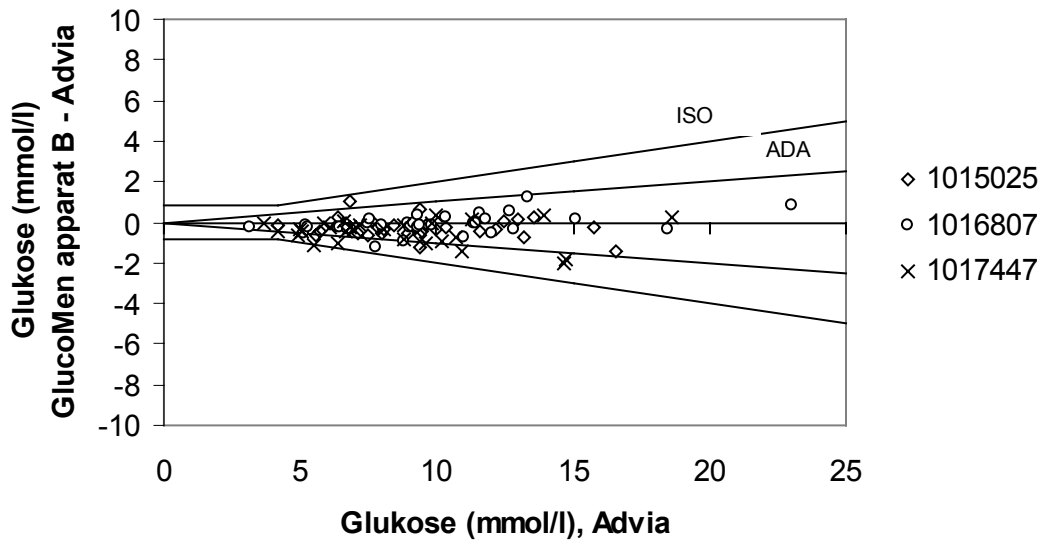
Korrelasjon ble utført med 92 prøver analysert på GlucoMen Glyco og Advia. Det mangler resultater fra 2 diabetikere som trakk seg før hovedutprøvingen. I tillegg er det fjernet 4 resultater fra materialet fordi det var for stort avvik (>10 %) mellom duplikatmålingene på Advia. Årsaken til dette er beskrevet på side 14.

Figur 2 viser korrelasjon mellom GlucoMen Glyco (apparat A) og Advia. Målingene på GlucoMen Glyco er gjort med strimler med samme lot-nummer (1015025). Det er 92 gjeldende resultater.



Figur 2: GlucoMen Glyco (apparat A med lot 1015025), sammenlignet med referansemetoden (Advia) under standardiserte forsøksbetingelser (n= 92). X-aksen representerer gjennomsnittet av referansemetodens duplikatmålinger, og y-aksen viser differansen mellom enkeltmåling på GlucoMen Glyco og gjennomsnittet av referansemetodens duplikatmålinger.

Figur 3 viser korrelasjon mellom GlucoMen Glyco (apparat B) og Advia. Målingene på GlucoMen Glyco er gjort med tre ulike lot-nummer med like mange målinger på hver. Det er 92 gjeldende resultater.

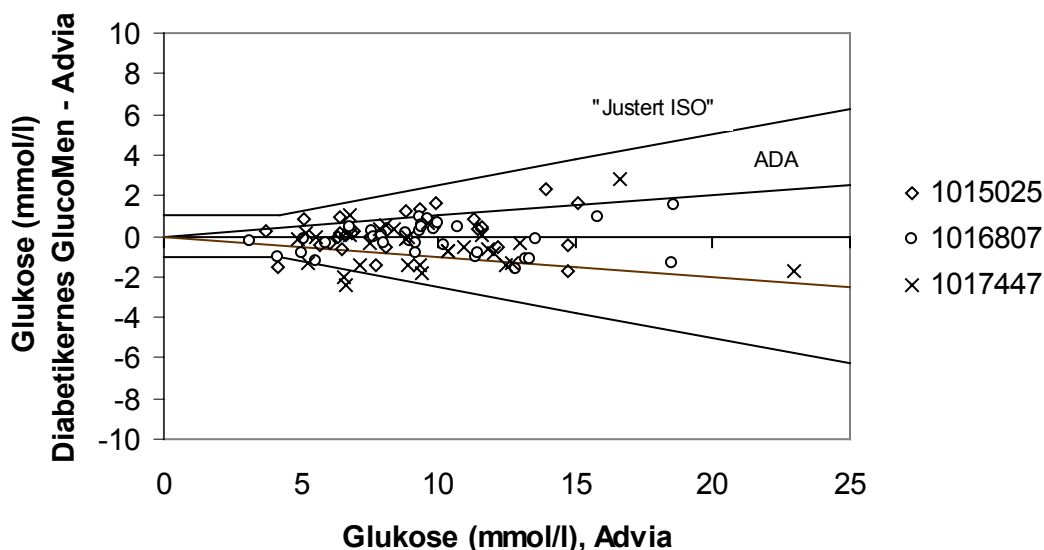


Figur 3: GlucoMen Glyco (apparat B med tre lot-nummer) sammenlignet med referansemetoden (Advia), under standardiserte forsøksbetingelser (n=92). X-aksen representerer gjennomsnittet av referansemetodens duplikatmålinger, og y-aksen viser differansen mellom enkeltmåling på GlucoMen Glyco og gjennomsnittet av referansemetodens duplikatmålinger.

*Sammenligning av verdier, diabetikernes egenmålinger*

Korrelasjonen mellom diabetikernes egenmålinger og referansemetoden ble utført med 90 prøver. Resultatene er presentert samlet i et differanseplot, figur 4. Resultater fra 8 diabetikere er utelatt: 2 diabetikere trakk seg før hovedutprøvingen, 1 diabetiker trakk seg underveis på grunn av sykdom, 1 diabetiker hadde mislykket måling (problem med å få trukket blod opp i strimmelen, lot-nr. 1015025), og 4 resultater er utelatt fordi det var stort avvik mellom duplikatmålingene på referansemetoden.

De videste grensene som er tegnet inn i dette differanseplottet er ikke identiske med grensen i figur 2 og 3, men er tilpasset diabetikernes egenmålinger, her kalt ”justert ISO”.



Figur 4: Diabetikernes målinger på GlucoMen Glyco (90 apparater og 3 lot av strimler) sammenlignet med referansemetoden (n=90). X-aksen representerer gjennomsnittet av referansemetodens duplikatmålinger, og y-aksen viser differansen mellom 1. måling på GlucoMen Glyco og gjennomsnittet av referansemetodens duplikatmålinger.

*Avvik fra referansemetoden*

Det er gjort en opptelling av antall resultat i differanseplottene som ligger utenfor grensene. Resultatene av måling nr. 2 i alle duplikatene er også talt opp (ikke vist i differanseplott). Avvik fra referansemetoden er vist i tabell 11.

Tabell 11. Avvik fra referansemetoden. Prosentvis antall GlucoMen Glyco-resultater med avvik utenfor grensene.

Undersøkt av	Apparat	n	Resultat > ADA (> ± 10 %)	Resultat > ISO > ± 20 % (og > ± 0,83 mmol/l ved nivå ≤ 4,2)	Resultat > "justert ISO" > ± 25 % (og > ± 1,0 mmol/l ved nivå ≤ 4,2)	Vist i figur
Bioing.	A 1. måling	92	23 %	3 %		2
Bioing.	A 2. måling	91	40 %	3 %		
Bioing.	B 1. måling	92	15 %	1 %		3
Bioing.	B 2. måling	92	32 %	0 %		
Diabetiker på NOKLUS	1. måling	90	30 %	7 %	4 %	4
Diabetiker på NOKLUS	2. måling	90	28 %	10 %	6 %	

*Samlet vurdering av differanseplott og avvik*

## Figur 2 og tabell 11

I figur 2 kan man se at resultatene ligger innenfor ISO-grensen. Opptellingen i tabell 11 viser at 97 % av resultatene er innenfor ISO-grensen, men at 23 % av resultatene ligger utenfor det optimale kravet fra ADA. Differanseplottet avslører en tendens til at GlucoMen Glyco-resultatene ligger systematisk lavere enn referansemålingene. Under standardiserte betingelser er kvalitetskravet som stilles i ISO-guiden oppnådd.

## Figur 3 og tabell 11

I figur 3 vises også resultater under standardiserte betingelser, men her med tre ulike lot-nummer av strimler i bruk. Prøvene ble analysert på GlucoMen Glyco-apparat B. Ut fra differanseplottene ser det ikke ut som om at bruken av tre forskjellige lot-numre påvirker kvaliteten i negativ retning. I tabell 11 ser det tvert i mot ut som om disse resultatene er noe bedre enn da kun ett lot-nummer var i bruk. Kvalitetskravet i ISO-guiden er oppnådd. Lot-variasjon blir vurdert i et eget avsnitt senere i rapporten.

## Figur 4 og tabell 11

I figur 4 vises resultatene fra diabetikernes egenmålinger. 90 ulike GlucoMen Glyco-instrument, og tre ulike lot av strimler har vært i bruk. Resultatene her er litt dårligere enn under standardiserte betingelser, da 7 % av resultatene avviker mer enn kvalitetskravet gitt i ISO-guide 15197. En årsak til dette kan være at noen målinger er utført med for lite blod på strimmelen. En annen årsak kan være at 16 % (av  $n = 95$ ) av diabetikerne ikke hadde stilt inn riktig kode i apparatet i forhold til strimlene som ble benyttet. Her var det en klar forskjell mellom gruppen med og uten opplæring, da de fleste av dem med gal kode var i gruppen uten opplæring (13 % av  $n = 95$ ). I praksis viste det seg at mange hadde problemer med å lære seg dette med innstilling av riktig kode på egenhånd, dvs. vha. brukerveiledningen som hører med til apparatet. Noen fikk ikke apparat inn i "kalibreringsmodus", mens andre forsøkte å kalibrere med "Check-strimmelen". Under evaluering av brukerveiledningen kommer det også fram at dette var problematisk, da forholdsvis mange ikke er fornøyde med veiledningens beskrivelse av hvordan apparatet skal kalibreres (se side 30). Faktisk var det en som valgte å avbryte utprøvingen fordi han ikke klarte å lære seg å kalibrere apparatet selv etter å ha fått opplæring.

Det "justerte" kvalitetskravet er oppnådd, i det ca. 95 % (henholdsvis 96 og 94 %) av resultatene viser avvik  $< \pm 25$  % (og  $< \pm 1,0$  mmol/l ved nivå  $\leq 4,2$  mmol/l) fra referansemetoden.

**Vurdering av lot-variasjon**

Det er ikke satt opp separate lot-til-lot forsøk i utprøvingen. Tre ulike lot av strimler inngikk i selve utprøvningsarbeidet, i det både diabetikernes egenmålinger og utprøvingen under standardiserte forsøksbetingelser ble utført med tre lot. Fordeling av strimler blant diabetikere er vist i figur 1 og antall målinger under standardiserte forsøksbetingelser er vist i tabell 2. Det er resultatene under standardiserte betingelser som er benyttet til å vurdere eventuelle forskjeller mellom de tre lot som var i bruk.

**Metode**

Under standardiserte forsøksbetingelser ble det tatt to prøver til måling på referansemetoden og to prøver til måling med en av de tre lot 1015025, 1016807 eller 1017447 på apparat B. Oppsettet gir mulighet for å sammenligne hver lot analysert på apparat B med referansemetoden. Målingene med tre lot av strimler er gjort på ulike grupper av diabetikere og resultatene med de tre lot kan derfor ikke sammenlignes direkte.

**Statistiske beregninger**

For å påvise eventuelle forskjeller er det benyttet tosidig t-test for parvise resultater mellom hver lot og referansemetoden (parvise resultater mellom gjennomsnitt av duplikatmålingene på hver lot og gjennomsnitt av referansemetoden). I beregningene inngår det totalt 92 parvise resultater. Resultater fra seks diabetikere (av opprinnelig 98) utgår enten fordi diabetikere ikke fullførte undersøkelsen (2 stk.) eller fordi det var stort avvik mellom duplikatmålingene på referansemetoden (4 stk.). Det ble sjekket for slengere i hver serie med parvise resultater, men det ble ikke funnet slengere i dette materialet.

Lot-forskjell er vist i tabell 12 og i figur 5.

NB! I tabell 12 er det ulike gjennomsnitt for referansemetoden fordi dette er resultater fra ulike grupper av diabetikere.

**Resultat**

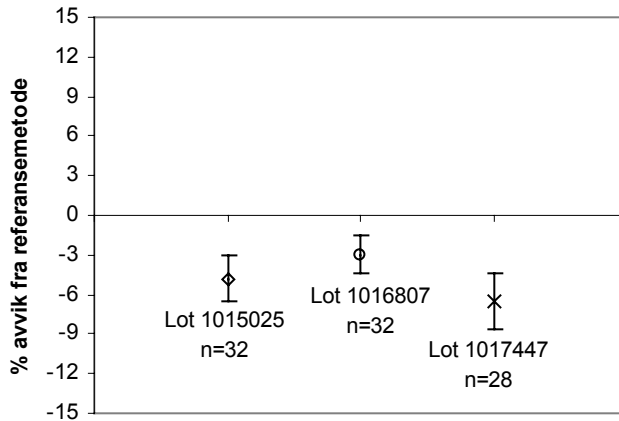
Det påvises en signifikant forskjell på gjennomsnittlig 4,8 % mellom lot 1015025 og referansemetoden.

Det påvises en signifikant forskjell på gjennomsnittlig 3,0 % mellom lot 1016807 og referansemetoden.

Det påvises en signifikant forskjell på gjennomsnittlig 6,5 % mellom lot 1017447 og referansemetoden.

Tabell 12. Lot-variasjon. Paret t-test mellom lot 1015025 (apparat B) og referansemetoden, mellom lot 1016807 (apparat B) og referansemetoden, og mellom lot 1017447 (apparat B) og referansemetoden, undersøkt hos bioingeniør.

	Referanse- metode	Apparat B Lot 1015025	Referanse- metode	Apparat B Lot 1016807	Referanse- metode	Apparat B Lot 1017447
Gjennomsnitt glukose, mmol/l	9,4	9,0	9,9	9,6	8,6	8,0
% avvik fra referansemetoden (95 % konfidensintervall)	-4,8 (-6,5 – (-3,0))		-3,0 (-4,4 – (-1,6))		-6,5 (-8,7 – (-4,3))	
n	32		32		28	
p-verdi	0,000		0,000		0,000	



Figur 5. Lot-variasjon. % gjennomsnittlig avvik fra referansemetoden (med 95 % konfidensintervall), undersøkt hos bioingeniør.

### Vurdering

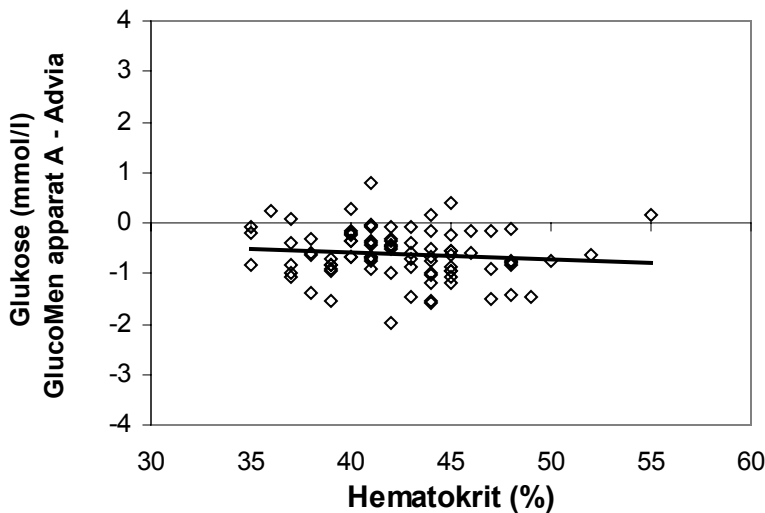
De tre lot av strimler som er med i undersøkelsen viser i gjennomsnitt 3 til 6,5 % lavere resultater enn referansemetoden. Av figur 5 kan vi se at det ikke er påviselig forskjell mellom hvor mye hver lot avviker fra referansemetoden (konfidensintervallene overlapper hverandre). De påviste forskjellene er imidlertid ikke større enn at målinger med disse tre lot tilfredsstillers kvalitetskravet gitt i ISO/DIS Guide 15197. Dette går fram av figur 3 (og tabell 11). Figur 3 er basert på de samme resultatene som inngår i beregning av lot-variasjon.

### Effekt av hematokrit

Fra produsenten er det oppgitt at resultatene på GlucoMen Glyco ikke skal påvirkes av hematokritverdier mellom 25 og 50 %. For å undersøke effekten av hematokrit, ble det tatt en venøs prøve til hematokrit av nesten alle diabetikerne. Dette var frivillig for den enkelte diabetiker, og det mangler prøver av 4 diabetikere, enten fordi den venøse prøvetakingen var vanskelig, eller fordi diabetikeren ikke ville at det skulle stikkes venøst.

Figur 5 viser differanseplot der x-aksen representerer hematokrit og y-aksen viser differansen mellom gjennomsnittet av duplikatmålinger på GlucoMen Glyco apparat A og gjennomsnittet av referansemetodens duplikatmålinger. Det er 88 gjeldende resultater. 10 resultater (av opprinnelig 98) utgår enten fordi diabetikerne ikke fullførte undersøkelsen (2 stk.), fordi det var stort avvik (>10 %) mellom duplikatmålingene på referansemetoden (4 stk.) eller fordi det ikke er tatt venøs prøve til bestemmelse av hematokrit (4 stk.).

Rådata er vist i vedlegg 9.



Figur 5. Påvirkning av hematokrit. X-aksen viser hematokrit, og y-aksen viser differansen mellom gjennomsnittet av duplikatmålinger på GlucoMen Glyco apparat A og gjennomsnittet av referansemetodens duplikatmålinger.

### Vurdering

Det er en svak helning på trendlinjen i figur 5, men siden helningen er liten vurderes det slik at hematokrit mellom 35 og 55 % ikke påvirker målingen av glukose på GlucoMen Glyco.

## SPØRREUNDERSØKELSE

Alle diabetikerne fylte ut to spørreskjema, ett om apparatets brukervennlighet og ett om brukerveiledningen som hører til GlucoMen Glyco, da de var inne til den avsluttende konsultasjonen. Noen få diabetikere trengte hjelp til dette.

Spørreskjema, brukervennlighet, vedlegg 10.

Spørreskjema, brukerveiledning, vedlegg 11.

### Brukervennlighet av GlucoMen Glyco

Diabetikerne ble bedt om å svare på 3 spørsmål om apparatets fysiske utforming og 5 spørsmål om hvordan det er å bruke apparatet. På spørsmål om hvordan det er å bruke apparatet er resultatene delt inn etter om diabetikerne hadde fått opplæring eller ikke.

Resultatene fra disse spørsmålene er oppsummert i tabell 13.

87 % av diabetikerne synes at apparatet har passelig størrelse. Ingen synes at apparatet er for lite, mens 10 % synes at det er for stort. Ca. 95 % synes tallene i displayet er lette å lese, og at det er lett å oppfatte lydssignal fra apparatet. Noen få gir kommentarer om at lyden kunne være sjenerende i visse situasjoner, og at det ville være ønskelig å kunne slå denne av.

87 % av diabetikerne oppgir at det går greit å sette strimmel i apparatet. Kommentarer fra dem som svarer ”nei”, går på at strimlene er små, at noen strimler delte seg, og at det er vanskelig å finne åpningen i apparatet der strimlene skal settes inn. Det er ingen særlig forskjell mellom gruppen med og uten opplæring.

84 % av diabetikerne oppgir at det går greit å applisere blod på strimmelen, mens 12 % svarer ”nei” til dette. Det er flere av dem uten opplæring (17 %) enn dem med opplæring (7 %) som svarer ”nei”, og de kommenterer at det er en stor bloddråpe som skal til, at det tar ”lang tid” å fylle strimmelen med blod, og dessuten at apparatet starter nedtellingen før strimmelen er fylt med blod.

79 % av diabetikerne svarer ”ja” til å at det går greit å kode apparatet, mens 16 % svarer ”nei”. Det er flere av dem uten opplæring som svarer ”nei” enn dem med opplæring. Kommentarene fra disse går på at de synes det er tungvint å kode dette apparatet, og at de ikke finner ut hvordan dette skal gjøres på egenhånd, dvs. vha. brukerveiledningen. Flere oppfattet det som om de skulle kalibrere vha. Check-strimmelen. Noen påpeker at dette med kodingen er spesielt vanskelig i begynnelsen.

De fleste (85 %) synes at apparatet er enkelt å betjene. Av dem som svarer ”nei” kommenterer flere at de synes det er problematisk med kalibreringen. Dessuten er det en som synes at apparatet krever for mange ”operasjoner”, og en annen at det er vanskelig å føre strimmelen inn i apparatet.

92 % oppgir at det ikke var tekniske problemer med apparatet i utprøvningsperioden. Av dem som svarer ”ja” er det kun en som gir kommentar, nemlig at det var problemer med kalibreringen. Sannsynligvis skyldes ikke dette et teknisk problem med apparatet.

Vel 1/3 av diabetikerne foreslår en eller flere forbedringer til GlucoMen Glyco. Diabetikerne kommer med mange ulike forslag, men en forenklet eller automatisk kalibrering er et forslag som

går igjen hos flere. Når det gjelder selve strimmelen kommer det forslag om at forpakningen av strimlene bør forbedres. f. eks. ved at de pakkes enkeltvis i folie, at innføring av strimmel i apparatet må forbedres, at det ikke skal være påkrevd med så mye blod og at oppsuging av blod i strimmelen forbedres, samt at strimmelen bør være større. Et annet forslag er at apparatet bør kunne ”lades” med flere strimler om gangen. Ellers foreslås det at minnekapasiteten utvides og at etuiet forbedres, f. eks. slik at etuiet dekker hele apparatet.

I underkant av halvparten av diabetikerne oppgir at det er en eller flere fordeler ved GlucoMen Glyco. Det er ikke en enkelt ting som peker seg spesielt ut, annet enn at mange synes apparatet er enkelt å betjene. Ellers trekkes det fram fordeler som f. eks. raskt svar (30 sekunder), godt lydsignal, store tall, behov for lite blod, god oppsuging av blod, lett å sette i strimmel, lite apparat og greit etui.

Også i underkant av halvparten av diabetikere oppgir en eller flere ulemper ved GlucoMen Glyco. Heller ikke her er det en enkelt ting som peker seg ut. Det interessante er at det som noen trekker fram som en fordel, trekker andre fram som en ulempe. Dette gjelder måletid (for lang), lydsignal (for høyt), bloddråpe (for stor), innsetting av strimmel (vanskelig) og at apparat inklusiv etui er for stort. Andre ting som påpekes som en ulempe er at apparatet har for liten minnekapasitet, har tungvint kalibrering, at strimlene er pakket i boks, at strimlene er for små, at det er lett for blodsøl når strimmelen tas ut av apparatet og misnøye med lansettspennen (ustødig i bruk, utløses for lett, vanskelig å fjerne lansetten). Det meste av dette er allerede nevnt under forslag til forbedringer.

TABELL 13. Oversikt over diabetikernes besvarelser på spørsmål om hvordan det er å bruke GlucoMen Glyco.

	Undersøkt hos diabetikere	For stort (%)	Passelig (%)	For lite (%)	Ikke besvart (%)	Antall totalt
Hva synes du om størrelsen på apparatet?	Totalt	10	87	0	3	98
		Ja (%)	Nei (%)	Ikke besvart (%)	Antall totalt	
Går det greit å sette strimmel i apparatet?	Med opplæring	84	14	2	44	
	Uten opplæring	89	7	4	54	
	Totalt	87	10	3	98	
Går det greit å applisere blod på strimmelen?	Med opplæring	89	7	4	44	
	Uten opplæring	80	17	3	54	
	Totalt	84	12	4	98	
Går det greit å kode apparatet?	Med opplæring	86	9	5	44	
	Uten opplæring	72	22	6	54	
	Totalt	79	16	5	98	
Er tallene i displayet lett å lese?	Totalt	94	2	4	98	
Er det lett å oppfatte lydsignal fra apparatet?	Totalt	96	1	3	98	
Totalt sett, synes du apparatet er enkelt å betjene?	Totalt	85	11	4	98	
Var det tekniske problemer med apparatet i utprøvningsperioden?	Totalt	4	92	4	98	

## Brukerveiledning til GlucoMen Glyco

På spørreskjemaet om brukerveiledningen ble diabetikerne først spurt om de hadde lest i brukerveiledningen. De som svarte ”ja” til dette skulle også svare på resten av spørsmålene angående brukerveiledningen, men bare de spørsmålene som omhandlet det de hadde lest om.

Tabell 14 viser at 70 % av diabetikerne har lest i brukerveiledningen, mens 27 % svarer ”nei”. Ikke overraskende er det flere diabetikere uten opplæring som har lest i veiledningen enn dem som har fått opplæring. 63 % av dem som har lest i brukerveiledningen har lest gjennom hele veiledningen, og dette er likt fordelt mellom gruppene med og uten opplæring. 60 % oppgir at de har slått opp i veiledningen ved behov. Også her er det flest i gruppen uten opplæring (73 %).

TABELL 14. Oversikt over diabetikernes besvarelser på spørsmål om hvordan de har lest brukerveiledningen til GlucoMen Glyco.

		Ja (%)	Nei (%)	Ikke besvart (%)	Antall
Har du lest i brukerveiledningen?	Med opplæring	52	46	2	44
	Uten opplæring	85	11	4	54
	Totalt	70	27	3	98
Hvis du svarer ja: Har du lest gjennom hele brukerveiledningen?	Med opplæring	59	33	8	24
	Uten opplæring	65	31	4	48
	Totalt	63	32	5	72
Og/eller har du slått opp i den ved behov?	Med opplæring	33	38	29	24
	Uten opplæring	73	15	12	48
	Totalt	60	22	18	72

Tabell 15 viser en oversikt over besvarelser om brukerveiledningen fra de 72 diabetikerne som har lest i denne. Totalt sett er 21 % og 53 % av diabetikerne henholdsvis ”meget bra fornøyde” eller ”bra fornøyde” med veiledningen. 6 % er ”mindre bra fornøyd”, mens 3 % synes veiledningen er ”dårlig”. Overraskende mange (17 %) har ikke besvart dette spørsmålet. Diabetikerne svarer omtrent det samme på spørsmålet om brukerveiledningen er laget slik at den er lett å finne fram i.

På de øvrige spørsmålene er det mange som enten har krysset av for at de ”ikke har lest om dette” eller at de ikke har besvart, dvs. det er relativt få som uttaler seg om veiledningen mht. disse spørsmålene. Men de som har uttalt seg er for det meste enten ”meget bra fornøyd” eller ”bra fornøyd”. Ett unntak er spørsmålet om hva de synes om beskrivelsen av hvordan man skal finne fram lagrede resultater. Her oppgir kun 17 % og 33 % at de enten er ”meget bra fornøyd” eller ”bra fornøyd”, mens 10 % oppgir at de er ”mindre bra fornøyd”.

Det er ett spørsmål de fleste har svart på, nemlig spørsmålet om hva de synes om beskrivelsen av hvordan man skal kalibrere apparatet. Henholdsvis 22 % og 47 % synes veiledningen er ”meget bra”

og ”bra” mht. dette, mens så mange 7 % og 8 % synes den er ”mindre bra” eller ”dårlig”. Dette gjenspeiler det faktum at mange (13 %) ikke var i stand til å lære seg å kalibrere apparatet på egenhånd vha. brukerveiledningen.

Relevante kommentarer til brukerveiledningen går på at den er uoversiktlig, har mye og vanskelig tekst og at den ikke har godt norsk språk, men bærer preg av dårlig oversettelse fra engelsk. Det påpekes også at det er benyttet feil illustrasjon på side 18 under ”Hvordan utføre en test med Checkstrimmelen”, da det på bildet er vist en teststrimmel istedenfor en Checkstrimmel. Dessuten er det en diabetiker som sier at det er upraktisk å vaske med alkohol før prøvetaking, slik det er oppgitt på side 26. Dette kan heller ikke være nødvendig. Diabetikerne foreslår å forbedre veiledningen ved å gjøre den mer oversiktlig og ved å gi en bedre forklaring av hvordan GlucoMen Glyco skal kalibreres.

TABELL 15. Oversikt over diabetikernes besvarelser på spørsmål om brukerveiledningen til GlucoMen Glyco.

Hva synes du om:	Meget bra (%)	Bra (%)	Mindre bra (%)	Dårlig (%)	Har ikke lest om dette (%)	Ikke besvart (%)	Antall
beskrivelsen av hvordan man skal stikke seg og ta blodprøve i fingeren?	24	46	1	0	22	7	72
beskrivelsen av hvordan man skal utføre en blodsuktermåling med dette apparatet?	25	58	0	0	10	7	72
beskrivelsen av hvordan man skal rengjøre apparatet?	10	44	1	0	35	10	72
beskrivelsen av hvordan man skal kalibrere apparatet?	22	47	7	8	7	9	72
beskrivelsen av hvordan man skal finne fram lagrede resultater ("gamle" prøvesvar)?	17	33	10	3	31	6	72
beskrivelsen av feilsøking og hvordan man skal finne forklaring på feilmeldinger?	11	38	3	1	40	7	72
er brukerveiledningen laget slik at den er lett å finne fram i?	19	60	0	3		18	72
totalt sett, hvor fornøyd er du med brukerveiledningen?	21	53	6	3		17	72

**REFERANSER**

1. Thienpont LM, Van Nieuwenhove B, Stöckl D, Reinhauer H, De Leenheer AP. "Determination of reference method values by isotope dilution-gas chromatography/mass spectrometry: a five years' experience of two European Reference Laboratories". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 853 – 60.
2. Fraser CG, Petersen PH. "Quality goals in external quality assessment are best based on biology". *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53 (suppl. 212): Chapter I.
3. Fraser CG, Petersen PH, Ricos C, Haeckel R. "Proposed Quality Specifications for the Imprecision and Inaccuracy of Analytical Systems for Clinical Chemistry". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30 (5): 311 - 7.
4. Biological Variability Data bank, Westgard Quality Corporation 1998 (<http://www.westgard.com/intra-inter.htm>)
5. Stöckl D, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Libeer JC, Petersen PH, Ricos C. "Desirable Routine Analytical Goals for Quantities Assayed in serum". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33 (3): 157 - 69.
6. American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1996; 19 (suppl 1): 62 - 6.
7. Skeie S, Thue G, Sandberg S. "Patient-derived Quality Specifications for Instruments Used in Self-Monitoring of Blood Glucose". *Clinical Chemistry* 2001; 47 (1): 67 - 73.
8. International Organization for Standardization. Requirements for in vitro blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO/TC 212/W 3. Draft International Standard ISO/DIS 15197. Geneva, Switzerland: ISO, 2001.
9. Skeie S, Thue G, Nerhus K, Sandberg S. "Instruments for Self-Monitoring of Blood Glucose: Comparisons of Testing Quality Achieved by Patients and a Technician". *Clinical Chemistry* 2002; 48 (7): 994 – 1003.
10. Burnett RW. "Accurate Estimation of Standard Deviations for Quantitative Methods Used in Clinical Chemistry". *Clinical Chemistry* 1975; 21 (13): 1935 - 1938.

**VEDLEGG**

- Vedlegg 1. *Serienummer, GlucoMen Glyco instrumenter*
- Vedlegg 2. *Informasjonsbrev til diabetikerne*
- Vedlegg 3. *Rådata, intern kvalitetskontroll, Advia*
- Vedlegg 4. *Rådata, referanseprøver, Advia*
- Vedlegg 5. *Rådata, intern kvalitetskontroll, GlucoMen Glyco*
- Vedlegg 6. *Rådata, resultat på GlucoMen Glyco under standardiserte betingelser*
- Vedlegg 7. *Rådata, diabetikernes egenmåling, GlucoMen Glyco (NOKLUS)*
- Vedlegg 8. *Rådata, diabetikernes egenmåling, GlucoMen Glyco (hjemme-målinger)*
- Vedlegg 9. *Rådata, hematokrit*
- Vedlegg 10. *Spørreskjema, brukervennlighet*
- Vedlegg 11. *Spørreskjema, brukerveiledning*