



HemoCue Urine Albumin

*Ett system för mätning av U-Albumin,
tillverkat av HemoCue AB*

*Rapport från en utprövning,
organiserad av SKUP "Skandinavisk utprövning av
laboratorieutrustning för primärvården"*

UTPRÖVNING AV HemoCue Urine Albumin

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	2
PLANERING	4
MATERIAL OCH METODER	5
Provtagning	5
Förvaring av prov	5
Mätning av Urin–Albumin	
HemoCue Urine Albumin	5
Jämförelsemetoden Roche	7
Jämförelsemetoden Beckman	8
Behandling av rådata.....	9
Verifiering av jämförelsemetoderna	10
Utprovningens genomförande	13
Tilläggsundersökning	17
ANALYTISKA KVALITETSMÅL	19
RESULTAT OCH DISKUSSION	21
Imprecision	21
Jämförelse med Roches metod	25
Jämförelse med Beckmans metod	30
Erfarenheter från båda metodjämförelserna	35
Tilläggsundersökning	37
PRAKTISKA SYNPUNKTER	38
REFERENSER	39

Bilagorna 1 – 5. Rådata. Bifogas endast till tillverkaren.
a = patientdata, b = internkontrolldata.

Bilaga 6. Tillverkarens kommentar till SKUP-rapporten.

SAMMANFATTNING

SKUP och Karolinska Laboratoriet har på uppdrag av HemoCue AB gjort en utprövning av mätsystemet HemoCue Urine Albumin (HemoCue UA).

HemoCue UA är ett mätsystem för bestämning av albumin i urin på låg koncentrationsnivå. Bestämningen görs för att upptäcka tidiga tecken på kärlskada på patienter med diabetes och/eller hypertoni. Systemet är avsett för patientnära screening och uppföljning av lågradig albuminuri (även kallat mikroalbuminuri). Mätsystemet består av HemoCue UA-mikrokuvetter och HemoCue UA-fotometer som är en speciellt anpassad fotometer.

När man mäter med HemoCue UA fyller man kyvetten med urin med hjälp av kapillärkraften. Provolymen är 15 µL. Kyvetten placeras sedan i fotometern. I kyvetten blandas prov och reagens genom att kyvetten vibrerar kraftigt. Albumin från provet binds till antikroppar mot albumin från reagenset. De bildade albuminantikroppscomplexen orsakar en grumling (turbiditet). Turbiditeten orsakar en absorbans som är proportionell mot albuminkoncentrationen i provet. Absorbansen mäts vid 610 nm. Efter 90 sekunder visas U–Albumin-koncentrationen i fotometerens sifferfönster. Mätintervallet är 10 – 150 mg/L. Lägre koncentrationer visas med ”LLL” och högre visas med ”HHH” i sifferfönstret.

HemoCue UA-resultaten har i denna utprövning jämförts med dem som fås med två olika sjukhusmetoder, Roches turbidimetriska metod på mångkanalsanalysatorn Roche Modular och Beckmans nefelometriska metod på instrumentet Beckman Image. Båda metoderna är ackrediterade och godkända av den amerikanska myndigheten "Food and Drug Administration" (FDA).

Utprövningens resultat har värderats utifrån analytiska kvalitetsmål som kan härledas från biologisk variation för U–Albumin. Det analytiska kvalitetsmålet har i denna utprövning satts till tillåtet-total-fel på ±8 mg/L vid resultat med jämförelsemetoden under 18 mg/L och till ±45 % inom resten av mätområdet. 95 % av alla mätningar ska falla inom toleransgränserna.

Resultat

Inomserieimprecisionen varierade för sjukhuslaboratoriet och för primärvårdslaboratorierna mellan 4,2 och 8,6 CV % med de högre siffrorna för låga koncentrationer.

Mellandagsimprecisionen mättes för internkontrollen på sjukhuslaboratoriet och på primärvårdslaboratorierna samt för patientproverna på sjukhuslaboratoriet. Den varierade mellan 4,3 och 11,9 % CV med de högre siffrorna för låga koncentrationer.

Dessa siffror kan jämföras med utprövningens analytiska kvalitetsmål som tillåter imprecisionen 18 % CV. Även det alternativa kvalitetsmålet CV = 15 % liksom HemoCue ABs egna specifikationer uppfylls. HemoCue UA uppvisar alltså låg imprecision och precisionen bedöms som bra.

Jämförelse med Roches metod

Den linjära regressionen för resultaten med HemoCue UA (y) och Roche (x) ger en riktningskoefficient som inte är signifikant skild från 1, och ett intercept som inte är signifikant skild från 0 mg/L. Den linjära korrelationen är acceptabel med $R^2 = 0,94$.

HemoCue UA-resultaten uppmätta på sjukhuslaboratoriet visar bara små medelavvikelser i förhållande till Roche-resultaten och någon statistiskt signifikant medelavvikelse har inte påvisats på någon koncentrationsnivå.

När effekten av både systematisk avvikelse och slumpmässiga fel med HemoCue UA bedömdes på resultaten från sjukhuslaboratoriet visade det sig att dessa resultat uppfyller de analytiska kvalitetsmålen. Mätresultaten på primärvårdslaboratorierna liknar de på sjukhuslaboratoriet men andelen avvikande värden i det låga koncentrationsintervallet är större.

Jämförelse med Beckmans metod

Den linjära regressionen mellan HemoCue UA (y) och Beckman (x) ger riktningskoefficienten 1,16, som är signifikant skild från 1, och interceptet -2 mg/L, som inte är signifikant skilt från 0 mg/L. Den linjära korrelationen är acceptabel med $R^2 = 0,94$.

HemoCue UA-resultaten uppmätta på sjukhuslaboratoriet visar liten medelavvikelse i förhållande till Beckman-resultaten på låg nivå. På mellan och hög nivå ger HemoCue UA signifikant högre mätvärden än Beckman.

När effekten av både systematisk avvikelse och slumpmässiga fel med HemoCue UA bedömdes med resultaten från sjukhuslaboratoriet visade det sig att dessa resultat uppfyller de analytiska kvalitetsmålen. Mätresultaten på primärvårdslaboratorierna liknar de på sjukhuslaboratoriet men andelen avvikande värden i det låga koncentrationsintervallet är större.

Erfarenheter från de båda jämförelserna med Roches och Beckmans metoder

Resultaten från de två metodjämförelserna som ingår i denna SKUP-rapport kan förenklat uttryckas så att de tre metoderna, HemoCue UA, Roche och Beckman, ger överensstämmande medelvärden inom koncentrationsintervallet 0 – 40 mg/L. Vid koncentrationer över detta intervall ger Beckman signifikant lägre resultat än HemoCue UA och Roche.

En tidig version av HemoCue UA-instrumentet kunde ge falskt höga resultat, >150 mg/L, på enstaka prov när koncentrationen var <10 mg/L. I denna rapport visas att HemoCue AB åtgärdat detta fel och enligt HemoCue AB finns nu inga instrument med felet på marknaden.

I det låga koncentrationsintervallet, 10 – 30 mg/L, är medelavvikelserna för HemoCue UA i förhållande till jämförelsemetoderna acceptabla. Resultaten på enskilda prov avviker dock från jämförelsemetodernas resultat. HemoCue UA-metoden tycks vara känsligare för provets grumlighet eller annan så kallad matriseffekt än vad jämförelsemetoderna är. De prov som mättes vid primärvårdslaboratorierna hade en större andel prov med låg koncentration jämfört med sjukhuslaboratoriet. Detta förklarar att det är en större andel avvikande resultat vid primärvårdslaboratorierna.

Praktiska synpunkter

De som deltagit i utprövningen sammanfattar sina synpunkter med att HemoCue UA-instrumentet är lätt att förstå och arbeta med.

Slutsats

HemoCue Urine Albumin är ett mätsystem för bestämning av albumin i urin som är lämpligt att använda i primärvården. Utprövningen, både i primärvården och på ett sjukhuslaboratorium, visar att systemet har bra precision och att avvikelserna från sjukhusmetoderna i stort sett är inom de krav som satts upp i denna utprövning. Mätsystemet är lätt att förstå och arbeta med.

PLANERING

HemoCue AB tog under hösten 2001 kontakt med SKUP Sverige och önskade en utprövning av mätsystemet HemoCue Urine Albumin som då ännu inte marknadsfördes i Skandinavien. SKUP skrev ett förslag till utprövningsprotokoll och frågade Karolinska Laboratoriet om man där kunde genomföra utprövningen. Utprövningen följer riktlinjerna i SKUP-mallen som finns publicerad i boken *Utprövning av analyseinstrumenter*, Alma Mater Forlag, 1997. SKUP skrev sedan kontrakt om utprövningen med HemoCue AB och Karolinska Laboratoriet.

Planeringsmötet inför utprövningen hölls 2001-11-12 på Klinisk kemi, Danderyds Sjukhus. Samtliga personer som anges i tabellen nedan deltog i mötet. Utprövningsprotokollet ändrades efter vad som framkom på planeringsmötet och efter synpunkter inom SKUP.

Följande personer har varit ansvariga för olika delar i utprövningen:

Eva Berzelius	Biomedicinsk analytiker och vårdlärare	Huvudansvarig för genomförandet av utprövningen. Eva har gjort mätningarna med HemoCue Urine Albumin på sjukhuslaboratoriet; Klinisk kemi, Karolinska Sjukhuset. Detta sjukhuslaboratorium är en enhet inom Karolinska Laboratoriet.
Ulla Pira	Sjukhuskemist	Metodansvarig för U–Albumin (från Roche) vid Klinisk Kemi, Danderyds Sjukhus. Beredd att ersätta huvudansvarig vid behov. Detta sjukhuslaboratorium är en enhet inom Karolinska Laboratoriet.
Lena Sandlund	Laboratorieingenjör	Metodansvarig för U–Albumin (från Beckman) vid Klinisk kemi, Karolinska Sjukhuset
Lena Löfgren	Biomedicinsk analytiker	Ansvarig för utprövningen på laboratoriet vid vårdcentralen ”Husläkarna i Österåker” på Åkersberga Sjukhus. Lena har tillsammans med två BMA-kollegor gjort vårdcentralens mätningarna med HemoCue Urine Albumin. Detta primärvårdslaboratorium är en enhet inom Karolinska Laboratoriet.
Ghodsi Zolfagar Begi	Biomedicinsk analytiker	Ansvarig för utprövningen på laboratoriet vid Mörby vårdcentral. Ghodsi har tillsammans med två BMA-kollegor gjort vårdcentralens mätningarna med HemoCue Urine Albumin. Detta primärvårdslaboratorium är en enhet inom Karolinska Laboratoriet.
Lena Wahlhed	Produkt-specialist	Representant för HemoCue AB vid utprövningen.
Lena Piscator	Regionansvarig representant	Lokal representant för HemoCue AB vid utprövningen.
Arne Mårtensson	Sjukhuskemist	Ansvarig för SKUPs del i utprövningen, Huvudförfattare av denna rapport.

SKUP har sänt en preliminär ”SKUP-rapport” till HemoCue AB som diskuterat och kommenterat den preliminära rapporten, innan den slutliga rapporten skrevs. HemoCue AB har efter detta bifogat bilagda kommentarer till utprövningen. Se bilaga 6.

MATERIAL OCH METODER

Provtagning

De urinprov som använts i utprovningen på sjukhuslaboratoriet är samlad natturin från diabetespatienter. Enligt gällande provtagningsinstruktioner på Karolinska Laboratoriet samlas all urin från en patient under en natt i ett kärl och blandas. Annan samlingstid än en natt kan dock förekomma för ett fåtal av proverna. Vårdcentralernas prover är däremot alldeles färska stickprov. För att kunna göra en säkrare klinisk bedömning av analyssvaret, rekommenderas i litteraturen mätning på samlad natturin eller första morgonurin. HemoCue AB förmedlar denna rekommendation i bipacksedeln till HemoCue Urine Albumin. Samlad urin har dock inte varit ett krav i utprovningen eftersom om provet är samlat eller inte, inte påverkar undersökningen av imprecision och korrelation.

Förvaring av prov

Urinprov för analys av U–Albumin kan förvaras i kylskåp, +2 – +8 °C, i åtminstone en vecka före analys [1], [2], [3]. Ingen litteratur som påstår något annat om förvaring i kyl har hittats. Litteraturuppgifterna om att U–Albumin-prover påverkas av frysning eller förvaring i frys är dock motsägelsefulla. Proverna i utprovningen förvarades i kyl i högst tre dygn före analys utom några prover som förvarades frusna. I utprovningen finns det några sifferresultat från vardera vårdcentral från prover som varit frusna före mätning gjordes med jämförelsemetoden Roche. Dessa resultat avviker inte från övriga resultat.

Mätning av U–Albumin

HemoCue Urine Albumin

HemoCue UA är ett mätsystem för bestämning av albumin i urin på låg koncentrationsnivå. Bestämningen görs för att upptäcka tidiga tecken på kärlskada på patienter med diabetes och/eller hypertoni. Systemet är avsett för patientnära screening och uppföljning av låggradig albuminuri (även kallat mikroalbuminuri). Mätsystemet består av HemoCue UA-mikrokuvetter och HemoCue UA-fotometer som är en speciellt anpassad fotometer.

Så här mäter man med HemoCue UA:

1. En droppe urin placeras på en bit Para-Film®.
2. Kyvetten tas ur sin förpackning och dess spets hålls mot urindroppens yta tills kyvetten i ett moment fyllts med hjälp av kapillärkraften.
Reagenset i kyvetterna är fukt- och temperaturkänsligt. Kyvetterna är därför förpackade styckvis och ska förvaras i kyl. De är i kyl hållbara nio månader efter produktionsdatum. Utgångsdatum finns angivet på förpackningen.
3. Kyvetten måste sedan inom 30 sekunder placeras i fotometern och mätas.
I kyvetten blandas prov och reagens genom att kyvetten skakas kraftigt av en i fotometern inbyggd mekanism. Albumin från provet binds till antikroppar mot albumin från reagenset. De bildade albuminantikroppskomplexen orsakar en grumling (turbiditet) som förstärks av polyetylenglykol från reagenset. Turbiditeten orsakar en absorptionsökning som är proportionell mot albuminkoncentrationen i provet. Absorbansen mäts vid 610 nm.
4. Efter 90 sekunder visas resultatet i fönstret.

HemoCue Urine Albumin System produktfakta:

Mätprincip	Turbidimetri.
Mätmetod	Den grumling som orsakas av immunkomplex mellan albumin i provet och antikroppar mot albumin i reagenset mäts i kyvett med kort strålgång.
Systemet består av	Instrument: HemoCue Urine Albumin-fotometer Mikrokyvetter (för engångsbruk): HemoCue Urine Albumin Mikrokyvetter.
Reagens	Reagenset finns portionerat i mikrokyvetterna. I reagenset ingår polyetylenglykol och polyklononala kaninantikroppar mot humant albumin.
Kalibrering	Systemet är kalibrerat mot Dakos turbidimetriska våtkemiska metod. Dakos metod är kalibrerad med Dakos Human Serum Protein Calibrator som i sin tur är ställd mot CRM 470 (Certified Reference Material 470).
Mätintervall	10 – 150 mg/L Dessutom kan instrumentet visa LLL som betyder <10 mg/L och HHH som betyder >150 mg/L.
Provvoly	15 µL
Mättid	90 s
Tillåten omgivnings temperatur	18 – 30 °C
Mikrokyvetternas förvaringstemperatur	+2 – +8 °C
Nätadapter	In 230 V AC, ut 12 V DC
Strömstyrka	Max. 580 mA
Fotometerns dimensioner	210 x 160 x 100 mm
Mikrokyvettens dimensioner	40 x 10 x 2 mm
Fotometerns vikt	1 kg

HemoCue UA tillverkas av HemoCue AB i Ängelholm och marknadsför i Skandinavien av:

Danmark:

HemoCue Danmark A/S
Bygstubben 5
DK-2950 Vedbæk
Danmark
Tel: Int+45 45 66 1320
Fax: Int+45 45 66 1338

Norge:

HemoCue Norge
Postboks 194
N-3521 Jevnaker
Norge
Tel: Int+47 6131 4050
Fax: Int+47 6131 4051

Sverige:

HemoCue AB
Box 1204
SE-262 23 Ängelholm
Tel: Int+46 431 45 82 00
Fax: Int+46 431 45 82 25

Intern kvalitetskontroll för HemoCue UA

Enligt HemoCue AB så fanns det vid utprovningens genomförande bara en kontroll på en nivå som man ville rekommendera. Det var MAST™ Liquid Urinalysis Control, Level 2 som tillverkas av Medical Analysis Systems, Inc, Camarillo, CA 93012, USA. Återförsäljare i Sverige är Electra-Box Diagnostica AB, Box 2035, 135 02 Tyresö Tel: Int+46 8 712 30 00. Tillverkaren anger målintervallet för ”Hitachi Series, MicroAlbumin” som 38 – 89 mg/L.

För denna utprovning åsattes kontrollen ett målvärde som skulle gälla för HemoCue UA. Kontrollen mättes tio gånger. Medelvärde och standardavvikelse beräknades. Under utprovningen gällde sedan medelvärdet ± 2 standardavvikelser som gränser för godkänd kontroll.

HemoCue AB har efter utprovningen meddelat att man från och med 2002-08-01 kan erbjuda kontroller på två nivåer, ca 25 mg/L och ca 75 mg/L, i en förpackning om 2 x 1 mL.

Jämförelsemetoden Roche

På sjukhuslaboratoriet för Klinisk kemi vid Danderyds Sjukhus används Roches turbidimetriska metod på mångkanalsanalysatorn Roche Modular P-modul för rutinanalyserna av U–Albumin. Metoden är godkänd av den amerikanska myndigheten "Food and Drug Administration" (FDA) och tillämpningen vid Danderyds Sjukhus är ackrediterad. Enligt gällande rutin på Danderyds Sjukhus så bestäms även U–Kreatinin när U–Albumin är beställt på remissen. I svaret från laboratoriet anges då också kvoten U–Albumin/U–Kreatinin. I utprovningen har ingen jämförelse gjorts mellan U–Albumin och kvotresultaten.

Roche jämförelsemetod produktfakta:

Mätprincip Turbidimetri. Absorbansökningen mäts när immunkomplex bildas mellan albumin från provet och antikroppar mot albumin i reagenset.

Instrument Roche Modular P-modul, levererat av Roche, tillverkare Hitachi
Instrumentnummer i laboratedatasystemet: 1007.

Reagens Tina-Quant™ för turbidimetrisk bestämning of Urin– eller Plasma–Albumin, produktnummer 1875400, levererad av Roche
Två reagens ingår:
R1 innehåller polyetylenglykol, EDTA och konserveringsmedel i trisbuffert.
R2 innehåller polyklonala färantikroppar mot humant albumin i trisbuffert.

Kalibrering Enligt Roches instruktioner fastställs den icke-linjära kalibreringskurvan med hjälp av de fem kalibratorerna som medföljer reagenskitet.
Kalibrering görs vid byte av reagensbatch och vid behov.
Kalibratorerna innehåller humant albumin i fosfatbuffert.
Mätresultaten är med denna kombination av mätrutin och kalibratörer spårbara till CRM 470.
Laboratoriet vid Danderyds Sjukhus har modifierat kalibreringsrutinen så att kalibreringskurvan fastställs med hjälp av den högsta Roche-kalibratör samt fyra olika spädningar av den. Den högsta kalibratör har ett åsatt värde som kan variera från batch till batch, men är ungefär 400 mg/L.
Anledningen till att kalibreringsrutinen modifierades var att linjäriteten efter spädning av patientprover inte var acceptabel när samtliga Roches

kalibratörer användes. Senare visade det sig att Roche åsatte nya värden på samtliga i reagenskitet ingående kalibratörer utom just den högsta som användes på Danderyds Sjukhus. Eftersom linjäriteten var utmärkt och hanteringen av en kalibrator istället för fem var enklare valde man att fortsätta med den modifierade rutinen. En ytterligare validering gjordes genom att mäta Roches kalibratörer som dubbelprover. Det lineära sambandet mellan Roches åsatta värden (x) och erhållna värden (y) beräknades. Resultat: $y = 0,96x + 4,1$ $R^2 = 0,999$

Mätintervall	3 – 400 mg/L
Intern kontroll	Liquid Check Urine Chemistry Control, Level 1, produktnummer 397. Liquid Check Urine Chemistry Control, Level 2, produktnummer 398. Lotnummer: 62640. Båda kontrollerna är levererade av BioRad.
Extern kontroll	Laboratoriet deltar i kvalitetssäkringprogram för U–Albumin, låg nivå, som levereras av EQUALIS. En ny kontroll skickas ut och resultaten från deltagarna jämförs var tredje månad.
Instrumentverifiering...	Senaste instrumentverifiering enligt ackrediteringskraven gjordes under oktober 2001.

Jämförelsemetoden Beckman

På sjukhuslaboratoriet för Klinisk kemi vid Karolinska Sjukhuset används Beckmans nefelometriska metod på instrumentet Image som rutinmetod för U–Albumin.

Det är en ackrediterad metod och den är godkänd av den amerikanska myndigheten "Food and Drug Administration" (FDA).

Beckman jämförelsemetod produktfakta:

Mätprincip	Nefelometri. Ökningen av ljusspridningen mäts när immunkomplex bildas mellan albumin från provet och antikroppar mot albumin i reagenset.
Instrument	Image™ Immunochemistry Systems, tillverkare Beckman Instrument. Instrumentnummer i laboratedatasystemet: 2146
Reagens	Microalbumin (MA), produktnummer 447690, innehåller reagens A och B. Buffer 1, buffert, produktnummer 447650 Diluent 1, spädningslösning, produktnummer 447640 Wash, tvättlösning, produktnummer 447060 samtliga levererade av Beckman
Kalibrering	Kalibrator: U-Cal, produktnummer 441470, levererad av Beckman. Images kalibrering är specifik för varje reagenslot. Med varje reagenslot levereras en kalibreringskurva som läses in i instrumentet med hjälp av streckkod på reagensförpackningen. Vid byte av reagenslot och vid lotbyte av Buffer 1 görs en enpunktskalibrering. Då justeras den inlästa kalibreringskurvan genom att den parallellförskjuts. Kalibratören hade vid utprovningen det åsatta värdet 19,8 mg/L. Mätresultaten är med denna kombination av mätrutin och kalibrator spårbara till CRM 470 (Beckman uppger spårbarhet till RPPHS från CAP vilket är det samma som CRM 470. RPPHS står för "Reference Preparation for Proteins in Human Serum" och CAP står för "College of American Pathologists").

- Spädning av prov Image späder automatiskt prov med hög koncentration. Behovet av spädning detekteras genom att följa ljusspridningens förändring under varje mätningen. När ljusspridningen sjunker under mätningen tyder det på antigenöverskott och provet mäts igen med nästa högre spädning. Spädningen ökas stegvis genom seriespädning i följande steg:
 2 – 40 mg/L (ospätt)
 12 – 240 mg/L (spätt 1 + 5)
 72 – 1440 mg/L (spätt 1 + 5 två gånger i serie, det vill säga 1 + 35)
 432 – 8640 mg/L (spätt 1 + 5 tre gånger i serie, det vill säga 1 + 215)
- Mätintervall 2 – 8640 mg/L
- Intern kontroll Vigil PhRx Level 1 och 2, produktnummer 450125
 Level 1 med lotnr M004051 och Level 2 med lotnr M007172
 Kontrollerna levererades av Beckman.
 Dessa kontrollmaterial är egentligen avsedda för serumanalyser. För att få koncentrationer som i urin späds de med Images diluent. Spädningen görs från volymen 1 till 10 tre gånger i serie. Totalt späds alltså kontrollen 1 till 1000. Det finns två olika målvärden för albuminkoncentrationen i denna kontroll. Med färgmetoden BCP är målvärdet 36 g/L. Med nefelometrisk metod är målvärdet 33 g/L. Det sistnämnda värdet dividerat med 1000 är angivet som målvärde i resultattabellen.
- Extern kontroll Laboratoriet deltar i kvalitetssäkringprogram för U–Albumin, låg nivå, som levereras av EQUALIS. En ny kontroll skickas ut och resultaten från deltagarna jämförs var tredje månad.
- Instrumentverifiering... Senaste instrumentverifiering enligt ackrediteringskraven gjordes 2001-09-07. Då kontrollerades bl.a. spädningsförhållandet 1+5.

Behandling av rådata

Rådatatabellerna upptar samtliga resultat. Se bilagorna 1 –5. Om något resultat för en metod saknas bortfaller naturligtvis det provet i vissa beräkningar. HemoCue UA ger vid lägre koncentration än mätintervallet svaret LLL och vid högre koncentration än mätintervall svaret HHH. Dessa resultat är inte heller med i metodjämförelserna utan redovisas bara i antal. Ett fåtal resultat bortfaller för att resultaten är utanför respektive jämförelsemetods mätintervall.

Enligt SKUP-modellen ersätts inte ett resultat med ett omkört resultat. Däremot prövas om något värde statistiskt avviker från övriga värden och därför ska betraktas som en outlier och uteslutas i de statistiska beräkningarna. Denna prövning görs enligt Burnett [4]. Förenklat uttryckt prövas om något värde avviker mer än ca ± 3 standardavvikelse (SD) från medelvärdet av samtliga värden.

Före beräkning av imprecision har Burnetts regel tillämpats på differenserna mellan duplikatbestämningarnas resultat. Först beräknas då ett preliminärt medelvärde och SD för alla differenserna i en grupp. Avviker någon differens med mer än ca ± 3 SD från differensernas medelvärde så utesluts det duplikatparet.

På liknande sätt har, före beräkning av linjär korrelation, Burnetts regel tillämpats på residualerna för de enskilda punkterna i diagrammet. Residualen är avståndet i y-led från mätpunkten till den beräknade regressionslinjen. Preliminärt medelvärde och SD för samtliga punkters residualer beräknas då först. Avviker någon residual från residualernas medelvärde med mer än ca ± 3 SD så betraktas den punkten som en outlier och utesluts. I själva verket varierar antalet standardavvikelser något beroende på hur många värden som beräkningen görs på. Exempel: Vid $n = 20$ sätts gränsen vid $\pm 3,02$ SD, vid $n = 30$ vid $\pm 3,14$ SD och vid $n = 100$ vid $\pm 3,47$ SD. Prövningen upprepas i behövligt antal steg tills inget värde avviker mer än tillåtet.

Antal resultat som uteslutits enligt Burnett redovisas i respektive tabell. Resultat som uteslutits av andra skäl än ovan redovisas i texten.

Verifiering av jämförelsemetoderna

Imprecision

Provinsamling med mera finns beskrivet i avsnittet "Utprovningens genomförande"/"På sjukhuslaboratorium" senare i rapporten. För rådata se bilaga 2.

Beräkningen av inomserieimprecisionen för jämförelsemetoderna gjordes på patientprovernas dubbelprovsvärden och redovisas i tabell 1. Värdena är indelade i olika nivågrupper efter det första mätvärdet i varje duplikatbestämning med HemoCue UA.

Mellandagsimprecisionen för jämförelsemetoderna beräknades på resultaten från de internkontroller som används i rutinverksamheten på de två sjukhuslaboratorierna. Beräkningarna redovisas i tabell 2.

Tabell 1. Inomserieprecisionen för jämförelsemetoderna beräknad från duplikatvärdena på patientproverna.

HemoCue nivå-intervall U-Albumin (mg/L)	Jämförelsemetod Roche			Jämförelsemetod Beckman		
	Antal uteslutna outliers	n	CV (%) (95 % konfidensintervall)	Antal uteslutna outliers	n	CV (%) (95 % konfidensintervall)
LLL	0	8	45,2 (29,9 – 92,0)	0	7	4,1 (2,7 – 9,1)
11 – 40	0	25	10,1 (7,9 – 14,0)	2	23	1,4 (1,1 – 2,0)
41 – 80	1	26	3,6 (2,8 – 5,0)	1	25	2,2 (1,7 – 3,1)
81 – 149	0	28	2,7 (2,1 – 3,6)	2	28	1,7 (1,4 – 2,3)
HHH	1	10	1,5 (1,0 – 2,7)	1	10	2,7 (1,9 – 4,9)

Tabell 2. Mellandagsimprecisionen för jämförelsemetoderna.
Resultat med kontrollmaterial.

Metod/Reagenslot/Datum Kontrollmaterial	Angiven U–Albumin (mg/L)	Erhållet medelvärde U–Albumin (mg/L)	n	CV (%)* (95 % konfidens- intervall)
Roche/153607/011206–020117 BioRad Liquichek UrinAlb 1	18,2 ± 3,7	15,6	35	5,2 (4,2 – 6,8)
Roche/157725/020118–020222 BioRad Liquichek UrinAlb 1	18,2 ± 3,7	14,9	38	6,5 (5,3 – 8,4)
Roche/153607/011206–020117 BioRad Liquichek UrinAlb 2	96 ± 19	92	35	3,1 (2,5 – 4,1)
Roche/157725/020118–020222 BioRad Liquichek UrinAlb 2	96 ± 19	83	40	4,7 (3,9 – 6,0)
Beckman/–/011203–020225 Beckman Vigil PRx Level 1	9,0 ± 2,0	11,2	10	5,5 (3,8 – 10,0)
Beckman/–/011203–020225 Beckman Vigil PRx Level 2	33	32	56	7,7 (6,5 – 9,5)

* CV (%) i tabellen anger den totala mellandagsimprecisionen för kontrollresultaten från olika dagar, dvs. inklusive inomserievariationen.

För Roche har samma kontroller använts under hela utprövningsperioden, men från och med 2002-01-18 användes en ny reagenslot.

Riktighet

Sjukhuslaboratorierna deltar i kvalitetssäkringprogram för U–Albumin, låg nivå, som levereras av EQUALIS. En ny kontroll skickas ut och resultaten från deltagarna jämförs var tredje månad. Under de omgångar som redovisas nedan i tabell 3 har ett stigande antal, mellan 44 och 91, laboratorier rapporterat resultat för U–Albumin. Danderyds Sjukhus bytte från Dakos till Roches U–Albumin-metod under oktober 2001. Därför har deras historiska data utelämnats i tabellen.

Tabell 3. Resultat för jämförelsemetoderna i EQUALIS program för extern kvalitetssäkring.

År-veckonummer	U–Albumin Medelvärde för samtliga laboratorier (mg/L)	Avvikelse U–Albumin		Avvikelse U–Albumin	
		Roche/Danderyd (mg/L)	(%)	Beckman/Karolinska (mg/L)	(%)
2001-35	58,0	–	–	-12,0	-21
2001-47	19,7	+0,3	+2	-2,7	-14
2002-06	59,1	+1,9	+3	-10,1	-17
2002-20	28,7	-1,7	-6	-0,7	-3
2002-35	104	+4,0	+4	–	–
2002-47	57,8	+2,2	+4	-3,8	-7
2003-02	19,2	-2,2	-12	-2,9	-15

Värdering av jämförelsemetoderna

För U–Albumin saknas en allmänt erkänd referensmetod. Det betyder att det är svårt att avgöra vad som är rätt när olika metoder inte ger samma resultat. Båda jämförelsemetoderna är visserligen godkända av den amerikanska myndigheten "Food and Drug Administration" (FDA). Då krävs att metoden är väl dokumenterad och att tillverkaren har ett kvalitetssystem som kan visa att tillverkarens egna kvalitetsspecifikationer uppfylls. FDA har inga egna kvalitetskrav för U–Albumin-tester.

Vid en utprovning vill man gärna verifiera jämförelsemetodernas riktighet med ett certifierat referensmaterial som har spårbara koncentrationer angivna. För U–Albumin finns inget sådant urinbaserat material. I avsaknad av urinbaserat material använder tillverkarna av U–Albumin-tester ett serumbaserat referensmaterial, CRM 470. Mätvärdena från Beckmans och Roches metoder är båda spårbara till CRM 470. Beckmans kalibrator har låg koncentration (19,8 mg/L) och Roches kalibrator har hög (400 mg/L).

Roches metod används på Danderyds Sjukhus med modifierad kalibreringsrutin. Därmed är de mätvärdena inte strikt spårbara till angiven kalibrator på låg nivå. Som visas längre fram i denna rapport så ger alla tre metoderna HemoCue, Roche och Beckman liknande medelvärden vid låg koncentrationsnivå. Se figur 9. Modifieringen av kalibreringsrutinen är därför inte avgörande för slutsatserna i denna rapport.

Som framgår av tabell 1 är imprecisionen mätt på patientprover på låg nivå relativt hög med Roches metod och låg med Beckmans metod. Dessa metoder har designats olika. Med Roches metod kan de flesta rutinprover mätas utan att späda provet men i gengäld är inte precisionen så hög i det låga området. Beckmans metod har hög precision i det låga området men i gengäld måste fler rutinprover spädas. Imprecisionen uppmätt med kontrollmaterial visas i tabell 2. Vid mätning på dessa prov är imprecisionen ungefär lika stor med de båda jämförelsemetoderna.

Riktigheten hos jämförelsemetoderna värderas utifrån medelvärdet av samtliga deltagares resultat i EQUALIS kvalitetssäkringsprogram. Se tabell 3. Redan här står det klart att det finns en nivåskillnad mellan Roches och Beckmans metod vid koncentrationer över 40 mg/L. Beckmans metod ger lägre resultat än både Roches och HemoCues metod. Detta visar sig ännu tydligare längre fram i rapporten.

Med Roches metod späds den höga kalibratoren i flera steg ner till låg koncentration. På så sätt får man en icke-linjär kalibreringskurva som används för att räkna ut provernas resultat.

Med Beckmans metod späds höga prover till nivåer runt kalibratorns koncentration och resultaten fås genom att de spädda provens resultat multipliceras med spädningsfaktorn. Med Beckmans förfarande är det mycket viktigt att spädningsförhållandet verkligen är det som spädningsfaktorn anger. När utprovningens resultat blev klara kontaktades Karolinska Laboratoriet och Beckman Coulters representanter i Sverige för att höra om spädningsförhållandet har kontrollerats. En sådan kontroll görs vid den årliga instrumentverifieringen som görs enligt ackrediteringskraven. Senast gjordes denna kontroll i september 2001, men resultat från ny kontroll är ännu inte klara. Tills vidare misstänks att Beckmans metod på hög nivå ger resultat som är falskt för låga.

Utprovningens genomförande

Sammanfattning av utförda mätningar i utprovningen:

	Primärvård		Sjukhuslaboratorium		
	Vårdcentral M	Vårdcentral Å	Karolinska	Karolinska	Danderyd
	HemoCue	HemoCue	HemoCue	Beckman	Roche
HemoCue-instrumentens samstämmighet, <i>10 replikat på 3 patientprov</i>	-	-	X	-	-
Inomserieimprecision och metodjämförelse, <i>duplikat på 101 patientprov</i>	-	-	X	X	X
Inomserieimprecision och metodjämförelse, <i>duplikat på 54 patientprov</i>	X	-	-	X	X
Inomserieimprecision och metodjämförelse, <i>duplikat på 58 patientprov</i>	-	X	-	X	X
Mellandagsimprecision, <i>replikat på kontrollprov</i>	X	X	X	X	X
Tilläggsundersökning, <i>duplikat på 154 låga prov</i>	-	-	X	X	X
Totalt antal mätningar (ca)	850		1 350		

Förberedelser

HemoCue AB valde ut de fotometrarna och den lot av mikrokyvetter som användes i utprovningen. Enligt uppgift gjordes valet slumpmässigt bland fotometrarna och kyvettbloter som saluförs.

HemoCue UA-fotometrarnas serienummer: Sjukhuslaboratoriet 0 135 401 031
 Vårdcentral M..... 0 118 400 008
 Vårdcentral Å 0 120 400 012
 Instrument i beredskap..... 0 118 400 004

Mikrokyvetternas lotnummer: 110 013.

HemoCue AB uppgav att man brukar ha upplärning på de vårdcentraler som ska använda HemoCue UA, bestående av ca en timmes genomgång med alla som ska göra analysen. Lena Piscator hade sådana genomgångar för berörda vid planeringsmötet, på sjukhuslaboratoriet och vårdcentralerna strax innan de började använda HemoCue UA-instrumenten.

Kontroll av HemoCue UA-instrumentens samstämmighet

Vid den parallella utprovningen vid sjukhuslaboratoriet och vårdcentralerna behövdes tre HemoCue UA-fotometrar plus ett i reserv. Enligt SKUP-mallen ska instrumentens, i det här fallet fotometrarnas, samstämmighet kontrolleras före utprovningen.

Alla instrumenten ställdes upp intill varandra på laboratoriet på Karolinska Sjukhuset. Ett patientprov med låg U–Albumin-koncentration, ca 20 – 30 mg/L, och ett med hög koncentration, ca 100 mg/L, valdes ut bland rutinproverna. Dessa prov analyserades vardera tio gånger i varje HemoCue UA-fotometer.

Enligt specifikation från HemoCue AB är inomserieimprecisionen uttryckt som CV 12,7 % vid nivån 22 mg/L och 4,3 % vid nivån 69 mg/L. SKUP föreslog och HemoCue AB accepterade att CV skulle få öka max 30 % när den genomsnittliga imprecision för resultaten från de enskilda instrumenten jämfördes med den totala imprecisionen för resultaten från samtliga fyra instrument. (Ex.: Om CV på nivån 22 mg/L uppmätts till 10,0 % så skulle CV få öka till 13,0 %.) Om CV ökade mer än så skulle det bedömas som att instrumenten inte uppfyllde samstämmighetskravet. Då skulle beräkning göras av medelvärden för de olika instrumenten och vilka medelvärden som signifikant skiljer sig från varandra. HemoCue AB skulle kontaktas för utbyte av avvikande instrument.

När samstämmighetsprovningen genomfördes visade det sig att instrumentet med serienummer 0 118 400 004 gav några misstänkta outlier-resultat på den höga nivån och, även bortsett från dessa, sämre CV än övriga instrument. Därför mättes ytterligare ett prov på hög nivå. Resultaten med samtliga tre prover framgår av tabellerna 4 och 5. För rådata se bilaga 1.

Tabell 4. Resultat av samstämmighetsprovningen. Medelvärde och CV per instrument.

	Instrumentnummer			
	0118 400 004	0135 401 031	0120 400 012	0118 400 008
<u>Prov nr 1 (n = 10)</u>				
U–Albumin medelvärde (mg/L):	24,2	25,0	24,3	23,0
CV (%):	6,1	5,3	4,4	5,0
<u>Prov nr 2 (n = 10)</u>				
U–Albumin medelvärde (mg/L):	109,4	109,1	102,9	103,4
CV (%):	15,5	7,3	6,2	6,7
<u>Prov nr 3 (n = 10)</u>				
U–Albumin medelvärde (mg/L):	94,6	95,1	95,9	90,2
CV (%):	7,0	3,7	4,3	5,6

Tabell 5. Resultat av samstämmighetsprovningen. ANOVA-beräkning.
Hur totala CV påverkas av att flera instrument används.

Prov nr:	U–Albumin medelvärde (mg/L)	Inom-instrument- CV (%)	Mellan-instrument- CV (%)	Total CV (%)	CV ökning (%)
1	24,1	5,2	3,0	6,1	15
2	106,2	9,9	1,1	9,9	1
3	94,0	5,3	2,1	5,7	8

”Inom-instrument-CV” avser genomsnittligt CV för ett instrument

”Mellan-instrument-CV” avser genomsnittligt CV mellan instrumenten exklusive inom-instrumentvariationen.

”CV ökning (%)” avser den procentuella ökningen av CV från ”Inom-instrument-CV” till ”Total CV”.

De uppsatta kraven på samstämmighet mellan HemoCue-instrumenten i utprovningen uppfylldes alltså med god marginal. Även med det tredje provet gav instrumentet nr 0 118 400 004 något sämre CV än övriga instrument. Detta instrument användes inte under utprovningen utan fick stå i beredskap och skulle bara ha använts om något av de andra instrumenten krånglat.

På sjukhuslaboratoriet

Utprovningen vid sjukhuslaboratoriet avspeglar optimala förhållanden. Analyserna med HemoCue UA har utförts av en erfaren biomedicinsk analytiker som under många år dagligen har arbetat med analysverksamhet.

På Danderyds Sjukhus mäts U–Albumin på rutinproverna med Roches metod på analysautomaten Roche Modular P-modul. Denna metod är den ena jämförelsemetoden i denna utprovning. Bland rutinproverna gjordes ett urval så att mätvärdena blev jämnt fördelade över HemoCue UAs mätområde, 10 – 150 mg/L, samt strax över och under. Dessutom plockades några prover med riktigt höga värdena ut för att kontrollera att man inte kan få falskt låga resultat vid antigen-överskott. Om provet hade synlig grumlighet eller hemolys antecknades detta.

Ca 100 patientprover analyserade på ca 25 olika arbetsdagar, det vill säga ca 4 prover om dagen. Samtliga analyser på ett och samma prov gjordes inom 3 dygn. Detta gäller naturligtvis inte alla analyserna för bestämning av mellandagsimprecisionen (se längre fram i rapporten). Urinprovet blandades noga före varje analystillfälle. Varje prov delades upp och den ena portionen analyseras ytterligare en gång med Roche-metoden på Danderyds Sjukhus.

Den andra portionen skickades till Karolinska Sjukhuset för mätning med den andra jämförelsemetoden, Beckman på instrumentet Image, och med HemoCue UA. Analyserna på Karolinska Sjukhuset gjordes i genomsnitt ett dygn efter analyserna med Roche-metoden på Danderyds Sjukhus. Det gjordes duplikatanalys på jämförelsemetoden Beckman och på HemoCue UA. Före mätning med HemoCue UA kontrollerades att provet inte hade lägre temperatur än rumstemperatur och att synligt grumliga prover centrifugerades, minst 1200 g i 10 minuter.

Mellandagsimprecisionen med HemoCue UA kontrollerades på Karolinska Sjukhuset dels genom daglig mätning av internkontroll och dels genom att patientproverna mättes i duplikat Dag 1 och mättes igen som enkelprov Dag 2, Dag 3 eller Dag 4. Den dag som provet mättes igen varierades. Några analyserades Dag 2, några Dag 3 och så vidare.

På primärvårdslaboratorierna

Utprovningen vid de två vårdcentralerna avspeglar vanliga förhållanden under vilka HemoCue UA kommer att användas. Det är inte ”superlaboranter” som valts ut och vårdcentralen har inte fått specialupplärning med tanke på utprovningen. Man har följt vanliga rutiner vid vårdcentralen och proverna har hanterats som om de ingick i rutinverksamheten.

Under planeringsmötet diskuterades hur många personer som skulle göra analyserna på respektive vårdcentral: På vårdcentralerna har så många biomedicinska analytiker som normalt utför en sådan här analys under en treveckorsperiod gjort analyserna. Det är två till tre personer.

Urinprov togs som stickprov på vardera vårdcentral på ca 40 vuxna patienter. Patienterna var antingen diabetiker eller hypertoni-patienter. Inget urval gjordes utan prov kunde tas från samtliga patienter i dessa kategorier som besökte vårdcentralen. Detta är enligt SKUP-mallen. Proverna på vårdcentralerna kan komma från patienter för vilka den utprovade analysen skulle ha rekviderats om den hade varit i rutinbruk. Det finns alltså inga krav på att analysresultaten ska vara spridda över hela mätområdet. Det blev ca tre prover per dag på vardera vårdcentral under 20 olika arbetsdagar. Analysen på vårdcentralen gjordes provtagningsdagen och analyserna med jämförelsemetoderna gjordes dagen efter provtagningsdagen.

Urinprov togs i urinmuggar av plast. Portioner av provet hälldes över i två sterila provrör av plast. Urinprovet analyserades på vårdcentralen två gånger med HemoCue UA. I enlighet med instruktionerna för HemoCue UA användes engångsmateriel, Pasteurpipett i plast och Para-Film®, för att överföra provet till kyvetten.

Det ena av provrören skickades till Klinisk kemi Danderyds Sjukhus och det andra skickades till Klinisk kemi Karolinska Sjukhuset. På Danderyds Sjukhus mättes provet med jämförelsemetoden Roche. På Karolinska Sjukhuset mättes provet med jämförelsemetoden Beckman. Analyserna med de båda utvalda jämförelsemetoderna gjordes dagen efter provtagningsdagen.

Mellandagsimprecisionen med HemoCue UA kontrollerades på vårdcentralerna genom daglig mätning av internkontroll.

Tilläggsundersökning

Bakgrund

När den ursprungligen planerade SKUP-utprovningen hade genomförts visade det sig att ett av de tre använda HemoCue UA-instrumenten på samma prov gav både LLL-resultat, som betyder <10 mg/L, och HHH-resultat, som betyder >150 mg/L. Felet visade sig på två olika prover.

När de proven enligt protokollet hade körts som duplikat och gett två skilda resultat mättes de även en tredje gång.

	U–Albumin HemoCue UA (mg/L)			U–Albumin Roche (mg/L)		U–Albumin Beckman (mg/L)	
	1.	2	3.	1.	2.	1.	2.
Sekvens:	1.	2	3.	1.	2.	1.	2.
Prov 1:	LLL	HHH	HHH	0	0	<2	<2
Prov 2:	HHH	LLL	LLL	1	1	4	4

Resultaten med jämförelsemetoderna visar att HHH-resultaten med HemoCue UA var falskt höga.

Sammanlagt mättes i utprovningen 34 prov som gav LLL-resultat. På dessa gjordes ca 70 mätningar varav 3 mätningar blev falska HHH-resultat.

Felfrekvensen blev då ca 4 (1 – 12) %, med det tvåsidiga 95 % konfidensintervallet för denna binomialfördelning inom parentes.

När den ursprungliga utprovningen var klar meddelade HemoCue AB att man upptäckt ett programvarufel i de HemoCue UA-instrument som tillverkades fram till och med maj 2002. Detta fel kunde ge upphov till falska HHH-resultat vid riktigt låga koncentrationer av albumin i urin. Felet fanns alltså på samtliga tre instrument som var med i den ursprungliga utprovningen. Fr.o.m. juli 2002 fick alla HemoCue UA-instrument, både tidigare producerade och nyproducerade, en modifierad programvara utan felet. HemoCue AB gav SKUP i uppdrag att göra en tilläggsundersökning och kontrollera att instrument med den nya programvaran inte kan ge falskt höga resultat.

Förberedelser

HemoCue AB såg till att de tre instrumenten som användes vid den ursprungliga SKUP-utprovningen fick programvaran utbytt till den nya. Företaget levererade också mätkyvetter för tilläggsundersökningen. Kyvetterna var från en vanlig lot som normalt saluförs.

Lotnummer: 2 080 014. Utgångsdatum: 2003.05.16.

HemoCue AB levererade också den internkontroll som rekommenderas för HemoCue UA. Denna kontroll kallas ”Low AlbuTrol”. Lotnummer: 22 642. Utgångsdatum: Januari 2003.

Statistik

Tilläggsundersökningen syftar till att visa att risken för felet är borta. Med ett rimligt antal mätningar kan man dock i praktiken bara fastställa att felfrekvensen är låg. Vid den ursprungliga utprovningen var felfrekvensen 3 på 70 eller ca 4 %. Före tilläggsundersökningen beräknades att man skulle behöva göra minst 299 felfria mätningar för att fastställa att felfrekvensen med 95 % sannolikhet är mindre än 1,0 %. Denna beräkning bygger på att för en binomialfördelning med 299 värden och prevalensen 0 blir det ensidiga 95 % konfidensintervallet för prevalensen 0,0 – 1,0 %.

Tilläggsundersökningens genomförande

150 patientprover, som med Roches eller Beckmans metod gett mätresultatet <10 mg/L, plockades ut från rutinproverna på Danderyds Sjukhus och Karolinska sjukhuset.

De utplockade proverna mättes därefter i duplikat med HemoCue UA av en erfaren biomedicinsk analytiker på Karolinska Sjukhuset.

- Den första HemoCue UA-mätningen gjordes alltid med instrumentet från vårdcentral M. Det var det instrument som gav falskt höga resultat vid den ursprungliga utprovningen. Den andra HemoCue UA-mätningen gjordes för vartannat prov med instrumentet från Karolinska Sjukhuset och för vartannat prov med instrumentet från vårdcentral Å.
- I väntan på mätning med HemoCue UA förvarades proverna i kyl.
- Samtliga mätningar på ett och samma prov gjordes inom fyra dagar.
- Urinproven blandades noga före varje mättillfälle.
- Inget av de utplockade urinproven hade synlig grumlighet eller hemolys.
- Vid mätning på HemoCue UA kontrollerades att provet inte hade lägre temperatur än rumstemperatur.

ANALYTISKA KVALITETSMÅL

Enligt SKUP bör önskvärd analytisk kvalitet specificeras för den undersökta metoden före utprovningen börjar. Det finns inga allmänt accepterade analytiska kvalitetsmål vid bestämning av U–Albumin. Liksom vid några tidigare SKUP-utprovningar, kommer därför utprovningens resultat att värderas utifrån analytiska kvalitetsmål som kan härledas från uppgifter om biologisk variation för komponenten som mäts med den utprovade metoden.

Analytiska kvalitetsmål härledda från biologisk variation

Modeller att ta fram analytiska kvalitetsmål härledda från biologisk variation blir mer och mer accepterade [5]. Från data om biologisk variation som inom-individ-CV och mellan-individ-CV kan man beräkna önskvärd kvalitet, uttryckt som önskvärd-impresion, önskvärd-bias (medelavvikelse) och önskvärt-total-fel. Begreppet total-fel används för den sammanlagda effekten av impresion och bias. Ordet önskvärd har nedan ersatts med ordet tillåten för att tala om att siffrorna för impresion, bias och total-fel är takvärden. Det är önskvärt att talen är så låga som möjligt dock maximalt de angivna talen.

I en tidig publikation av Fraser [6] påstås att ett generellt tillämpbart analytiskt kvalitetsmål är att det totala-felet ska vara mindre än hälften av den biologiska inom-individ-variationen. I samma artikel sägs att kvalitetsmålet för U–Albumin är CV = 18 %. Detta grundar sig på att inom-individ-CV för U–Albumin är 36 %.

I en senare artiklar till exempel [7] där bland andra Fraser är medförfattare argumenteras för att även mellanindivid-variationen och bias bör beaktas när kvalitetsmålen sätts.

Ricós et al. [8] anger för U–Albumin (morgonurin) inom-individ-CV = 36 %, mellan-individ-CV = 55 % och beräknar tillåten-impresion-CV = 18 %, tillåten-bias = 16,4 % och tillåtet-total-fel = ±46,1 % (p<0,05). Följande formler har då använts:

$$\left(\begin{array}{c} \text{Tillåten} \\ \text{impresion} \end{array} \right) < 0,5 \times \left(\begin{array}{c} \text{Inom - individ} \\ \text{CV} \end{array} \right)$$

$$\left(\begin{array}{c} \text{Tillåten} \\ \text{bias} \end{array} \right) < 0,25 \times \sqrt{\left(\begin{array}{c} \text{Inom - individ} \\ \text{CV} \end{array} \right)^2 + \left(\begin{array}{c} \text{Mellan - individ} \\ \text{CV} \end{array} \right)^2}$$

$$\left(\begin{array}{c} \text{Tillåtet} \\ \text{total - fel} \end{array} \right)_{(p < 0,05)} < 1,65 \times \left(\begin{array}{c} \text{Tillåten} \\ \text{impresion} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{Tillåten} \\ \text{bias} \end{array} \right)$$

Gambaro et al. [9] och Howey et al. [10] anger för U–Albumin (morgonurin) inom-individ-CV = 35,5 % och mellan-individ-CV = 36 %. Ricós formler ger med dessa siffror tillåten-impresion-CV = 18 %, tillåten-bias = 13 % och tillåtet-total-fel = ±42 % (p<0,05).

Enligt Fraser [6] och Gomes et al. [11] är den biologiska variationen hos friska också giltig för individer med stabil diabetes. Koncentrationen av de för diabetes intressanta komponenterna är naturligtvis på en annan nivå, men variationen är ändå den samma.

Enligt Howey et al. [10] är den biologiska variationen hos diabetiker större än hos friska. De anger inom-individ-CV = 61 % och mellan-individ-CV = 75 % för U–Albumin i första

morgonurin. Detta skulle tyda på att kraven i de analytiska kvalitetsmålen kan sättas lägre när testet är avsett att användas på urin från diabetiker.

Enligt Sacks et al. [12] bör imprecisionskravet sättas något lägre till $CV = 15\%$ när U–Albumin-resultatet ska användas i beräkning av utsöndring per tid eller då albumin/kreatininkvoten ska beräknas.

Endast om jämförelsemetoden inte har något fel förklaras skillnaden mellan resultaten från den utprovade metoden och jämförelsemetoden helt av fel i den utprovade metoden. I denna utprovning är dock imprecisionen i jämförelsemetoderna i förhållande till den biologiska variationen mycket liten. Som redovisats tidigare i denna rapport var mellandags-CV i snitt ca 3% för jämförelsemetoderna beräknat på patientprovernans duplikatvärden eller från kontrollmaterial. Man kan då räkna ut att tillåtet-total-fel bara får öka några tiondels procent pga. fel i jämförelsemetoden. I praktiken behöver alltså ingen hänsyn tas till att det finns fel i jämförelsemetoden.

Det analytiska kvalitetsmålet har därför i denna utprovning satts till ett tillåtet-total-fel på $\pm 45\%$. Detta är ett avrundat medelvärde av uppgifterna i litteraturen. Dessa tal har använts som toleransgränser i avvikelседiagrammen i denna rapport. Gränserna är inritade som heldragna linjer i diagrammen.

Toleransgränser härledda från uppmätt imprecision

För låga resultat blir även toleransgränserna $\pm 45\%$ orimligt stränga med tanke på imprecisionen både med HemoCue och med jämförelsemetoderna. Därför har ett annat sätt använts för att räkna ut toleransgränser i detta intervall. För den utprovade metoden är $CV_{\text{mellandag}} = 11,9\%$ på nivån 23 mg/L . För jämförelsemetoden är $CV_{\text{mellandag}} = 6,5\%$ på nivån 15 mg/L , men $CV_{\text{inomserie}} = 10,1\%$ på nivån 23 mg/L . Från dessa siffror kan man räkna ut att på nivån runt 23 mg/L borde 95% av HemoCue-resultaten avvika mindre än $\pm 8\text{ mg/L}$ förutsatt att det inte finns någon bias. Vid koncentrationer under 18 mg/L är toleransgränserna $\pm 8\text{ mg/L}$ större än toleransgränserna $\pm 45\%$.

Vid resultat med jämförelsemetoden under 18 mg/L har fasta toleransgränser på $\pm 8\text{ mg/L}$ tillämpats för att beräkna antalet resultat som uppfyller de analytiska kvalitetsmålen.

SKUP:s toleransgränser för U–Albumin

I avsaknad av allmänt accepterade kvalitetsmål vid mätning av U–Albumin har SKUP i denna utprovning tillämpat de ovan härledda toleransgränserna. En utprovningens resultat blir tydligare om man värderar resultaten mot specificerade krav även om kravens nivå kan ifrågasättas.

Toleransgränserna för tillåtet-total-fel $\pm 45\%$ respektive $\pm 8\text{ mg/L}$ är satta med 95% sannolikhet och det betyder att 5% värdena får falla utanför gränserna. Faller mindre än 5% av de enskilda värdena utanför toleransgränserna så är kvalitetsmålen uppfyllda. Faller mer än 5% av värdena utanför så är kvalitetsmålen inte uppfyllda.

RESULTAT OCH DISKUSSION

Inomserieimprecision

Resultat från sjukhuslaboratoriet

Provinsamling med mera finns beskrivet i avsnittet ”Utprovningens genomförande / På sjukhuslaboratorium”. För rådata se bilaga 2.

Beräkningen av inomserieimprecisionen för HemoCue UA på sjukhuslaboratoriet gjordes på dubbelprovsvärdena och resultatet redovisas i tabell 6. Värdena är indelade i olika nivågrupper efter det första mätvärdet i varje duplikatbestämning med HemoCue UA.

Tabell 6. Inomserieimprecisionen med HemoCue UA på sjukhuslaboratorium, beräknad från duplikatvärden på patientprover.

Nivå-intervall U–Albumin (mg/L)	Out- liers	n	Medelvärde U–Albumin (mg/L)	CV (%) (95 % konfidensintervall)
LLL	–	8	–	–
11 – 40	0	25	22,6	8,6 (6,7 – 12,0)
41 – 80	0	27	61,1	4,9 (3,9 – 6,8)
81 – 149	0	29	111,8	4,8 (3,8 – 6,5)
HHH	–	12	–	–

Jämför gärna dessa resultat med jämförelsemetodernas resultat i tabell 1.

På primärvårdslaboratorierna

Provinsamling med mera finns beskrivet i avsnittet ”Utprovningens genomförande / På primärvårdslaboratorierna”. För rådata se bilagorna 3 och 4.

Beräkningen av inomserieimprecisionen för HemoCue UA på primärvårdslaboratorierna gjordes på patientprovernas dubbelprovsvärden och resultatet redovisas i tabell 7. Värdena är indelade i olika nivågrupper efter det första mätvärdet i varje duplikatbestämning med HemoCue UA.

Tabell 7. Inomserieimprecisionen med HemoCue UA på vårdcentralerna, beräknad från duplikatvärden på patientprover.

Vård-central	Nivåintervall U–Albumin (mg/L)	Out-liers	n	Medelvärde U–Albumin (mg/L)	CV (%) (95 % konfidensintervall)
M	LLL	–	12	–	–
M	11 – 40	1	25	21,8	7,0 (4,9 – 11,8)
M	41 – 122	0	12	75,0	6,1 (4,7 – 8,5)
M	HHH	–	5	–	–
Å	LLL	–	14	–	–
Å	11 – 40	0	25	23,1	8,4 (6,5 – 11,6)
Å	41 – 137	0	18	80,7	4,2 (3,1 – 6,3)
Å	HHH	–	1	–	–

Jämför gärna dessa resultat med jämförelsemetodernas resultat i tabell 1.

Mellandagsimprecision**Resultat från sjukhuslaboratoriet**

Provinsamling med mera finns beskrivet i avsnittet ”Utprovningens genomförande / På sjukhuslaboratorium”. För rådata se bilaga 2.

Mellandagsimprecisionen för HemoCue UA på sjukhuslaboratoriet beräknades först på resultaten från mätningar med den internkontroll som HemoCue AB rekommenderat. Beräkningarna redovisas i tabell 8.

Tabell 8. Mellandagsimprecisionen med HemoCue UA vid sjukhuslaboratoriet beräknad på internkontrollens resultat.

Kontrollmaterial	Outliers	n	Medelvärde U–Albumin (mg/L)	CV (%) (95 % konfidensintervall)
MAST TM Liquid Urinalysis Control, Level 2	0	32	62,2	4,3 (3,4 – 5,7)

Jämför gärna dessa resultat med jämförelsemetodernas resultat i tabell 2.

Mellandagsimprecisionen med HemoCue på sjukhuslaboratoriet har också beräknats från duplikatvärden på patientprov, se tabell 9. Det första värdet i varje duplikat är från den första mätningen med HemoCue och det andra värdet i varje duplikat är resultatet när provet mättes igen en, två eller tre dagar senare.

Tabell 9. Mellandagsimprecisionen med HemoCue UA, beräknad på patientprovernas duplikatresultat vid sjukhuslaboratoriet.

U–Albumin-intervall (mg/L)	Outliers	n	Medelvärde U–Albumin (mg/L)	CV (%) (95 % konfidensintervall)
10 – 40	0	24	22,8	11,9 (9,2 – 16,7)
41 – 80	0	28	60,3	7,5 (6,0 – 10,3)
81 – 147	0	27	111,3	6,4 (5,0 – 8,7)

På primärvårdslaboratorierna

Provinsamling med mera finns beskrivet i avsnittet ”Utprovningens genomförande / På primärvårdslaboratorierna”. För rådata se bilagorna 3 och 4.

Mellandagsimprecisionen för HemoCue UA på primärvårdslaboratorierna beräknades på resultaten från mätningar med den internkontroll som HemoCue AB rekommenderat. Beräkningarna redovisas i tabell 10.

Tabell 10. Mellandagsimprecisionen med HemoCue UA på vårdcentralerna, beräknad på internkontrollens resultat.

Vårdcentral/ Kontrollmaterial	Outliers	n	Medelvärde U–Albumin (mg/L)	CV (%) (95 % konfidensintervall)
Vårdcentral M/ MAST™ Liquid Urinalysis Control, Level 2	0	31	65,1	6,2 (4,9 – 8,3)
Vårdcentral Å/ MAST™ Liquid Urinalysis Control, Level 2	0	31	63,9	3,9 (3,1 – 5,2)

Jämför gärna dessa resultat med jämförelsemetodernas resultat i tabell 2.

Värdering av uppmätt inomserie- och mellandagsimprecision

Inomserieimprecisionen varierade enligt tabell 6 för sjukhuslaboratoriet och tabell 7 för primärvårdslaboratorierna mellan 4,2 och 8,6 CV % med de högre siffrorna för det låga koncentrationsintervallet.

Motsvarande siffror för jämförelsemetoderna varierade mellan 1,4 och 10,1 CV % enligt tabell 1. Beckman-metoden utmärker sig positivt genom mycket låg imprecision i det låga koncentrationsintervallet. Observera att beräkningen av inomserieprecisionen gjorts efter uteslutning av outliers enligt SKUP-mallen.

Uppmätt mellandagsimprecision redovisas i följande tabeller, internkontrollen på sjukhuslaboratoriet i tabell 8, patientproverna på sjukhuslaboratoriet i tabell 9 och internkontrollen på primärvårdslaboratorierna i tabell 10. Mellandagsimprecisionen varierade mellan 4,3 och 11,9 CV % med de högre siffrorna för låga koncentrationer.

Man kan också jämföra dessa siffror med vårt analytiska kvalitetsmål som anger tillåten imprecision till 18 CV %. Även det alternativa kvalitetsmålet CV = 15 % uppfylls. HemoCue UA uppvisar alltså låga imprecisionssiffror och precisionen bedöms som bra.

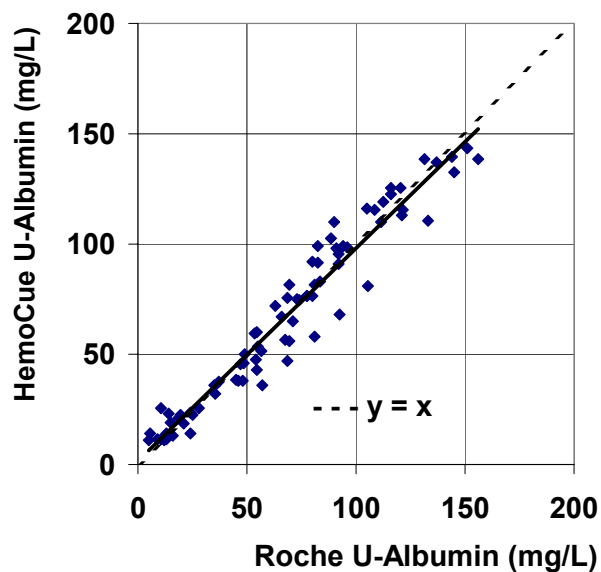
Jämförelse med Roches metod

Resultat från sjukhuslaboratoriet

Provinsamling med mera finns beskrivet i avsnittet ”Utprovningens genomförande / På sjukhuslaboratoriet”. För rådata se bilaga 2.

Korrelation

Korrelationen mellan HemoCue UA och jämförelsemetoden Roche baserar sig på jämförelse av medelvärden av respektive metods dubbelprovsvärden och visas i xy-diagrammet i figur 1 och i beräkningen av den linjära regressionen i tabell 11.



Figur 1. Jämförelse HemoCue UA med Roche, xy-diagram
80 patientprov mätta med HemoCue UA på sjukhuslaboratorium

Tabell 11. Jämförelse HemoCue UA med Roche. Beräkning av linjär regression.
Mätningar med HemoCue UA på sjukhuslaboratorium

Parameter	Beräkning
Ekvation	$y = 0,96 x + 2$
Determinationskoefficient, R^2 (95 % konfidensintervall)	0,94 (0,91 – 0,96)
Antal uteslutna outliers (antal resultat i beräkningen)	0 (80)
Standardfel, SE för residualerna (mg/L)	9
Riktningkoefficient (95 % konfidensintervall)	0,96 (0,91 – 1,02)
Intercept (95 % konfidensintervall) (mg/L)	+2 (-3 – +6)

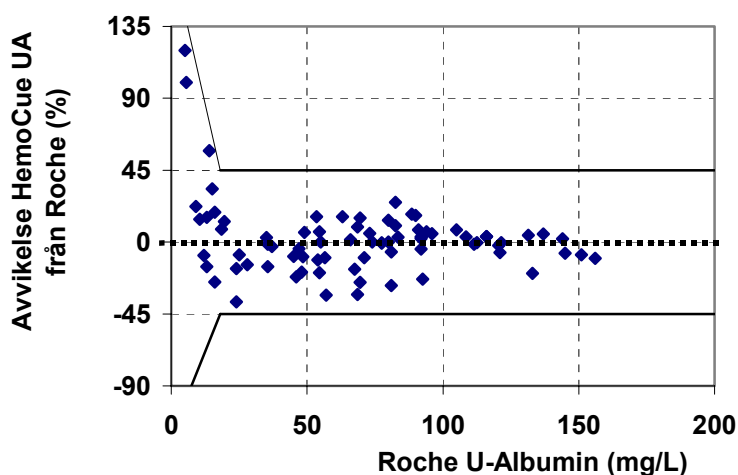
Avvikelse

HemoCue UAs avvikelse i förhållande till jämförelsemetoden Roche visas i tabell 12 och i avvikelседiagrammet i figur 2. Det som visas är avvikelserna i det första HemoCue UA-värdet i varje duplikat i förhållande till medelvärdet för motsvarande duplikat med jämförelsemetoden. Diagrammet ger en samlad bild av effekten av både det systematiska felet och de slumpmässiga felet.

Tabell 12. HemoCue UAs avvikelse på olika nivåer i jämförelse med Roche-metoden. Mätningar med HemoCue UA är gjorda på sjukhuslaboratorium.

U-Albumin intervall (mg/L)	U-Albumin medelvärde (mg/L)	n	Medelavvikelse HemoCue UA - Roche (95 % konfidensintervall) (mg/L)
11 – 40	22	25	-1 (-4 – +2)
41 – 80	62	26	-4 (-7 – 0)
81 – 147	112	28	+2 (-2 – +6)
11 – 147	67	79	-1 (-3 – +1)

Nivågruppering är gjord efter det första HemoCue UA-värdet i varje duplikat. U-Albumin-värdena i den andra och fjärde kolumnen avser det första HemoCue UA-värdet i varje duplikat. Medelavvikelsen gäller avvikelserna för det första HemoCue UA-värdet i varje duplikat i förhållande till medelvärdet av motsvarande duplikat med jämförelsemetoden.



Figur 2. Jämförelse HemoCue UA med Roche. Avvikersedigram.

79 patientprov mätta med HemoCue UA på sjukhuslaboratorium.

Ett värde i det låga området faller utanför skalan i y-led.

De heldragna linjerna är toleransgränserna ± 8 mg/L och ± 45 %.

HemoCue UA-värdet är det första värdet i varje duplikat. Jämförelsemetodens värde är medelvärdet i motsvarande duplikat.

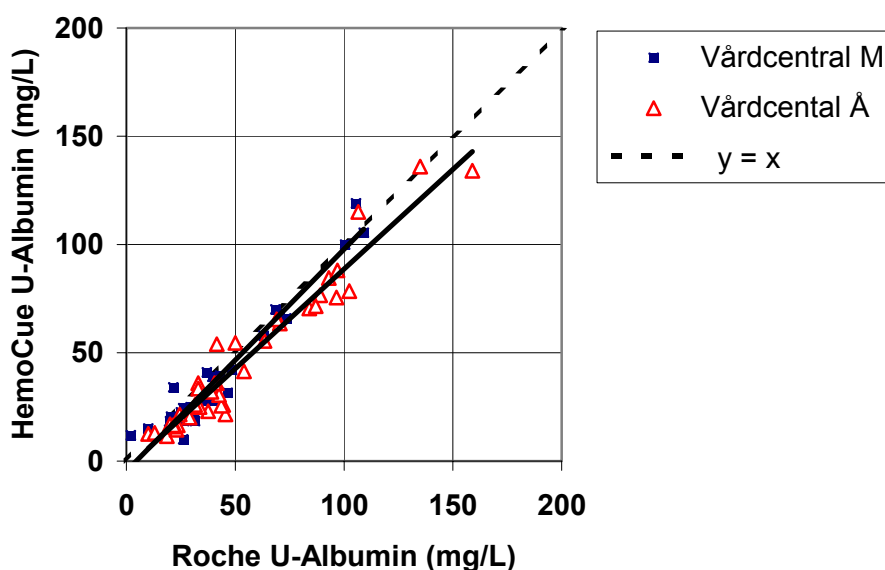
Resultat från primärvårdslaboratorierna

Provinsamling med mera finns beskrivet i avsnittet ”Utprovningens genomförande / På primärvårdslaboratorierna”. För rådata se bilagorna 3 och 4.

För vårdcentral M har resultaten från ett prov uteslutits redan före korrelations- och avvikelseberäkningarna nedan. Sannolikt berodde det avvikande värdet på en provförväxling på vårdcentralen eftersom när provet analyserades om med HemoCue UA på sjukhuslaboratoriet fick man inget avvikande värde i förhållande till jämförelsemetoden.

Korrelation

Korrelationen mellan HemoCue UA och jämförelsemetoden Roche baserar sig på jämförelse av medelvärden av respektive metods dubbelprovsvärden och visas i xy-diagrammet i figur 3 och i beräkningen av den linjära regressionen i tabell 13.



Figur 3. Jämförelse HemoCue UA med Roche, xy-diagram.
71 patientprov mätta med HemoCue UA på vårdcentralerna M och Å.

Tabell 13. Jämförelse HemoCue UA med Roche. Beräkning av linjär regression.
Mätningar med HemoCue UA på vårdcentralerna M och Å.

Parameter	Beräkning	
	Vårdcentral M	Vårdcentral Å
Ekvation	$y = 1,02x - 5$	$y = 0,92x - 3$
Determinationskoefficient, R^2 (95 % konfidensintervall)	0,94 (0,91 – 0,96)	0,94 (0,93 – 0,98)
Antal uteslutna outliers (antal resultat i beräkningen)	0 (33)	0 (38)
Standardfel, SE för residualerna (mg/L)	7	8
Riktningkoefficient (95 % konfidensintervall)	1,02 (0,93 – 1,12)	0,92 (0,84 – 1,00)
Intercept (95 % konfidensintervall) (mg/L)	-5 (-9 – 0)	-3 (-8 – +2)

Avvikelse

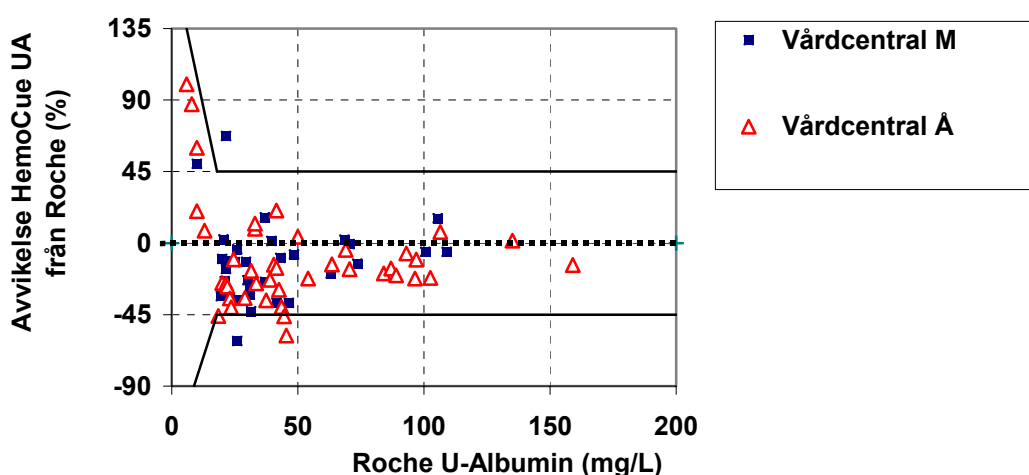
HemoCue UAs avvikelse på primärvårdslaboratorierna i förhållande till Roche jämförelsemetod visas i tabell 14 och i avvikelседiagrammet i figur 4. Det som visas är avvikelsen i det första HemoCue UA-värdet i förhållande till medelvärdet för motsvarande duplikat med jämförelsemetoden. Diagrammet ger en samlad bild av effekten av både det systematiska felet och de slumpmässiga felen.

Tabell 14. HemoCue UAs avvikelse på olika nivåer i jämförelse med Roche-metoden. Mätningar med HemoCue UA är gjorda på vårdcentralerna.

Vårdcentral	U-Albumin intervall (mg/L)	U-Albumin medelvärde (mg/L)	n	Medelavvikelse HemoCue UA - Roche (95 % konfidensintervall) (mg/L)
M	LLL	–	11	–
M	11 – 40	22	24	-5 (-8 – -1)
M	41 – 122	74	9	-1 (-8 – +5)
M	HHH	–	5	–
Å	LLL	–	9	–
Å	11 – 40	23	26	-5 (-9 – -2)
Å	41 – 137	80	16	-9 (-14 – -4)
Å	HHH	–	1	–

Nivågruppering är gjord efter det första HemoCue UA-värdet i varje duplikat. U-Albumin-värdena i den tredje och femte kolumnen avser det första HemoCue UA-värdet i varje duplikat.

Medelavvikelsen gäller avvikelsen i det första HemoCue UA-värdet i varje duplikat i förhållande till medelvärdet av motsvarande duplikat med jämförelsemetoden.



Figur 4. Jämförelse HemoCue UA med Roche. Avvikelседiagram.

75 patientprov mätta med HemoCue UA på de två vårdcentralerna M och Å.

Två värden i det låga området är utanför skalan i y-led. De heldragna linjerna är toleransgränserna ± 8 mg/L och ± 45 %. HemoCue UA-värdet är det första värdet i varje duplikat. Jämförelsemetodens värde är medelvärdet i motsvarande duplikat.

Värdering av jämförelsen med Roches metod

I figur 1 och i tabell 11 visas att den linjära regressionen mellan HemoCue UA och Roche är bra med riktningskoefficienten 0,96 som inte är signifikant skild från 1 och ett intercept på +2 mg/L som inte är signifikant skild från 0 mg/L. Den linjära korrelationen är acceptabel med $R^2 = 0,94$

HemoCue UAs avvikelser i förhållande till Roche på sjukhuslaboratoriet är små vilket framgår av tabell 12 och av figur 2. I tabell 12 anges medelavvikelsen med konfidensintervall på olika nivåer och samtliga konfidensintervall omfattar 0. Detta betyder att några statistiskt signifikanta avvikelser inte påvisats.

I diagrammet i figur 2 illustreras effekten av både systematisk avvikelse och slumpmässiga fel med HemoCue UA vid sjukhuslaboratoriet. I avsnittet ”Analytiska kvalitetsmål” har toleransgränser räknats fram. Toleransgränserna för tillåtet-totalt-fel $\pm 45\%$ respektive ± 8 mg/L är satta så att 5 % av värdena får falla utanför gränserna. 1 av 79 värden, det vill säga ca 1 %, faller utanför gränserna. Dessa resultat uppfyller alltså de analytiska kvalitetsmålen.

I figur 3 och i tabell 13 visas att även den linjära regressionen mellan HemoCue UA på primärvårdslaboratorierna och Roche är bra med riktningskoefficienter som inte är signifikant skilda från 1 och med intercept som inte är signifikant skilda från 0 mg/L. Den linjära korrelationen är även här acceptabel med $R^2 = 0,94$

HemoCue UAs avvikelser på primärvårdslaboratorierna i förhållande till Roche jämförelsemotod är små vilket framgår av tabell 14 och av figur 4. I tabell 14 anges medelavvikelsen på olika nivåer. Konfidensintervallen för avvikelserna omfattar visserligen inte 0 i alla fall, men avvikelserna är ändå små.

I diagrammet i Figur 4 illustreras effekten av både systematisk avvikelse och slumpmässiga fel med HemoCue UA vid primärvårdslaboratorierna. Toleransgränserna för tillåtet-totalt-fel, $\pm 45\%$ respektive ± 8 mg/L, är satta så att 5 % av värdena får falla utanför gränserna. 7 av 75 värden, det vill säga ca 9 %, faller utanför gränserna. På grund av det begränsade materialet är osäkerheten stor i uppskattningen av andel resultat utanför toleransgränserna. Det går därför inte att säga att resultatet med säkerhet avviker från de analytiska kvalitetsmålen. De flesta av de avvikande värdena ligger i det låga koncentrationsintervallet och resultaten med jämförelsemetoden var i 5 av totalt 7 fall mindre än 26 mg/L.

Fler HemoCue UA-resultat på primärvårdslaboratorierna faller utanför toleransgränserna än på sjukhuslaboratoriet. Detta förklaras av att primärvårdslaboratorierna mätt en större andel prov med låg albuminkoncentration och att det är i det låga koncentrationsintervallet, 10 – 30 mg/L, som HemoCue UA ofta visar resultat med stora procentuella avvikelser.

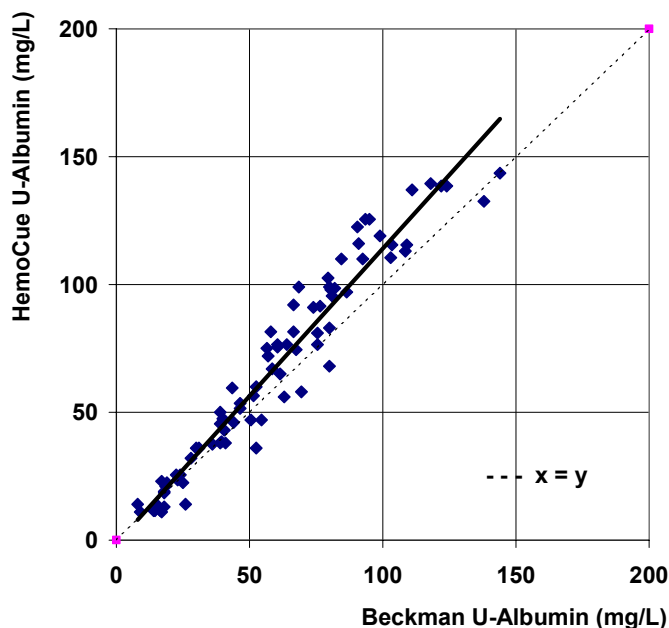
Jämförelse med Beckmans metod

Resultat från sjukhuslaboratoriet

Provinsamling med mera finns beskrivet i avsnittet ”Utprovningens genomförande / På sjukhuslaboratoriet”. För rådata se bilaga 2.

Korrelation

Korrelationen mellan HemoCue UA och jämförelsemetoden Beckman baserar sig på jämförelse av medelvärden av respektive metods dubbelprovsvärden och visas i xy-diagrammet i figur 5 och i beräkningen av den linjära regressionen i tabell 15.



Figur 5. Jämförelse HemoCue UA med Beckman, xy-diagram. 81 patientprov mätta med HemoCue UA på sjukhuslaboratorium.

Tabell 15. Jämförelse HemoCue UA med Beckman. Mätningar med HemoCue UA på sjukhuslaboratorium. Beräkning av linjär regression.

Parameter	Beräkning
Ekvation	$y = 1,16 x - 2$
Determinationskoefficient, R^2 (95 % konfidensintervall)	0,94 (0,90 – 0,96)
Antal uteslutna outliers (antal resultat i beräkningen)	0 (81)
Standardfel, SE för residualerna (mg/L)	10
Riktningkoefficient (95 % konfidensintervall)	1,16 (1,09 – 1,22)
Intercept (95 % konfidensintervall) (mg/L)	-2 (-6 – +3)

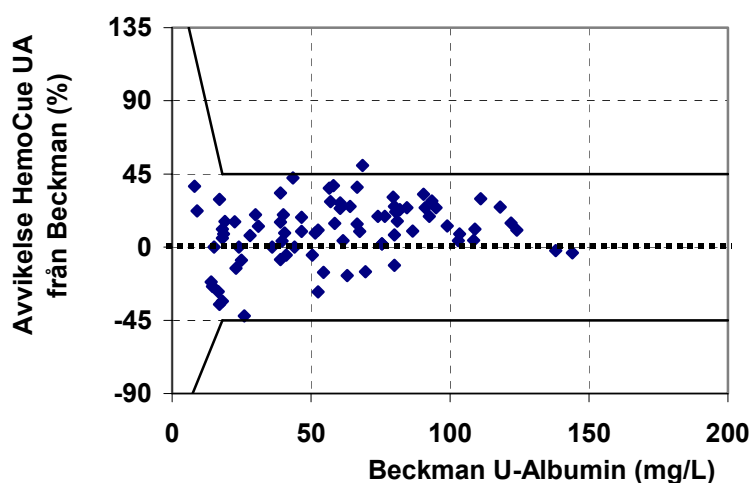
Avvikelse

HemoCue UAs avvikelse på sjukhuslaboratoriet i förhållande till Beckman jämförelsemetod visas i tabell 16 och i avvikelsediagrammet i figur 6. Det som visas är avvikelsen i det första HemoCue UA-värdet i varje duplikat i förhållande till medelvärdet för motsvarande duplikat med jämförelsemetoden. Diagrammet ger en samlad bild av effekten av både det systematiska felet och de slumpmässiga felen.

Tabell 16. HemoCue UAs avvikelse på olika nivåer i jämförelse med Beckman-metoden. Mätningarna med HemoCue UA är gjorda på sjukhuslaboratorium.

U–Albumin intervall (mg/L)	U–Albumin medelvärde (mg/L)	n	Medelavvikelse HemoCue UA - Beckman (95 % konfidensintervall) (mg/L)
11 – 40	22	25	-1 (-3 – +1)
41 – 80	62	28	+6 (+2 – +10)
81 – 147	112	28	+17 (+13 – +20)

Nivågruppering är gjord efter det första HemoCue UA-värdet i varje duplikat. U–Albumin-värdena i den andra och fjärde kolumnen avser det första HemoCue UA-värdet i varje duplikat. Medelavvikelsen gäller avvikelsen i det första HemoCue UA-värdet i varje duplikat i förhållande till medelvärdet av motsvarande duplikat med jämförelsemetoden.



Figur 6. Jämförelse HemoCue UA med Beckman. Avvikelsediagram. 81 patientprov mätta med HemoCue UA på sjukhuslaboratorium. De heldragna linjerna är toleransgränserna ± 8 mg och ± 45 %. HemoCue UA-värdet är det första värdet i varje duplikat. Jämförelsemetodens värde är medelvärdet i motsvarande duplikat.

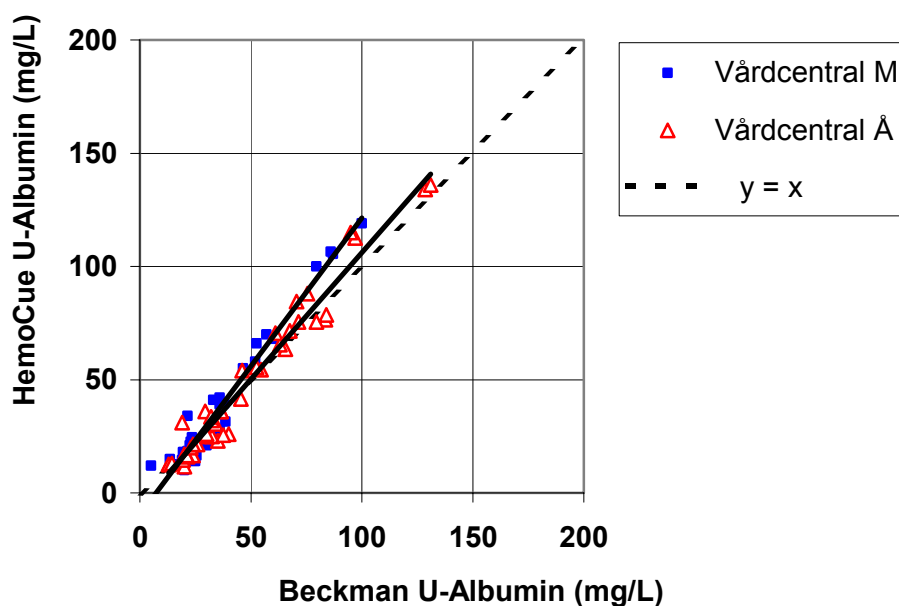
Resultat från primärvårdslaboratorierna

Provinsamling med mera finns beskrivet i avsnittet ”Utprovningens genomförande / På primärvårdslaboratorierna”. För rådata se bilagorna 3 och 4.

Korrelation

Korrelationen mellan HemoCue UA och jämförelsemetoden Beckman baserar sig på jämförelse av medelvärden av respektive metods dubbelprovsvärden och visas i xy-diagrammet i figur 7 och i beräkningen av den linjära regressionen i tabell 17.

För vårdcentral M har resultaten från ett prov uteslutits redan före beräkningen. Sannolikt berodde det avvikande värdet på en provförväxling på vårdcentralen eftersom när provet analyserades om med HemoCue UA på sjukhuslaboratoriet fick man inget avvikande värde i förhållande till jämförelsemetoden.



Figur 7. Jämförelse HemoCue UA med Beckman. xy-diagram. 80 patientprov mätta med HemoCue UA på vårdcentralerna M och Å.

Tabell 17. Jämförelse HemoCue UA med Beckman. Beräkning av linjär regression. Mätningar med HemoCue UA är gjorda på vårdcentralerna M och Å.

Parameter	Beräkning	
	Vårdcentral M	Vårdcentral Å
Ekvation	$y = 1,31 x - 10$	$y = 1,12x - 6$
Determinationskoefficient, R^2 (95 % konfidensintervall)	0,96 (0,91 – 0,96)	0,96 (0,93 – 0,98)
Antal uteslutna outliers (antal resultat i beräkningen)	0 (37)	0 (43)
Standardfel, SE för residualerna (mg/L)	6	7
Riktningskoefficient (95 % konfidensintervall)	1,31 (1,22 – 1,40)	1,12 (1,05 – 1,19)
Intercept (95 % konfidensintervall) (mg/L)	-10 (-13 – -6)	-6 (-10 – -2)

Avvikelse

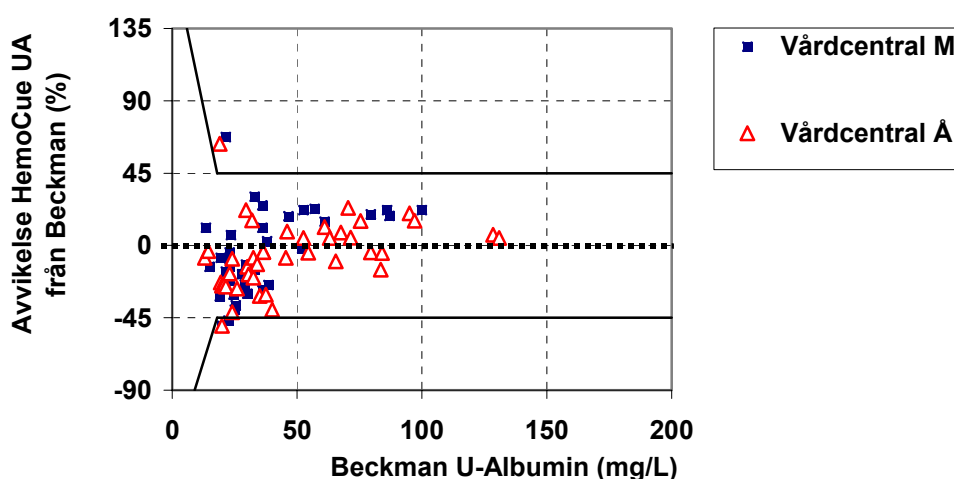
HemoCue UAs avvikelse på primärvårdslaboratorierna i förhållande till Beckman jämförelsemetod visas i tabell 18 och i avvikelsediagrammet i figur 8. Det som visas är avvikelsen i det första HemoCue UA-värdet i förhållande till medelvärdet för motsvarande duplikat med jämförelsemetoden. Diagrammet ger en samlad bild av effekten av både det systematiska felet och de slumpmässiga felen.

Tabell 18. HemoCue UAs avvikelse på olika nivåer i jämförelse med Beckman-metoden. Mätningar med HemoCue UA är gjorda på vårdcentralerna.

Vårdcentral	U–Albumin intervall (mg/L)	U–Albumin medelvärde (mg/L)	n	Medelavvikelse HemoCue UA - Beckman (95 % konfidensintervall) (mg/L)
M	LLL	–	10	–
M	11 – 40	21	26	-3 (-6 – -1)
M	41 – 137	75	11	+12 (+8 – +16)
M	HHH	–	4	–
Å	LLL	–	9	–
Å	11 – 40	23	25	-4 (-6 – -1)
Å	41 – 137	80	18	+4 (0 – +8)
Å	HHH	–	1	–

Nivågruppering är gjord efter det första HemoCue UA-värdet i varje duplikat. U–Albumin-värdena i den tredje och femte kolumnen avser det första HemoCue UA-värdet i varje duplikat.

Medelavvikelseerna gäller avvikelsen mellan det första HemoCue UA-värdet och medelvärdet av duplikaten med jämförelsemetoden.



Figur 8. Jämförelse HemoCue UA med Beckman. Avvikelsediagram. 77 patientprov mätta på de två vårdcentralerna. Ett värde i det låga området är utanför skalan i y-led. De heldragna linjerna är toleransgränserna ± 8 mg/L och ± 45 %. HemoCue UA-värdet är det första värdet i varje duplikat. Jämförelsemetodens värde är medelvärdet i motsvarande duplikat.

Värdering av jämförelsen med Beckmans metod

I figur 5 och i tabell 15 visas att den linjära regressionen mellan HemoCue UA och Beckman ger riktningskoefficienten 1,16 som är signifikant skild från 1 och interceptet -2 mg/L som inte är signifikant skilt från 0 mg/L. Den linjära korrelationen är acceptabel med $R^2 = 0,94$

HemoCue UAs avvikelser i förhållande till Beckman på sjukhuslaboratoriet framgår av tabell 16 och av figur 6. Avvikelseerna är små på låg och mellannivå men lite större på hög nivå. I tabell 16 anges medelavvikelsen med konfidensintervall på olika nivåer. På låg nivå omfattar konfidensintervallet 0. Detta betyder att någon statistiskt signifikant avvikelse inte påvisats på den låga nivån. På mellan och hög nivå omfattar konfidensintervallet inte 0. På dessa nivåer är HemoCue UAs resultat signifikant högre än Beckmans. Även jämförelsemetoden Roche avviker på samma sätt från Beckmans metod. Det kan mycket väl vara så att det är Beckmans metod som visar för låga resultat på hög nivå.

I diagrammet i figur 6 illustreras effekten av både systematisk avvikelse och slumpmässiga fel med HemoCue UA vid sjukhuslaboratoriet. I avsnittet "Analytiska kvalitetsmål" har toleransgränser räknats fram. Toleransgränserna för tillåtet-total-fel $\pm 45\%$ respektive ± 8 mg/L är satta så att 5 % av värdena får falla utanför gränserna. 1 av 81 värden, det vill säga ca 1 %, faller utanför. Dessa resultat uppfyller alltså de analytiska kvalitetsmålen.

I figur 7 och i tabell 17 visas att den linjära regressionen mellan HemoCue UA på primärvårdslaboratorierna och Beckman ger riktningskoefficienterna 1,31 respektive 1,12 som båda är signifikant skilda från 1. Intercepten -10 respektive -6 mg/L är båda signifikant skilda från 0 mg/L. Den linjära korrelationen är bra med $R^2 = 0,96$ för båda vårdcentralerna.

HemoCue UAs avvikelser på primärvårdslaboratorierna i förhållande till Beckman jämförelsemetod visar samma tendenser som på sjukhuslaboratoriet vilket framgår av tabell 18 och av figur 8. I tabell 18 anges medelavvikelsen på olika nivåer. HemoCue avviker även här med höga resultat på hög nivå men inte riktigt lika mycket som på sjukhuslaboratoriet.

I diagrammet i figur 8 illustreras effekten av både systematisk avvikelse och slumpmässiga fel med HemoCue UA vid primärvårdslaboratorierna. Toleransgränserna för tillåtet-total-fel, $\pm 45\%$ respektive ± 8 mg/L, är satta så att 5 % av värdena får falla utanför gränserna. 6 av 77 värden, det vill säga ca 8 %, faller utanför. På grund av det begränsade materialet är osäkerheten stor i uppskattningen av andel resultat utanför toleransgränserna. Det går därför inte att säga att resultatet med säkerhet avviker från de analytiska kvalitetsmålen. De avvikande värdena ligger alla i det låga koncentrationsintervallet där resultaten med jämförelsemetoden var mindre än 23 mg/L.

Fler HemoCue UA-resultat på primärvårdslaboratorierna faller utanför toleransgränserna än på sjukhuslaboratoriet. Detta förklaras av att primärvårdslaboratorierna mätt en större andel prov med låg albuminkoncentration och att det är i det låga koncentrationsintervallet, 10 – 30 mg/L, som HemoCue UA ofta visar resultat med stora procentuella avvikelser.

I en nyligen publicerad utprovning gjord på Akademiska Sjukhuset i Uppsala av Brännström et al. [13] jämfördes HemoCue UA (y) med Beckman Array (x) som är ett något äldre nefelometerinstrument från Beckman. Jämförelsen gjordes genom att beräkna en regressionslinje som tvingas gå genom origo. Då blev $y = 1,11x$ (n=80) vid jämförelse på sjukhuslaboratoriet och $y = 1,07x$ (n=25) respektive $y = 0,98x$ (n=29) vid två olika primärvårdslaboratorier. Precis som det oftast är vid SKUP-utprovningar är det resultaten från sjukhuslaboratoriet som ger den säkraste

bestämningen av faktorn eftersom dessa data innehåller en större andel höga mätvärden. Om man räknar på resultaten i denna SKUP-rapport på samma sätt som ovan med en regressionslinje genom origo så blir $y = 1,126x$ ($n=80$). Resultaten från metodjämförelserna på Karolinska Sjukhuset och Akademiska Sjukhuset, som båda använder nefelometrisk metod från Beckman, är alltså snarlika.

Erfarenheter från båda metodjämförelserna

Beckman-metoden avviker vid hög koncentration

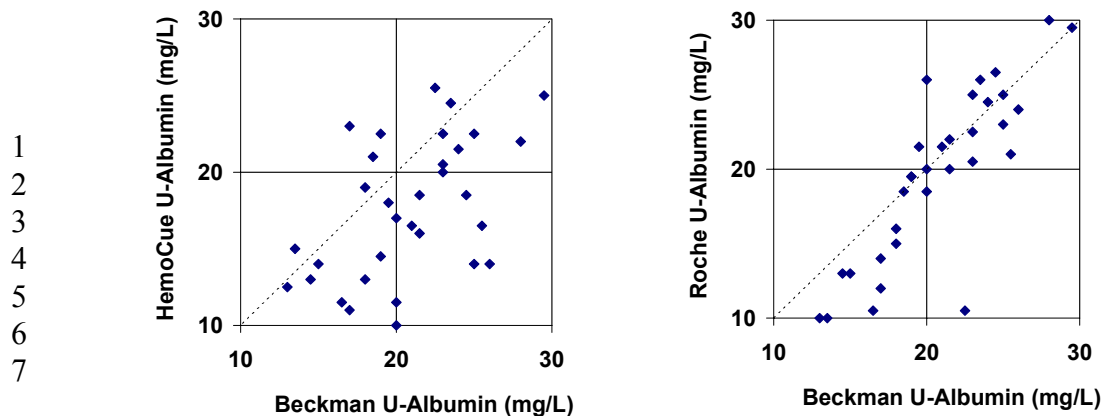
Resultaten från de två metodjämförelserna som ingår i denna SKUP-rapport kan förenklat uttryckas så att alla tre U-Albumin-metoderna, HemoCue UA, Roche och Beckman, ger överensstämmande medelvärdesnivåer inom koncentrationsintervallet 0 – 40 mg/L. Vid koncentrationer över detta intervall ger Beckman lägre resultat än HemoCue UA och Roche.

Som redan redovisats i avsnittet som värderar jämförelsemetoderna, misstänks att Beckmans metod på hög nivå ger resultat som är falskt för låga. Att jämförelsemetoden Beckman ger lägre resultat än jämförelsemetoden Roche bekräftas också av resultaten i den externa kvalitets-säkringen som redovisades i tabell 3.

Diskussion av skillnader vid låg koncentration och effekten av provförvaring

Observerade skillnader

Eftersom avvikelserna för HemoCue UA vid olika koncentrationer är ungefär lika stora uttryckt i mg/L, så är avvikelserna räknade i procent störst vid låg koncentration. Intervallet 10 – 30 mg/L är intressant eftersom <20 mg/L ofta används som medicinsk åtgärdsgräns. För att närmare belysa skillnader mellan metodernas mätresultat vid just denna nivå valdes de resultat ut som låg i intervallet 10 – 30 mg/L med samtliga tre metoder. Därefter uteslöts alla resultat för de prov som, med endera av metoderna, gett ett ej reproducerbart resultat, definierat som >5 mg/L skillnad mellan dubbelprovsvärdena. På så sätt uteslöts fem provs resultat orsakat av Roche och ett provs resultat orsakat av HemoCue. Dubbelprovsvärden från de 32 återstående proven är inritade i diagrammen i figur 9.



Figur 9. Jämförelse av de olika metodernas resultat i intervallet 10 – 30 mg/L. Hur urvalet av resultat gjorts framgår av texten. Medelvärden av alla resultat i diagrammen: HemoCue UA 17,6 mg/L, Roche 19,6 mg/L och Beckman 20,8 mg/L.

Det vänstra diagrammet i figur 9 visar att det linjära sambandet mellan HemoCue UA-resultaten och Beckman-resultaten är svagt, $R^2 = 0,26$. Motsvarande samband med Roches metod är också svagt (data visas ej). Det högra diagrammet i figur 9 visar att det linjära sambandet mellan de två jämförelsemetodernas resultat är rätt bra ($R^2 = 0,72$, vilket är signifikant bättre än 0,26).

Detta visar att HemoCue UA vid låg nivå avviker mer från de två jämförelsemetoderna, än vad jämförelsemetoderna sinsemellan gör. HemoCue UA ger ett reproducerbart för högt mätvärde i vissa prov och ett för lågt mätvärde i andra. Avvikelserna visar sig trots att både imprecisionen och medelavvikelsen är låg. När en mätmetod visar denna typ av avvikelser beror det på att den påverkas av en matriseffekt. Matriseffekt definieras som den kombinerade effekten av alla andra komponenter i provet än den som mäts.

En förklaring till skillnaderna vid låg nivå skulle kunna vara varierande grumlighet i proven. HemoCue UA korrigerar inte mätningarna för provets egen grumlighet. Jämförelsemetoderna däremot mäter absorbans respektive ljusspridning både före och efter antikroppsreaktion och kan på så sätt kompensera för provets egen grumlighet. En undersökning av en eventuell effekt av grumlighet i proven ingick dock inte i protokollet för denna utprovning.

Effekten av provförvaring

Att undersöka effekten av provförvaring ingick inte heller som en planerad del i utprovningen. Efter utprovningen ifrågasattes ändå om provförvaringen kan ha påverkat utprovningens resultaten, till exempel genom att provens grumlighet förändrats eller att albumin adsorberats till förvaringskärllets väggar under förvaring.

Vid undersökningen av mellandagsimprecisionen mättes urinproverna med HemoCue UA två gånger ca ett dygn efter provtagningen. Därefter mättes proverna en tredje gång, vissa prov två, andra tre respektive fyra dygn efter provtagningen. Den genomsnittliga procentuella förändringen av mätresultaten från dygn ett var vid dygn två +0,9 %, vid dygn tre +4,4 % och vid dygn fyra -2,9 %. En möjlig förklaring till att mätresultaten med HemoCue UA stigit de tre första dyggen är att provernas grumlighet ökat. Att mätresultaten sedan sjunkit till dygn fyra kan förklaras med att albumin adsorberats till provtagningskärllets väggar.

De jämförande mätningarna med de olika metoderna gjordes i olika sekvens på sjukhuslaboratoriet och på primärvårdslaboratorierna. Vid mätningarna med HemoCue UA på primärvårdslaboratorierna var proverna alldeles färska medan de var ca 30 timmar gamla vid mätningarna på sjukhuslaboratoriet. Vid mätningarna med jämförelsemetoderna var proverna i båda fallen 24 – 28 timmar gamla.

Nedan jämförs medelavvikelserna mellan HemoCue UA och respektive jämförelsemetod för resultat i intervallet 10 – 40 mg/L. Värdena kommer från tabellerna 4 – 6.

	Jämfört med Roche:	Jämfört med Beckman:
HemoCue på primärvårdslab M:	-5 (-8 – -1) mg/L, n = 24	-3 (-6 – -1) mg/L, n = 26
HemoCue på primärvårdslab Å:	-5 (-9 – -2) mg/L, n = 26	-4 (-6 – -1) mg/L, n = 25
HemoCue på sjukhuslab:	-1 (-4 – +2) mg/L, n = 25	-1 (-3 – +1) mg/L, n = 25

HemoCue UA-resultaten på 30 timmar gamla prov vid sjukhuslaboratoriet är 2 – 4 mg/L högre än med färska prov vid primärvårdslaboratorierna. En tänkbar förklaring är att provens grumlighet har ökat från provtagning till mätningen 30 timmar senare. HemoCue UA-resultaten kan då ha stigit när proven förvarades.

Att albumin skulle ha adsorberats till provtagningskärlets väggar motsägs av att HemoCue-resultaten stigit i 30 h gamla prov. När HemoCue UA-systemet används så som det är avsett, det vill säga för patientnära mätning med färska prov, ligger HemoCue UA-värdena 3 – 5 mg/L lägre än jämförelsemetoderna i det låga intervallet. Om det hade varit så att albumin adsorberats till provtagningskärlets väggar innan provet mättes med jämförelsemetoden så skulle avvikelserna för HemoCue UA jämfört med jämförelsemetoden blivit ännu större.

Här sammanfattas punktvís ovanstående avsnitt:

- Skillnader på låg koncentrationsnivå har observerats mellan HemoCue UA och jämförelsemetoderna. Skillnader i nivå har också observerats vid mätning med HemoCue UA vid olika tidpunkter efter provtagning. Orsaken till båda dessa observerade skillnader kan inte säkert fastslås. En möjlig förklaring är att HemoCue-resultaten i viss mån påverkas av provets grumlighet.
- Vid primärvårdslaboratorierna där flest avvikelser observerats mättes proverna med HemoCue UA direkt utan förvaring. Provförvaringen kan därför inte ha orsakat avvikelserna.
- Det finns ingenting som tyder på att albumin adsorberats till provtagningskärlets väggar under de första dygnet efter provtagning.

Tilläggsundersökning

Bakgrund till tilläggsundersökningen

I tabellerna i denna rapport har resultaten utanför HemoCues mätområde, de låga LLL-resultaten och de höga HHH-resultaten redovisats endast i antal. De flesta av dessa resultat behöver inte kommenteras närmare eftersom de gett förväntat låga respektive höga resultat på de båda jämförelsemetoderna. Resultaten på två prover vid vårdcentral M är dock anmärkningsvärda. Det ena provet gav i ordning resultaten LLL, HHH och HHH. Det andra provet gav resultaten HHH, LLL och LLL. När proven enligt protokollet hade körts som duplikat och gett två skilda resultat mättes det som synes även en tredje gång. Resultaten med jämförelsemetoderna visar att HemoCue UA har gett falskt höga resultat.

Sammanlagt mättes i utprövningen 34 prov som gav minst ett LLL-resultat. På dessa gjordes ca 70 mätningar varav 3 mätningar blev falskt höga HHH-resultat. Detta motsvarar ca 4 % felfrekvens på mätningar på låg nivå.

Enligt HemoCues instruktioner ska grumliga prov centrifugeras före analys. Vårdcentral M har också påpekat att det är svårt att avgöra när proven är grumliga och behöver centrifugeras. I det ena provet som gav falskt höga resultat upptäcktes en grumling när provet skulle analyseras på sjukhuslaboratoriet. Vi vet inte säkert om denna grumling var synlig redan på primärvårdslaboratoriet eller om den uppstått under transporten till sjukhuslaboratoriet. HemoCue AB tillhandahåller från och med sommaren 2002 ett nytt tillbehör, en turbiditetsskala, med vilken man mer objektivt kan bedöma om ett urinprov är grumligt.

I den utprövning som gjorts på Akademiska Sjukhuset i Uppsala [13] ansåg man det mest praktiskt att centrifugera samtliga prov för att slippa ta ställning till tveksamma fall. Trots denna försiktighetsåtgärd hittades även i den utprövningen två prover med falskt höga resultat. I de fallen var båda duplikatresultaten med HemoCue UA falskt höga.

När den ursprungliga SKUP-utprovningen genomfördes fanns alltså risken för falskt höga resultat med HemoCue UA. HemoCue har sedan förklarat orsaken till de falskt höga resultaten och åtgärdat felet. Resultaten från tilläggsundersökningen nedan visar att problemet med de falskt höga resultaten är borta.

Tilläggsundersökningens resultat

Provinsamling med mera finns beskrivet i avsnittet ”MATERIAL OCH METODER / Tilläggsundersökning”. För rådata se bilaga 5.

Inga falskt höga resultat

Ingen enda mätning gav falskt HHH-resultat under tilläggsundersökningen. Under den ursprungliga utprovningen var felfrekvensen på prover med låg koncentration ca 4 %. Enligt HemoCue AB berodde detta på ett programvarufel i mätinstrumenten. Samtliga instrument på marknaden har sedan dess fått en felfri programvara. SKUPs tilläggsundersökning gjordes med samma instrument som den ursprungliga utprovningen men instrumenten hade fått programvaran utbytt. Vid tilläggsundersökningen kunde felet inte påvisas.

Med rimligt antal mätningar och korrekt statistik kan man egentligen inte bevisa att ett fel är borta utan bara att felfrekvensen är låg. Totalt gjordes 308 felfria mätningar i en följd på 154 prover med låg halt av U–Albumin. Felfrekvensen var 0 på 308, det vill säga 0 (0,0 – 1,0) %, där det ensidiga 95 % konfidensintervallet för felfrekvensen anges inom parantes. Med 95 % sannolikhet är alltså felfrekvensen mindre än 1,0 %.

PRAKTISKA SYNPUNKTER:

- Instrumentet är lätt att förstå och arbeta med. Manualen och instruktionerna är bra och lätta att förstå.
- Det är svårt att se i urinmuggen om provet är grumligt. Grumliga prov ska centrifugeras för att undvika risk för falskt höga resultat. Skall man alltid centrifugera ?
- Observerade repad kyvett några gånger och tyckte att det medförde stor skillnad mellan dubbelvärdena.
- Något omständligt att mäta två prov direkt efter varandra. Först måste luckan öppnas och den gamla kyvetten tas ur, därefter ska luckan stängas utan någon kyvett sitter i för att instrumentet ska nollställas och först därefter får man sätta in den nya kyvetten. Det är lätt att glömma bort att den nya kyvetten inte kan sättas i direkt när den gamla tas ur.
- Det hände ett par gånger att HemoCue-fotometern visade en felkod som betyder att ljusintensiteten är för låg för detektorn. Detta problem klarades av genom att följa manualen som säger att man ska rengöra kyvetthållaren och täckglaset i optronikenheten.

REFERENSER

1. Pugia M.J., Lott J.A., Clark L.W., Parker D.R., Wallace J.F., Willis T.W.
Comparison of urine dipsticks with quantitative methods for microalbuminuria.
Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997 Sep;35(9):693–700
2. Hara F., Nakazato K., Shiba K., Shimoda J., Kojima T, Fukumura Y., Kobayashi I.
Studies of diabetic nephropathy. I. Effects of storage time and temperature on
microalbuminuria. Biol Pharm Bull. 1994 Sep;17(9):1241–5.
3. Collins A.C., Sethi M., MacDonald F.A., Brown D., Viberti G.C.
Storage temperature and differing methods of sample preparation in the measurement of
urinary albumin. Diabetologia. 1993 Oct;36(10):993–7.
4. Burnett R.W., Accurate Estimation of Standard Deviations for Quantitative Methods used in
Clinical Chemistry, Clin Chem, vol. 21, No. 13, 1975, page 1935–1938.
5. Fraser C.G. & Hyltoft Petersen P., Quality goals in external quality assessment are best
based on biology, Scand J Clin Lab Invest 1993; 53 suppl 212. Chapter I. Quality planning
6. Fraser C.G., The Necessity of Achieving Good Laboratory Performance, Diabetic Medicine
1990; 7: 490–493.
7. Fraser G.F. and Petersen P.H., Analytical Performance Characteristics Should Be Judged
against Objective Quality Specifications., Clin Chem 1999; 45:3, 321–323.
8. Ricós C. et al., Current databases on biological variation, Scand J Clin Lab Invest 1999,
59: 491–500.
9. Sebastián-Gambaro M.Á. et al., Intra- and Inter- Individual Biological Variability Data
Bank, Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997; 35 (11): 845–852
Denna databank om biologisk variation finns också återgiven på följande Internet adress:
<http://www.westgard.com>
10. Howey J.E.A., Browning M.C.K., Fraser C.G. Selecting the optimum sample for assessing
slight albuminuria, and a strategy for clinical investigation: novel uses of data on biological
variation. Clin Chem 1987; 33:2034-8
11. Gomes M.B. and Gonçalves M.F.R., Is there a physiological variability for albumin
excretion rate? Study in patients with diabetes type1 and non-diabetic individuals., Clin
Chim Acta 2001, 304: 117–123.
12. Sacks D.B., Bruns D.E., Goldstein D.E., Maclaren N.K., McDonald J.M. and Parrott M.,
Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and
Management of Diabetes Mellitus. Clin Chem 2002, 48:3: 436–472
13. Brännström C., Palmberg K., Porjebäck A., Johansson K., Löf-Lang E., Sjöberg M. och
Larsson A., i tidskrift för Svensk Förening för Klinisk Kemi;
Klinisk Kemi, 2002, 27 (2): 53–57.



Ängelholm 2003-02-21

SKUP i Sverige
EQUALIS AB
Box 977
751 09 Uppsala

Kommentarer angående SKUP utvärdering HemoCue Urine Albumin

Först och främst skulle jag vilja tacka SKUP för arbetet med att utvärdera vårt nya system för att mäta albumin i urin, och för en trevligt sammanställd rapport.

Vikten av att tidigt upptäcka begynnande njurskada hos framförallt patienter med diabetes eller hypertoni är väl dokumenterad. Screening för mikroalbuminuri utförs effektivast i primärvården med ett kvalitetssäkrat system som enkelt och snabbt kan ge tillförlitliga resultat. HemoCue Urine Albumin systemet kan erbjuda just detta, vilket SKUP rapporten visar.

Tack igen för ert arbete samt för möjligheten att kommentera.

Med vänliga hälsningar,

Joakim Hagvik
Global Product Manager Glucose and Urine Albumin
HemoCue AB

HemoCue AB
Kuvettgatan 1, Box 1204
SE-262 23 Ängelholm, Sweden
Phone +46 431 45 82 00
Fax +46 431 45 82 25

www.hemocue.com

Reg. office Ängelholm
Reg. no. 556342-9272