



FAKULTET FOR NATURVITENSKAP

Institutt for bioingeniørfag

Norges teknisk- naturvitenskapelige universitet
Norwegian University of Science and Technology (NTNU)

Validering av APTT i Sysmex CS-5100

Validation of APTT in Sysmex CS-5100

Av / by

Victoria Barseth, Helga Sirum Skavhaug, Andrea Strømsnes

Trondheim, 2021

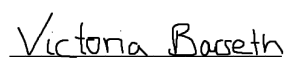
Forord

Denne bacheloroppgaven er skrevet som en avsluttende oppgave for bioingeniørutdanningen ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Oppgaven ble tildelt fra Avdeling for medisinsk biokjemi (AMB) ved St. Olavs hospital, og omhandler å validere den analytiske kvaliteten til koagulasjonsinstrumentet, Sysmex CS-5100, for analysen aktivert partiell tromboplastintid (APTT). Det praktiske arbeidet ble utført ved Seksjon hematologi i perioden 15.03.2021-10.05.2021.

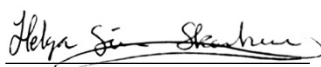
Vi vil rette en takk til Avdeling for medisinsk biokjemi, som har utarbeidet oppgaven og vært behjelpelig i utførelsen av prosjektet, samt til blodbanken ved St. Olavs hospital som har bidratt til innsamling av prøvemateriale brukt til etablering av referanseområde. Vi ønsker å takke Arash Bigonah, overlege ved AMB og medisinsk veileder for oppgaven, prosessveileder Randi Anny Utne Holt ved Institutt for bioingeniørfag, samt Kari Bratberg, fagansvarlig for koagulasjonsanalyser ved AMB, som alle har vist engasjement i prosjektet.

En stor takk går også til våre faglige veiledere, Elin Skånøy, for verdifull praktisk- og teoretisk veiledning gjennom prosjektperioden, og Marthe Wedø Aune, for bistand rundt oppbygging og struktur av oppgaven, samt bearbeidelse av datamateriale.

Trondheim, 20.05.2021



Victoria Barseth



Helga Sirum Skavhaug



Andrea Strømsnes

Sammendrag

Denne oppgaven tar for seg problemstillingen: Validering av aktivert partiell tromboplastintid (APTT) analysert i to Sysmex CS-5100 instrumenter. Oppgaven ble gitt av Avdeling for medisinsk biokjemi ved St. Olavs hospital. Det var ønskelig å undersøke om Sysmex CS-5100 oppfyller satte medisinske krav til analytisk kvalitet, basert på klinisk relevans og informasjon gitt fra produsent, for analysen APTT.

Hensikten med oppgaven var å undersøke om Sysmex CS-5100 oppfyller kravene for analytisk kvalitet, samt å vurdere om Sysmex CS-5100 gir samsvarende resultater og kan erstatte den nåværende metoden i ACL Top 750 for APTT.

For å undersøke den analytiske kvaliteten til APTT i Sysmex CS-5100, ble riktigheten samt den analytiske presisjonen i instrumentet sjekket. Den analytiske presisjonen ble betraktet ved å prøve metodens repeterbarhet og reproduserbarhet. Riktigheten ble vurdert, blant annet, ved å undersøke om interne- og eksterne kvalitetskontroller ga aksepterte verdier i forhold til akseptområde og fasitverdi oppgitt fra produsent. Riktigheten ble også undersøkt ved å sammenligne om de to Sysmex CS-5100 ga identisk resultat ved analysering av samme prøve, samt om Sysmex CS-5100 ga sammenlignbare resultater med nåværende instrument, ACL Top 750. Metodesammenligningen mellom Sysmex CS-5100 og ACL Top 750 la grunnlaget for å avgjøre om det måtte etableres nytt referanseområde for analysen.

Resultatene fra presisjonstesting viser at Sysmex CS-5100 oppfyller krav satt til reproduserbarheten og repeterbarheten for APTT. Resultatene fra riktighetstesting av Sysmex CS-5100 viser at både de interne- og de eksterne kvalitetskontrollene ligger innenfor gitte akseptgrenser, samt at begge Sysmex CS-5100 instrumentene gir samsvarende analyseresultater i alle nivå. Metodesammenligning mellom Sysmex CS-5100 og ACL Top 750 viste at Sysmex CS-5100, systematisk måler 23,1% lavere verdier, sammenlignet med ACL Top 750, for APTT. Det ble dermed bestemt at det måtte etableres nytt referanseområde for analysen. Det nye referanseområdet samsvarte godt med referanseområde oppgitt av produsent av Sysmex CS-5100, samt med referanseområde for tilsvarende metode ved Haukeland Universitetssykehus.

Resultatene av undersøkelsene viste at den analytiske kvaliteten for APTT-analysen i Sysmex CS-5100, oppfyller kravene satt av medisinsk ansvarlig. Sysmex CS-5100 kan dermed erstatte ACL Top 750, og benyttes til analysering av APTT.

Abstract

This thesis addresses the issue: Validation of activated partial thromboplastin time (APTT) in two Sysmex CS-5100 instruments. The assignment was set by the department of medical biochemistry at St Olav's hospital. It was desirable to investigate whether Sysmex CS-5100 meets set medical requirements for analytical quality, based on clinical relevance and information provided by the manufacturer, for the APTT assay. The purpose of the thesis was to investigate whether Sysmex CS-5100 meets the requirement for analytical quality, and to assess whether Sysmex CS-5100 provides corresponding results and can replace the current method in ACL Top 750.

To examine the analytical quality of APTT in Sysmex CS-5100, the accuracy as well as the analytical precision of the instrument were tested. The analytical precision was assessed by testing the repeatability and reproducibility of the method. The correctness was assessed, in part, by examining whether internal- and external quality controls gave accepted values in relation to the areas of acceptance and the values stated by the manufacturer. The accuracy was also examined by comparing whether Sysmex CS-5100 gave results that compare with the current instrument, ACL Top 750. The method comparison between Sysmex CS-5100 and ACL Top 750 laid the foundation for making a decision on whether a new reference area should be established for the analysis.

The results from the precision testing show that Sysmex CS-5100 meets the requirements set for the reproducibility and repeatability of APTT. The result from correctness testing of Sysmex CS-5100 show that both the internal- and the external quality controls are within given acceptance limits, and that both Sysmex CS-5100 instruments give corresponding analysis results at all levels. The method comparison between Sysmex CS-5100 and ACL Top 750 showed that Sysmex CS-5100 systematically measures 23,1% lower values, compared to ACL Top 750, for APTT. It was then decided that a new reference area had to be established for the analysis. The new reference area corresponded well with the reference area stated by the manufacturer of Sysmex CS-5100, as well as with the reference area for a equivalent method at Haukeland University hospital.

The results of the testing showed that the analytical quality for analysis of APTT assay in Sysmex CS-5100, meets the set medical requirements for analytical quality and can replace ACL Top 750, and be used for analysis of APTT.

Forkortelser og definisjoner

APTT - Aktivert partiell tromboplastintid

AMB - Avdeling for medisinsk biokjemi

NKK - Norsk Klinisk-kjemisk Kvalitetssikring

KI – Konfidensintervall, intervall som med en bestemt sannsynlighet inkluderer den sanne verdien hvis forsøket gjentas mange ganger.

CV: Variasjonskoeffisient (CV) er et spredningsmål på variasjonen i målingene, det vil si at det er ratioen mellom standardavvik (SD) og middelværdi, oppgis i prosent.

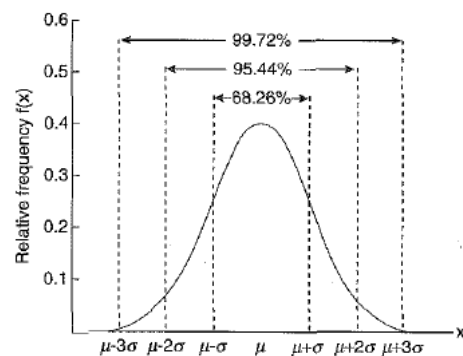
SD: Standardavvik (SD) er måleverdiens gjennomsnittlige avstand fra middelværdien.

BIAS: Bias er et mål på avvik fra den målte verdien og forventet verdi, oppgis i prosent.

Parametrisk metode: Statistisk metode som går ut ifra at den analyserte populasjonen er normalfordelt.

Ikke-parametrisk metode: Statistisk metode som går ut ifra at den analyserte populasjonen ikke er normalfordelt.

Normalfordeling: At den analyserte populasjonen er fordelt etter en Gauss-kurve som illustrert i Figur 1



Figur 1 Kurve for normal fordeling (1)

Intraindividuell biologisk variasjon: Biologisk variasjon mellom ulike individer av samme art.

Interindividuell biologisk variasjon: Biologisk variasjon hos et individ.

Plasma: Vannbestanddelen av blodet som er igjen når blodceller fjernes ved sentrifugering.

Plasmapool: Sammenslåing av plasma fra ulike individer.

Lotnummer: ID nummer som kan spores tilbake til produksjonen av materialet.

Riktighet: Samsvar mellom målt verdi og sann verdi.

Presisjon: Samsvar mellom gjentatte målinger av samme materiale.

Slengere: Datapunkt som avviker såpass fra øvrige datapunkt at det mistenkes å være uriktig.

EQS prosedyre: Extend Quality System, et elektronisk kvalitetssystem som benyttes av St. Olavs hospital hvor man kan blant annet søke opp prosedyrer som benyttes.

Persentil: Den verdien en gitt prosentandel av en mengde observasjoner er mindre eller lik. Det vil si at 2,5 persentilen er den verdien 2,5% av observasjonene er mindre eller lik.

Innholdsfortegnelse

Forord	i
Sammendrag	ii
Abstract	iii
Forkortelser og definisjoner	iv
Innholdsfortegnelse	vi
1 Innledning	1
1.1 Formålet med oppgaven	2
1.2 Teori om analyse og analyseinstrumenter	2
1.2.1 Aktivert partiell tromboplastintid (APTT)	2
1.2.2 Nåværende koagulasjonsinstrument “ACL Top 750”	3
1.2.3 Nytt koagulasjonsinstrument “Sysmex CS-5100”	4
1.3 Teori om metodevalidering	4
1.3.1 Vurdering av presisjon	5
1.3.1.1 Repeterbarhet	6
1.3.1.2 Reproduserbarhet	6
1.3.2 Vurdering av riktighet	6
1.3.2.1 Interne kvalitetskontroller	6
1.3.2.2 Eksterne kvalitetskontroller	7
1.3.2.3 Ekvivalenstesting	7
1.3.2.4 Metodesammenligning	8
1.3.2.4.1 Statistiske metoder	8
1.3.3 Etablering av referanseområde	9
2 Materiale og metode	10
2.1 Prøvemateriale og reagenser	10
2.2 Presisjon	11
2.2.1 Repeterbarhet	11

2.2.2	Reproduserbarhet	13
2.3	Riktighet	13
2.3.1	Intern kvalitetskontroll	14
2.3.2	Ekstern kvalitetskontroll	15
2.3.3	Utførelse av ekvivalenstesting mellom Sysmex CS-5100 instrumentene.....	15
2.3.4	Utførelse av metodesammenligning, nytt instrument mot dagens rutineinstrument.	16
2.4	Referanseområde	17
3	Resultater.....	19
3.1	Presisjon	19
3.1.1.1	Repeterbarhet	19
3.1.1.2	Reproduserbarhet	20
3.2	Riktighet.....	21
3.2.1	Intern kvalitetskontroll	22
3.2.1.1	Sysmex CS-5100 instrument 1	22
3.2.1.2	Sysmex CS-5100 instrument 2	24
3.2.2	Ekstern kvalitetskontroll	26
3.2.3	Ekvivalenstesting av APTT i ulike nivåer på Sysmex CS-5100.....	26
3.2.4	Metodesammenligning mellom APTT på ACL Top 750 og Sysmex CS-510027	
3.3	Referanseområde for APTT på Sysmex CS-5100.....	29
4	Diskusjon.....	31
4.1	Presisjonen for APTT på Sysmex CS-5100 instrumentene	31
4.2	Riktighet for APTT på Sysmex CS-5100 instrumentene	32
4.2.1	Riktigheten på interne kvalitetskontroller for APTT på Sysmex CS-5100.....	32
4.2.2	Riktigheten til eksterne kvalitetskontroller på APTT på Sysmex CS-5100.....	32
4.2.3	Ekvivalenstesting for APTT mellom Sysmex CS-5100 instrumentene	32
4.2.4	Metodesammenligningen mellom ACL Top 750 og Sysmex CS-5100 for APTT	33

4.3	Referanseområde for APTT på Sysmex CS-5100.....	34
5	Konklusjon	35
6	Referanser.....	36
7	Vedlegg	38

1 Innledning

Analysekvalitet er en viktig del av bioingeniørens arbeidshverdag. Det er flere parametere som er med på å påvirke analysekvaliteten. Disse kan være riktighet, analytisk presisjon, måleområde og linearitet, analytisk spesifisitet og interferenser. Det er avgjørende for et medisinsk laboratorium at analyseresultatet som rapporteres til rekvirerende lege måler nært den korrekte verdien av analytt i pasienten og at lik verdi oppnås ved gjentatte målinger. Dette vil avhenge av om analysemetoden eller analyseinstrumentet man benytter har god riktighet og presisjon. Ved bytte av instrumenttype eller etablering av ny metode er det ofte nødvendig å utføre en metodevalidering (2).

Avdeling for medisinsk biokjemi ved St. Olavs hospital skal bytte ut to stk ACL Top 750, et koagulasjonsinstrument produsert av Instrumentation Laboratory, med to stk Sysmex CS-5100, produsert av Sysmex med Siemens som leverandør i Europa (pr Marthe Wedø Aune). I forbindelse med overgang til nye koagulasjonsinstrument må analysene valideres for nytt instrument for å sikre at analysekvaliteten oppfyller avdelingens krav. St. Olavs hospital benytter metodevalideringsplanen «Endring av kvantitativ rutineanalyse. (Metodeendring, ny metode, nytt analyseinstrument). AMB, ORK», EQS 7376, som grunnlag for fremgangsmåte og vurderinger i valideringsprosessen (3). Denne planen baserer seg på kravene i NS-EN ISO 15189: Medisinske laboratorier - Krav til kvalitet og kompetanse. Oppfylging av disse kravene er nødvendig for å bli akkreditert av Norsk Akkreditering (NA) (4).

Metodevalideringsplanen omhandler utforming av en protokoll for analysen som skal valideres. Planen skal vurdere økonomiske hensyn og analytisk kvalitet. I valideringsplanen omhandler analysekvalitet parameterne: riktighet, presisjon, kalibrering, måleområde og linearitet, interferens, analytisk spesifisitet, reagenser, prøvemateriale, carry-over, kontrollregler og referansegrenser (3). Hvilke av disse parameterne som skal undersøkes bestemmes av avdelingen basert på dokumentasjonen som foreligger fra produsent og medisinske hensyn. Kun riktighet og analytisk presisjon omfattes i denne oppgaven, og ble definert i forbindelse med prosjektet, se Vedlegg 1. De resterende parametere ble ivaretatt av Seksjon hematologi. Økonomiske hensyn og utforming av protokoll ble utført av avdelingen.

1.1 Formålet med oppgaven

Formålet med denne oppgaven var å validere den analytiske kvaliteten til Sysmex CS-5100 for analysen aktivert partiell tromboplastintid (APTT). I denne oppgaven inkluderte dette å vurdere instrumentets riktighet og presisjon, samt eventuell etablering av nytt referanseområde. For riktighet omhandlet dette å teste om instrumentet oppnådde akseptable verdier på interne- og eksterne kvalitetskontroller, teste om de to nye Sysmex CS-5100 instrumentene var ekvivalente, og sammenligne Sysmex CS-5100 med ACL Top 750 for å se om det var nødvendig med nytt referanseområde for APTT. For analytisk presisjon omhandlet dette å teste instrumentets repeterbarhet og reproduserbarhet ved analysering av APTT. Fokuset i oppgaven vil være på analytisk kvalitet og de statistiske metodene som benyttes for å vurdere denne.

1.2 Teori om analyse og analyseinstrumenter

1.2.1 Aktivert partiell tromboplastintid (APTT)

Aktivert partiell tromboplastintid (APTT) er en screeningtest som primært benyttes for å vurdere unormalitet i det interne koagulasjonssystem. APTT er følsom for koagulasjonsfaktorene fibrinogen, protrombin, faktor V, -VIII, -IX, -X, -XI og -XII, samt prekallikrein (Fletcher faktor) og HMWK (Fitzgerald faktor). Forlenget APTT kan forekomme ved mangel på koagulasjonsfaktorer og Vitamin K, ved von Williebrands sykdom, leversykdom, hemofili og disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), samt ved sirkulerende antikoagulanter og behandling med ufraksjonert heparin (5). Ved St. Olavs hospital benyttes APTT hovedsakelig til kontroll av pasienter som behandles med ufraksjonert heparin og i utredning av blødningstilstander (6).

Det grunnleggende prinsippet for analysering av APTT er likt uavhengig av hvilken deteksjonsmetode eller hvilke reagenser som benyttes; det måles tiden det tar før blodet koagulerer. I analyse av APTT benyttes to reagenser; et APTT-reagens og et kalsiumklorid-reagens. APTT-reagenset består av fosfolipider og negativt ladde partikler, som kaolin eller silica. Disse aktiverer det interne koagulasjonssystemet, og bidrar med en overflate der koagulasjonsfaktorene kan interagere med hverandre. Dette skjer gjennom aktivering av Faktor XII, prekalikrein og HMWK (5).

Til analyse av APTT benyttes citratplasma som prøvemateriale. Blodet blir tatt på prøverør tilsatt Na-Citrat. Citratet i prøveglasset vil binde opp kalsiumioner i blodet, og dermed hindre at koagulasjonsprosessen starter i prøverøret umiddelbart etter prøvetaking eller ved tilsats av APTT-reagens. Dette fordi kalsiumioner er nødvendig for å aktivere faktor II.

Koagulasjonsprosessen vil igjen bli aktivert ved tilsats av kalsiumklorid-reagenset. APTT måles i sekunder fra tilsats av kalsiumklorid-reagens til dannelse av koagel (5). Ved bruk av optisk klotdeteksjon detekteres klotdannelse ved at turbiditeten til prøven endrer seg i det fibrin omdannes til fibrinnettverk mot slutten av koagulasjonskaskaden (7). Referanseområdet for APTT vil variere etter hvilken metode som benyttes (5).

1.2.2 Nåværende koagulasjonsinstrument “ACL Top 750”

ACL Top 750 (se Figur 2) er et helautomatisk koagulasjonsinstrument som St. Olavs hospital bruker til analysering av åtte ulike koagulasjonsanalyser, deriblant APTT. Metoden som benyttes til analysering av APTT er HemosIL SynthASiL, produsert av Instrumentation Laboratory (6). Reagensvedlegg for metoden finnes i Vedlegg 2.

HemosIL SynthASiL gir forlenget APTT ved defekter i det interne- og det felles koagulasjonssystemet, samt ved leversykdommer, Vitamin K mangel, heparinbehandling og andre hemmere, se Vedlegg 2. ACL Top 750 sjekker automatisk for hemolyse, icterus og lipemi(HIL-indeks) i prøvematerialet, og vil ved analysering av APTT varsle ved hemoglobinnivåer >500 mg/dL, triglyseridverdier >1000 mg/dL og bilirubinverdier >26 mg/dL. På ACL Top 750 detekteres dannet koagel optisk ved bølgelengde 671 nm (6).

Måleområdet for metoden er standardisert fra 16-120 sekunder, med mulighet for utvidet analyse fra 16-400 sekunder. Utvidet analyse initieres automatisk på prøver der koagel ikke detekteres innen 120 sekunder (6). Ved bruk av HemosIL SynthASiL på ACL Top 750 ved St. Olavs hospital, er referanseområdet 25-36 sekunder for APTT. Referanseområder differensierer ikke mellom kjønn eller alder (6).



Figur 2 Koagulasjonsinstrumentet ACL Top 750 (9)

1.2.3 Nytt koagulasjonsinstrument “Sysmex CS-5100”

Sysmex CS-5100 (se Figur 3) er et helautomatisk instrument for koagulasjonsanalyser. Ved AMB skal instrumentet benyttes til åtte koagulasjonsanalyser, inkludert APTT. Sysmex CS-5100 benytter seg av optisk deteksjon av koagel som deteksjonsprinsipp for APTT (9).

Reagensene som benyttes til metoden er Dade Actin FS APTT-reagens og CaCl₂, og er produsert av Siemens Healthineers for Sysmex, se Vedlegg 2. Sysmex CS-5100 anvender et multibølgelengdefilter på 5 bølgelengder (340 nm, 405 nm, 575 nm, 660 nm og 800 nm), og ved analyse av APTT velges automatisk resultatet fra den mest optimale bølgelengden (9).

Sysmex CS-5100 sjekker automatisk for hemolyse, icterus og lipemi (HIL-indeks) i prøvematerialet, og varsler ved hemoglobinverdier >600 mg/dL, triglyseridverdier >202 mg/dL og bilirubinverdier >12 mg/dL (9). Ved standard analyse av APTT kan Sysmex CS-5100 benyttes for APTT-verdier opp til 170 sekunder, ved utvidet analyse opp til 600 sekunder. For ytterligere informasjon om instrumentet henvises det til brukermanual (10).



Figur 3 Koagulasjonsinstrumentet Sysmex CS-5100 (11)

1.3 Teori om metodevalidering

Norsk Klinisk-kjemisk Kvalitetssikring (NKK) definerer metodevalidering som «bekreftelse fra en undersøkelse og fremskaffing av objektivt bevis på at krav for tilsiktet bruk er innfridd.» (2). En slik validering skal gjennomføres ved innføring av nye målemetoder når valideringsdokumentasjon fra produsent er mangelfull. Det skal også utføres metodevalidering ved større endringer fra produsentens prosedyre som kan ha konsekvenser for analysekvaliteten, blant annet ved endring av metode eller instrument (2).

Metodevalidering består av tre hoveddeler; klinisk nytteverdi, praktisk egnethet og analytisk

kvalitet. Klinisk nytteverdi sier noe om hvordan metoden skal benyttes i klinikken. Praktisk egnethet er hvilke praktiske konsekvenser innføringen av metoden har for laboratoriet. Analytisk kvalitet sier noe om hvor mye tillit man kan ha til analysemetoden og bestemmes hovedsakelig av metodens riktighet og presisjon (2). I denne oppgaven er fokuset på analytisk kvalitet.

I metodevalideringsplanen «Endring av kvantitativ rutineanalyse. (Metodeendring, ny metode, nytt analyseinstrument). AMB, ORK», EQS 7376 er det ved validering av analytisk kvalitet de følgende parameterne som undersøkes; riktighet, måleområde og linearitet, interferens, holdbarhet og oppbevaring av reagenser og prøvemateriale, analytisk presisjon, og etablering av referanseområde (3).

Som man kan lese i kapittel 1.1 er det kun riktighet og analytisk presisjon, samt de statistiske metodene som benyttes som avveies i oppgaven. Analytisk presisjon bedømmes ved å teste metodens repeterbarhet og reproduserbarhet. Riktighet bestemmes ved å teste intern- og ekstern kvalitetskontroll, ekvivalenstesting og metodesammenligning. I tillegg etableres det nytt referanseområde.

1.3.1 Vurdering av presisjon

Presisjon vurderes ved å se på grad av samsvar mellom uavhengige måleresultater av samme målestørrelse. De viktigste parameterne for presisjon er reproduserbarhet og repeterbarhet. Anbefaling fra NKK er at det analyseres ≥ 20 replikater ved presisjonsundersøkelse, alternativt at det analyseres to replikat i ≥ 20 dager (2)(3). Presisjon vurderes ved at det beregnes CV, et spredningsmål på variasjonen i målingene, som vurderes mot tillatt CV. Tillatt CV skal ideelt sett bestemmes etter Formel I

$$Tillatt CV \leq 0,5 * CV_b \quad (I)$$

hvor CV_b er CV for intraindividuell biologisk variasjon (12). For bruk i klinikken tilpasses ofte disse kravene etter hvor stor innvirkning impresisjon har på klinisk tolkning av resultatet og dokumentasjon fra produsent (pr Arash Bigonah)

1.3.1.1 Repeterbarhet

Repeterbarhet, innen-serie variasjon, er et mål på metodens overensstemmelse mellom påfølgende målinger av samme målestørrelse ved mest mulig like betingelser, som ved analysing av paralleller (12).

1.3.1.2 Reproduserbarhet

Reproduserbarhet, dag-til-dag variasjon/mellom-serie-variasjon, er et mål på metodens overensstemmelse mellom påfølgende målinger av samme målestørrelse under ulike betingelser. Eksempelvis måling på ulike dager eller måling utført av ulike personer (12).

1.3.2 Vurdering av riktighet

Riktighet vurderes ved å se på grad av samsvar mellom middelerverdi av en større mengde måleresultater og en sann verdi. Riktighet kan uttrykkes kvantitativt ved systematisk feil eller bias (12). Ideelt sett skal tillatt bias bestemmes etter Formel II

$$Bias_{tillat} = 0,25 * \sqrt{s_b^2 + s_g^2} \quad (II)$$

hvor s_b er standardavviket for intraindividuell biologisk variasjon og s_g er standardavviket for interindividuell biologisk variasjon (12). For bruk i klinikken tilpasses ofte disse kravene etter hvor stor innvirkning impresisjon har på klinisk tolkning av resultatet og dokumentasjon fra produsent (pr Arash Bigonah). Riktighetsparameterne som vurderes i denne oppgaven er interne kvalitetskontroller, eksterne kvalitetskontroller, ekvivalenstesting og metodesammenligning.

1.3.2.1 Interne kvalitetskontroller

Interne kvalitetskontroller er kontrollmateriale med kjent verdi hvor målingene kan bli påvirket av tilfeldige feil og/eller systematiske feil. Alle resultater i et laboratorium vil ha en grad av usikkerhet. Denne graden bør holdes på et akseptabelt lavt nivå som settes ut fra metodens dokumenterte yteevne oppgitt fra produsenten og ut fra medisinsk vurdering (3). Ved endring av betingelse og lot er det forventet noe endring i nivå på

kvalitetskontrollmateriale. Individuelle laboratorier må derfor etablere en egen middelverdi før kontrollmaterialet tas i bruk. Man sikrer at kontrollen ligger innenfor akseptområde oppgitt fra produsent, før egen middelverdi fastsettes etter prosedyre «Rutiner ved bytte av lotnummer på reagenser og kalibratorer. AMB», EQS 19382. Denne prosessen må utføres ved etablering av ny metode, samt ved bytte av lot (13).

Analysering av kvalitetskontroller kan avdekke feil under analyseprosessen. Slike feil kan være uriktig fremgangsmåte ved tillaging av de interne kvalitetskontrollene, ikke korrekt oppbevaring av de interne kvalitetskontrollene og reagensene som benyttes, eller om det er feil med eksempelvis innstillingen av instrumentet (14). De interne kvalitetskontrollene bør vurderes i flere nivåer og ofte i området rundt beslutningsgrense for behandling (12).

1.3.2.2 Eksterne kvalitetskontroller

Eksterne kvalitetskontroller benyttes for å undersøke at instrumentet måler i riktig nivå i forhold til andre laboratorier som benytter samme metode. Laboratorier kan velge å melde seg på programmer gjennom forskjellige organisasjoner som Noklus og ECAT, som deretter sender ut eksterne kvalitetskontroller flere ganger i året som skal analyseres på analyseinstrumentet. Oppnådde analyseresultat rapporteres tilbake til organisasjonen. Når man får tilsendt kontroller, er ikke sann verdi oppgitt. Etter hvert vil laboratoriene få tilgang til å se hvordan analyseresultatene er i forhold til «sann verdi», og i forhold til de andre laboratoriene som benytter samme metode (15) (16). For eksterne kontroller kan «sann verdi» bestemmes på ulike vis. For noen analyser benyttes en verdi oppgitt av et referanselaboratorium for metoden som sann verdi. For de fleste analysene derimot, benyttes middelverdien av alle rapporterte resultat for en metode som sann verdi (12).

1.3.2.3 Ekvivalenstesting

Ekvivalenstesting utføres for å sammenligne to metoder eller instrumenter mot hverandre. Har man to instrumenter som skal utføre samme oppgaver i daglig produksjon, og avlaste hverandre ved vedlikehold eller reparasjoner, må instrumentene være ekvivalente og gi samsvarende resultater. I ekvivalenstesting utføres det gjentatte målinger av samme prøve på begge instrument før det beregnes middelverdi av målingene, samt 90% konfidensintervall (KI) til differansen mellom middelverdiene (17). Et akseptområde beregnes også ved $0 \pm$

tillatt systematisk feil (%bias). Benevner man instrumentene som «instrument 1» og «instrument 2», er instrumentene ekvivalente dersom 90%KI til differansen mellom målt middelverdi til «instrument 1» og målt middelverdi til «instrument 2» er innenfor akseptområdet (13).

1.3.2.4 Metodesammenligning

Metodesammenligning mellom to instrument utføres for å undersøke om de gir samsvarende resultat ved analysering av samme prøve. Sammenligning benyttes for å vurdere om eksisterende referanseområde for metoden kan videreføres etter bytte av instrument. Ved avvikende resultater må nytt referanseområde for ny metode etableres. Denne type sammenligning gir informasjon til rekvirent om eventuelt klinisk relevant nivåskifte i overgangsfasen mellom etablert instrument til nytt instrument (3).

1.3.2.4.1 Statistiske metoder

Når man sammenligner ulike metoder der målefeil kan forekomme i begge, må statistiske metoder som tar hensyn til dette benyttes. Bland-Altman og Passing-Bablok er eksempler på slike metoder (12).

For å vurdere sammenhengen mellom de to metodene kan man benytte Passing-Bablok regresjonsanalyse som tar hensyn til målefeil i begge metoder. Passing-Bablok kan kun benyttes hvis sammenhengen mellom metodene er rettlinjert. Dette grunnet at den beregner lineær regresjon etter $y=ax+b$. Hvis metodene er identiske vil regresjonsligningen bli $y = 1x+0$. Ettersom regresjonslinjen er et estimat av den gjennomsnittlige sammenhengen mellom metodene, og konstantene a og b er usikre, beregnes det konfidensintervall for konstantene. Hvis konfidensintervall for $a \neq 1$, er det et proporsjonalt avvik mellom metodene, og hvis konfidensintervall for $b \neq 0$, er det et systematisk avvik mellom metodene (18).

Bland-Altman er et differanseplott, hvor differansen mellom metodene blir plottet mot middelverdien for de to metodene (19). Bland-Altman-plottet inneholder grenseverdiene til ønsket KI for differansen. Den vurderes ved å se om data er fordelt i hele det aktuelle måleområdet, om det er «slengere» blant målepunktene, om det er systematisk forskjell mellom metodene og om denne forskjellen er måleverdien på analytten (12).

1.3.3 Etablering av referanseområde

Før en metode blir tatt i bruk i et medisinsk laboratorium må det etableres referanseområde for analysen metoden den skal benyttes på. Et referanseområde er det sentrale 95% intervallet i fordelingen av målt konsentrasjon av en analytt hos antatt friske personer. Det vil si at 2,5% av referansepopulasjonen vil fordele seg på hver sin side av referanseområdet (2).

Referansegrensene kan innhentes fra vitenskapelig litteratur, fra produsentens dokumentasjon eller overføres fra andre laboratorier som benytter samme metode. Referanseområde fra andre metoder i eget laboratorium kan eventuelt overføres, eller det kan etableres eget referanseområde (2).

Ved etablering av eget referanseområde analyseres prøver fra antatt friske mennesker, ofte blodgivere. Ved store forskjeller mellom ulike befolkningsgrupper (alder, kjønn, etnisitet) anbefales det å analysere prøver fra ≥ 120 individer fra hver gruppe (2). Referanseområdet bestemmes så med parametrisk metode ved normalfordelte resultater, og ikke parametrisk metode ved resultater som ikke er normalfordelt (1). Da parametrisk metode er avhengig av normalfordeling og ofte krever mer statistisk bearbeidelse, anbefales det av CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) å benytte ikke-parametrisk metode uavhengig av eventuell normalfordeling. Ikke-parametrisk metode krever et minimum av 39 individer for å beregne et referanseområde som omfatter 95% av populasjonen. Minimum 120 individer er anbefalt. Hvis man med ikke-parametrisk metode ønsker å beregne 90% KI for referansegrensene, er det nødvendig med minst 120 individer (20).

2 Materiale og metode

Undersøkelse av interne kontroller, eksterne kontroller, ekvivalenstesting og analytisk presisjon ble utført på både Sysmex CS-5100 instrument 1 og Sysmex CS-5100 instrument 2. Parameterne ble beregnet og vurdert separat for hvert enkelt instrument.

Metodesammenligning ble utført mellom ACL Top 750 og Sysmex CS-5100 instrument 1. Analysing av prøver i forbindelse med etablering av nytt referanseområde ble utført på Sysmex CS-5100 instrument 1. Alle beregninger i tilknytning til denne oppgaven ble utført i Excel. For metodesammenligningen ble det også benyttet tilleggsverktøyet XLSTAT til Excel. I dette kapittelet vil de mest relevante formlene bli presentert. For ytterligere formler og beregninger henvises det til aktuelt vedlegg, eventuelt til EQS-prosedyre.

2.1 Prøvemateriale og reagenser

Prøvematerialet som ble benyttet for vurdering av den analytiske kvaliteten til Sysmex CS-5100 ved analysing av APTT var kontrollmateriale og pasientprøver. Kontrollmateriale ble benyttet til vurdering av interne kontroller, eksterne kontroller, og analytisk presisjon. Pasientprøver og tillagede plasmapooler ble brukt til presisjonstesting, ekvivalenstesting, metodesammenligning, og etablering av nytt referanseområde. Til vurdering av eksterne kontroller ble det anvendt tilsendt kontrollmateriale fra ECAT med lot 21.01 og 21.02. For vurdering av riktighet i forhold til interne kontroller ble brukt Control N, lot 507793, og Control P, lot 556725. For presisjonstesting ble i tillegg OKP, lot 19820, benyttet.

Pasientprøvene ble tatt på glass som var tilsatt Na-citrat som antikoagulasjonsmiddel etter EQS prosedyre 1756 «Medisinsk biokjemi-Prøvetaking-Venøs blodprøvetaking av voksne og barn.» Det var viktig at prøveglassene ble fylt tilstrekkelig, da man ved for lite volum får feil forhold mellom blod og antikoagulasjonsmiddel, noe som gir falskt forlenget APTT.

Prøveglassene ble sentrifugert i ti minutter ved 20°C på 2200 G innen en time etter prøvetaking. Pasientprøvene benyttet for metodesammenligning og til plasmapooler var tatt av inneliggende pasienter i tidsrommet 10.03.2021-28.03.2021. Prøver med målt til APTT-verdi på over 100 sekunder på ACL Top 750 av ansatte ved Seksjon hematologi ble fryst ned og hurtigfint som beskrevet i EQS 326 «APTT i plasma, ACL TOP 750 LAS, AMB». Da oppgaven inngår som en del av laboratoriets pålagte kvalitetskrav, var informert samtykke fra

pasienter ikke påkrevet, det var heller ikke nødvendig å melde prosjektet til Regional Etisk Komite (REK).

For etablering av referanseområde ble prøvene tatt av blodgivere i perioden 03.05.2021-10.05.2021. Alle blodgivere som deltok gav skriftlig samtykke til at deres blod kunne benyttes til dette formålet. Prøvetaking og avklaring av samtykke ble utført av de ansatte ved Seksjon blodbank. Ved analysing av APTT på Sysmex CS-5100 ble reagensene APTT FS, lot 538593, og CaCl₂, lot 563888, benyttet. ACL Top 750 benyttet HemosIL SynthASiL APTT reagens og CaCl₂, lot NO604797. Pakningsvedlegg for kontroller og reagenser kan leses i Vedlegg 2.

2.2 Presisjon

Presisjonstesting ble utført og vurdert separat for Sysmex CS-5100 instrument 1 og Sysmex CS-5100 instrument 2. Utførelsen ble gjort ved å analysere to interne kontroller og en plasmapool. De to interne kvalitetskontrollene var Control N og OKP. Control N var produsert av Siemens til bruk på Sysmex CS-5100 og hadde en oppgitt verdi på 23,7 sekunder for APTT. Control N ble benyttet for å teste repeterbarheten og reproduserbarheten i normalområdet for APTT. Control P var produsert av MediRox, og oppgitt til å ligge mellom 50-75 sekunder, avhengig av hvilken metode som ble benyttet. Control P ble benyttet for å teste repeterbarheten og reproduserbarheten i patologisk nivå for APTT. Plasmapool ble opparbeidet på laboratoriet ved å slå sammen avpipettert plasma for pasientprøver med APTT-verdier mellom 100 og 200 sekunder, til en verdi på \approx 160 sekunder var oppnådd. Plasmapoolen ble brukt for å vurdere repeterbarheten ved betydelig forhøyet APTT.

2.2.1 Repeterbarhet

Repeterbarheten til metoden på Sysmex CS-5100 ble undersøkt i tre nivå ved analysing av to kvalitetskontroller, Control N og OKP, og en plasmapool på \approx 160 sekunder. Ved repeterbarhetstesting av Control N og OKP ble det bestilt APTT analysing i 2 replikater i 20 dager, for en total av 40 målinger. Resultatene fra disse målingene ble ført inn i «Analytisk variasjon, regneark for vurdering av presisjon. AMB», EQS 30759, en beregningsmal

utarbeidet av Arne Åsberg i tråd med CLSI EP15-A2. I EQS 30759 ble differansen mellom de ulike dagenes replikater benyttet til å beregne standardavviket ved hjelp av Formel III

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x}_i - x_1)^2 + (\bar{x}_i - x_2)^2}{df}} \quad (\text{III})$$

der \bar{x}_i er en middelvei for hvert replikatpar, x_1 er replikat 1 og x_2 er replikat 2, n er antall replikatpar, og df er antall frihetsgrader. 90% KI for standardavviket ble beregnet med Formel IV

$$KI = \left[\sqrt{\frac{df * SD^2}{k_{jikkvadrat.inv.h}(\alpha_{1/2} * df)}}, \left[\sqrt{\frac{df * SD^2}{k_{jikkvadrat.inv.}(\alpha_{1/2} * df)}} \right] \right] \quad (\text{IV})$$

hvor $\alpha_{1/2}$ var 0,05 og df var antall frihetsgrader. Standardavviket ble videre benyttet til å beregne CV etter Formel V og 90% KI for CV etter Formel VI

$$CV = \frac{SD}{\bar{x}} * 100\% \quad (\text{V})$$

$$KI_{CV} = \left[100 * \frac{KI_{SD-Nedre}}{\bar{x}}, 100 * \frac{KI_{SD-Øvre}}{\bar{x}} \right] \quad (\text{VI})$$

der \bar{x} er den totale middelveien for alle målingene. Beregnet 90% KI for Control N og OKP ble så vurdert mot tillatt CV på 3%. For mal og formler utover de nevnt i dette kapittelet henvises det til EQS 30759 (21).

Ettersom prøvematerialet har begrenset holdbarhet for analysing av APTT kunne ikke plasmapool på ≈ 160 sekunder testes over flere dager. Plasmapoolen ble opparbeidet ved å slå sammen flere pasientprøver i ønsket området, og ble analysert på Sysmex CS-5100 instrument 1. Når ønsket verdi var oppnådd ble prøvematerialet fordelt i to prøvekopper til analysing på begge instrument. For å bestille 20 replikater var det nødvendig å bruke servicebrukeren på Sysmex CS-5100 ettersom den vanlige brukeren kun har enkelt eller dobbelt replikat som tilgjengelige alternativ. Ved analysing av flere replikater utfører ikke Sysmex CS-5100 automatisk utvidet analyse. Da plasmapool på ≈ 160 sekunder lå såpass nære den øvre grensen for måleområde til APTT på 170 sekunder, ble det bestilt utvidet analyse.

EQS 30759 begrunner seg på presisjonstesting utført i replikatpar over flere dager og kunne dermed ikke brukes for beregninger av repeterbarhet for plasmapoolen. Resultatene ble

dermed ført inn i eget Excelark, se Vedlegg 10, hvor standardavvik ble beregnet etter Formel VII.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x} - x_i)^2}{df}} \quad (\text{VII})$$

\bar{x} representerer middelverdien for alle replikatene, x_i er måleverdien for de enkelte replikatene og df er antall frihetsgrader. For beregning av 90% konfidensintervall ble Formel IV benyttet. CV ble beregnet etter Formel V og 90% KI for CV ble beregnet etter Formel VI. Beregnet 90% konfidensintervall ble så vurdert mot en tillatt CV på 5%. Det var ønskelig å teste repeterbarheten for en plasmapool med APTT-verdi på rundt 400 sekunder, men det var ikke mulig å oppnå i løpet av prosjektperioden da pasientprøver i dette nivået er relativt sjeldne.

2.2.2 Reproduserbarhet

Reproduserbarheten ble vurdert for Control N og OKP. Det ble benyttet samme rådata og beregningsmal, EQS 30759, som ved vurdering av repeterbarhet. For beregning av SD for reproduserbarhet var det nødvendig å inkludere forskjellen mellom de ulike seriene i tillegg til ulikheten innad i seriene. For beregning av SD for repeterbarhet ble Formel VIII benyttet.

$$SD = \sqrt{\frac{m-1}{m} * \frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x}_i - x_1)^2 + (\bar{x}_i - x_2)^2}{df} + \frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x} - \bar{x}_i)^2}{n-1}} \quad (\text{VIII})$$

m representerer antall replikater per serie, n antall replikatpar (serier), \bar{x}_i middelverdien for hvert replikatpar, x_1 replikat 1 og x_2 replikat 2, \bar{x} er gjennomsnittet for alle målingene og df representerer antall frihetsgrader. 90% KI for SD ble beregnet etter Formel IV. CV og 90% KI for CV ble beregnet etter henholdsvis Formel V og Formel VI. Reproduserbarheten ble godkjent hvis 90% KI for CV var under 5% for både Control N og OKP.

2.3 Riktighet

Med tanke på riktighet for interne kontroller, ble den vurdert ved å analysere kontrollmateriale, produsert av Siemens, med oppgitt verdi for Sysmex CS-5100. For vurdering av riktighet med tanke på eksterne kontroller, ble det analysert to eksterne

kvalitetskontroller fra ECAT. Til ekvivalenstesting mellom Sysmex CS-5100 instrument 1 og instrument 2 ble det brukt citratplasma fra pasientprøver. Tilsvarende gjaldt også for metodesammenligning mellom Sysmex CS-5100 og ACL Top 750. Beregninger ble gjort i Excel og XLSTAT.

2.3.1 Intern kvalitetskontroll

Sysmex CS-5100 sin riktighet i forhold til interne kontroller ble vurdert i to nivå, normalt og patologisk. Control N, med oppgitt verdi fra produsent på 23,7 sekunder for APTT, ble benyttet for å vurdere normalt nivå. Control P, med oppgitt verdi på 54,0 sekunder for APTT, ble brukt for å vurdere patologisk nivå. For Control N benyttet man måledata fra presisjonstesting med to replikater i 20 dager. For Control P ble det analysert 2 replikater i 10 dager. Det ble utført riktighetstesting av Control P over 10 dager for å unngå bytte av lot under valideringen, ettersom det kan være noe variasjon mellom kontroller med ulik lot. APTT-verdiene fra analyseringen av Control N og Control P ble ført inn i EQS 30759 hvor middelverdi for hvert enkelt replikatpar ble beregnet. Middelverdiene for replikatparene ble deretter ført inn i “Ekvivalenstesting, repeterte målinger og avvik fra fasit. AMB”, EQS 30760, en beregningsmal utformet av Arne Åsberg. I EQS 30760 ble middelverdi beregnet etter Formel IX.

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{x}_i}{n} \quad (\text{IX})$$

\bar{x}_i vil representere middelverdien for de ulike replikatparene og n antall replikatpar. 90% KI for middelverdi ble beregnet etter Formel X

$$KI = \left[\bar{x} - t_{n-1} * \frac{SD}{\sqrt{n}}, \bar{x} + t_{n-1} * \frac{SD}{\sqrt{n}} \right] \quad (\text{X})$$

hvor \bar{x} er middelverdien, t_{n-1} er t-verdien for ønsket konfidensintervall, og n er antall verdier. Akseptområde ble beregnet for begge kontrollene etter Formel XI.

$$Akseptområde = Forventet verdi \pm \frac{Tillatt \%BIAS}{100\%} * Forventet verdi \quad (\text{XI})$$

Riktigheten i forhold til referansestandard ble vurdert etter om 90%KI for middelverdien lå innenfor beregnet akseptområde med tillatt bias på 5% for Control N og 10% for Control P. Det henvises til EQS 30759 og EQS 30760 for ytterlige formler og fremgangsmåte (21) (22).

2.3.2 Ekstern kvalitetskontroll

Ekstern kvalitetskontroll for Sysmex CS-5100 ble utført på tilsendt kontrollmateriale fra ECAT. Det ble analysert to kontroller på begge Sysmex CS-5100 instrument i to replikater. Da Sysmex CS-5100 enda ikke var validert og i bruk ble ikke resultatene for de eksterne kontrollene sendt inn til ECAT. Men siden laboratoriet sendte inn resultater for ACL Top 750 mottok de rapport fra ECAT som inkluderte akseptområder for alle metodene som deltok, inkludert Sysmex CS-5100. Akseptområde oppgitt fra ECAT var basert på middelverdi av reporterte resultat for metoden fra 72 ulike laboratorier.

2.3.3 Utførelse av ekvivalenstesting mellom Sysmex CS-5100 instrumentene

Ekvivalenstesting ble i utgangspunktet utført i to nivå; et nivå i normalområdet for APTT og et nivå med forhøyet APTT. For å oppnå en plasmapool i normalområdet ble det sammenslått citratplasma fra fire pasientprøver med APTT-verdier mellom 20-30 sekunder. Fremskaffelse av en plasmapool med forhøyet APTT skjedde ved sammenslåing citratplasma fra fire pasientprøver med APTT-verdi fra 40-60 sekunder slått sammen. Da plasmapool for forhøyet APTT lå omkring 40 sekunder bestemte overlege tilknyttet avdelingen at det i tillegg var ønskelig å teste ekvivalensen ved et noe høyere nivå. Det ble dermed opparbeidet en plasmapool med APTT-verdi på omkring 70 sekunder.

For å utføre ekvivalenstesting ble prøvematerialet fordelt i to prøvekopper og testet på Sysmex CS-5100 instrument 1 og Sysmex CS-5100 instrument 2 samtidig. Det var nødvendig å utføre analysen på begge instrumentene samtidig for å unngå at endring i APTT-verdi, som følge av forbrukt tid påvirket resultatet. Ekvivalenstesting ble utført ved å analysere 20 replikater. For å gjøre dette var det nødvendig å benytte servicemenyen til Sysmex CS-5100. Resultatene fra ekvivalenstestingene ble ført inn i Excelskjema «Ekvivalenstesting, repeterte målinger. AMB» EQS 28980, en beregningsmal utformet av Arne Åsberg. I EQS 28980 ble det beregnet middelverdi for målingene for hvert instrument. Deretter ble differansen mellom

middelverdiene for målingene på de to instrumentene beregnet og 90% konfidensintervall for differansen ble beregnet med Formel XIII

$$KI = [d - t_{\alpha,df} * \frac{SD}{\sqrt{n}}, d + t_{\alpha,df} * \frac{SD}{\sqrt{n}}] \quad (XIII)$$

hvor d er differansen, a er signifikansnivå, df er antall frihetsgrader, og n er antall replikater. Konfidensintervallet ble så vurdert i forhold til et akseptområde beregnet Formel XIV

$$Akseptområde = 0 \pm \frac{Tillatt\ bias}{100} * \bar{x}_{Sysmex\ CS-5100\ instrument\ 1} \quad (XIV)$$

hvor tillatt bias var 3%. For ytterlige formler henvises det til EQS 28980 (23).

2.3.4 Utførelse av metodesammenligning, nytt instrument mot dagens rutineinstrument.

Metodesammenligning ble utført ved at det ble samlet inn 49 pasientprøver over en periode på tre uker, som hadde målt APTT-verdi fra 23,6 - 208,0 sekunder på ACL Top 750. Disse prøvene ble så analysert på Sysmex CS-5100 instrument 1 og ACL Top 750 umiddelbart etter hverandre. Prøvene ble analysert uten replikat og ved standard måleområde, ettersom begge instrument initierer utvidet måling om nødvendig.

Måleverdiene ble lagt inn i Excel hvor XLSTAT ble benyttet til å utføre Passing-Bablok regresjonsanalyse og Bland-Altman differanseplott. For Passing-Bablok ble måleverdiene fra Sysmex CS-5100 satt som y-metode, og måleverdiene fra ACL Top 750 ble satt som x-metode. Konfidensintervallet ble satt til 90%. Passing-Bablok ble vurdert visuelt.

Regresjonslinjen ble vurdert på om 90% KI for a inneholdt 1, og om 90% KI for koeffisient b inneholdt 0. Det ble så beregnet en korrelasjonskoeffisient i Excel med Formel XIV.

$$Korrelasjonskoeffisient = PEARSON(Datamatrise) \quad (XIV)$$

For Bland-Altman ble måleverdiene fra Sysmex CS-5100 satt som metode 1, og måleverdiene fra ACL Top 750 satt som metode 2. Konfidensintervallet ble satt til 90% og det ble valgt at differansen mellom metodene skulle gis i prosent. Differansen mellom metodene ble beregnet etter Formel XV.

$$\%Differanse = \frac{Metode\ 2 - Metode\ 1}{\frac{Metode\ 1 + Metode\ 2}{2}} * 100 \quad (XV)$$

Bland-Altman-plottet ble visuelt vurdert for å avgjøre om differansen mellom metodene ble påvirket av størrelsen av målt APTT-verdi. Den beregnede bias mellom metodene ble vurdert mot krav på 5% for APTT-verdier < 40 sekunder, og på 10% for APTT-verdier >40 sekunder. Samlet vurdering av Passing-Bablok, korrelasjonskoeffisient og Bland-Altman ble lagt til grunn for avgjørelsen om nytt referanseområde måtte etableres eller ikke.

2.4 Referanseområde

For etablering av referanseområde ble det tatt blodprøve av 202 blodgivere. De 202 blodgiverne bestod av 102 kvinner og 100 menn i alderen 20-68 år. Det ble notert bruk av ulike østrogenprodukter, som p-piller, hormonspiral, etc. Prøven ble tatt på citratglass og prøvetakingen utført av de ansatte ved Seksjon blodbank. Prøvene ble sentrifugert ved 20°C i 10 minutter ved 2200 G innen en time etter prøvetaking, og ble analysert på Sysmex CS-5100 Instrument 1.

Måleverdiene ble lagt inn i Excel, se Vedlegg 7. For å teste om materialet var normalfordelt ble det dannet QQ-plott. For å danne et QQ-plott ble gjennomsnittsverdi og standardavvik for materialet beregnet etter henholdsvis Formel IX og Formel VII. Deretter ble funksjonen «distribution sampling» i XLSTAT benyttet til å beregne verdiene man ville fått om materialet var normalfordelt. Beregnet middelerverdi, standardavvik og en prøvestørrelse på 202 ble benyttet. Deretter ble både prøveresultatene og de genererte verdiene sortert fra minst til størst. For å danne plottet ble de faktiske måleverdiene plottet som en funksjon av de genererte verdiene og en trendlinje ble satt inn i diagrammet. Fordelingen ble så bedømt ved å vurdere korrelasjonskoeffisienten og tilstedeværelse av eventuelle «slengere» ble vurdert visuelt, se Vedlegg 7.

En avgjørelse om å ikke opprette ulike referanseområder basert på alder og bruk av østrogenprodukter ble tatt av medisinsk ansvarlig basert på kunnskap om analysen og referanseområde oppgitt av produsent og andre sykehus med tilsvarende metode. Resultatene ble vurdert for å undersøke om det var noen resultat som skilte seg tydelig ut. Deretter ble det

beregnet separate referanseområder for kvinner og menn, samt et samlet referanseområde. Etter anbefaling i NCCLS dokument C28-A2, ble det benyttet ikke-parametrisk metode til å bestemme referanseområdene uavhengig av eventuell normalfordeling.

Referanseområdet ble bestemt ved at måleresultatene ble sortert og tildelt en rank, laveste verdi tildeles rank 1 og like verdier tildeles etterfølgende rank. Øvre og nedre persentil for referanseområdet ble bestemt ved å beregne aktuelt ranknummer ved bruk av Formel XVI for 2,5 persentilen og Formel XVII for 97,5 persentilen.

$$Rank_{2,5 \text{ persentil}} = 0,025(n + 1) \quad (\text{XVI})$$

$$Rank_{97,5 \text{ persentil}} = 0,975(n + 1) \quad (\text{XVII})$$

For å bestemme konfidensintervall for referansegrensene ble ranknummer for 90% KI hentet fra Tabell 1. Ranknummer for 90%KI for 97,5 persentilen ble bestemt ved å ta antall referanseindivider pluss 1, og trekke fra ranknummerene til 90% KI for 2,5 persentilen. For samlet referanseområde med $n=202$ ble konfidensintervall for 2,5 persentilen funnet ved å ta verdiene på rank 2 og 10, og for 97,5 persentilen ble konfidensintervallet funnet ved å ta verdiene på rank 192 og 199. Da det for kvinner var 102 referanseindivider og det for menn var 100 referanseindivider kunne det ikke beregnes 90% KI for referansegrensene for de separate referanseområdene.

Tabell 1 Ranknummer for 90% konfidensintervall for 2,5 persentilen for antall referanseindivider fra 119-248 referanseindivider. Tall hentet fra Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry (1).

Antall referanseindivider	Nedre ranknummer	Øvre ranknummer
119-132	1	7
133-160	1	8
161-187	1	9
188-189	2	9
190-218	2	10
219-248	2	11

3 Resultater

I dette kapittelet vil resultatet av undersøkelse av riktighet og presisjon for analyse av APTT på Sysmex CS-5100 presenteres. Alle funn i denne oppgaven vurderes mot kvalitetskrav satt av medisinsk ansvarlig ved AMB basert på dokumentasjon fra produsent og klinisk relevans av eventuelle avvik.

3.1 Presisjon

Presisjon ble vurdert for Sysmex CS-5100 instrument 1 og Sysmex CS-5100 instrument 2.

Presisjonen ble undersøkt med hensyn til reproduserbarhet og repeterbarhet.

Reproduserbarhet ble undersøkt ved at det ble analysert to replikater i 20 dager av Control N og OKP. CV for replikatene og 90% KI for CV ble beregnet. Tillatt CV for repeterbarhet var 5%. Repeterbarhet ble undersøkt ved at det ble analysert to replikater i 20 dager av Control N og OKP samt ved analysering av 20 replikater av plasmapool på ≈ 160 sekunder. CV for replikatene og 90% KI for CV ble beregnet. Tillatt CV for reproduserbarhet var 3% for Control N og OKP, og 5% for plasmapool på ≈ 160 sekunder.

3.1.1.1 Repeterbarhet

Repeterbarheten for begge Sysmex CS-5100 instrumentene ble testet i tre nivå. For Control N ble det beregnet CV på 0,44% for instrument 1 og på 0,37% for instrument 2. CV ble for OKP beregnet til 0,24% på instrument 1 og 0,38% på instrument 2. For plasmapool på ≈ 160 sekunder ble CV beregnet til 0,51% på instrument 1 og 0,53% på instrument 2. 90% KI lå, for alle kontroller, under tillatt CV på begge instrument. Repeterbarheten ble dermed godkjent for alle nivå for begge instrument. Resultatene fra Sysmex CS-5100 instrument 1 og instrument 2 er presentert i Tabell 2. Rådata og beregninger er vist i Vedlegg 3.

Tabell 2 APTT-resultater for undersøkelse av repeterbarhet for Control N, OKP og plasmapool på ≈ 160 sekunder for Sysmex CS-5100 instrument 1 og Sysmex CS-5100 instrument 2

	Control N	OKP	Plasmapool ≈ 160 sek
n	40 (2 repl., 20 dg)	40 (2 repl., 20 dg)	20 repl.
Tillatt CV (%)	3	3	5
Oppgitt verdi	23,7	50-75	-
	Sysmex CS-5100 instrument 1		
Middelverdi (sek)	23,0	60,0	164,0
CV (%)	0,44	0,24	0,51
90% KI CV (%)	0,35-0,59	0,19-0,32	0,40-0,70
Vurdering	Godkjent	Godkjent	Godkjent
	Sysmex CS-5100 instrument 2		
Middelverdi (sek)	23,1	60,4	159,1
CV (%)	0,37	0,38	0,53
90% KI CV (%)	0,30-0,49	0,31-0,51	0,42-0,73
Vurdering	Godkjent	Godkjent	Godkjent

3.1.1.2 Reproduserbarhet

Reproduserbarheten for begge Sysmex CS-5100 instrumentene ble testet i to nivå; Control N og OKP. Control N og OKP ble analysert i 20 dager. Beregnet CV for Control N ble 1,32% på instrument 1 og 1,26% på instrument 2. For OKP ble CV på 1,39% for instrument 1 og på 1,80 for instrument 2. 90% KI for begge kontrollene lå under tillatt CV for instrumentene. Repeterbarheten ble dermed godkjent i begge nivå for Sysmex CS-5100 instrument 1 og instrument 2. Resultatene fra Sysmex CS-5100 instrument 1 og instrument 2 er fremlagt i Tabell 3. Rådata og beregninger er vist i Vedlegg 3.

Tabell 3 APTT resultatene for reproduserbarhet for Control N, OKP for Sysmex CS-5100 instrument 1 og Sysmex CS-5100 instrument 2.

	Control N	OKP
n	40 (2 repl., 20 dg)	40 (2 repl., 20 dg)
Oppgitt fasit (sek)	23,7	50-75
Tillat CV (%)	5	5
	Sysmex CS-5100 instrument 1	
Middelverdi (sek)	23,0	60,1
CV (%)	1,32	1,39
90% KI CV (%)	1,06-1,78	1,12-1,93
Vurdering	Godkjent	Godkjent
	Sysmex CS-5100 instrument 2	
Middelverdi (sek)	23,1	60,4
CV (%)	1,26	1,80
90% KI CV (%)	1,04-1,71	1,45-2,38
Vurdering	Godkjent	Godkjent

3.2 Riktighet

Riktigheten for Sysmex CS-5100 ble undersøkt på fire måter; ved å sammenligne måleresultat for interne kontroller mot oppgitte verdier fra produsent, ved å sammenligne måleresultat for eksterne kontroller mot verdi oppgitt fra ECAT, ekvivalenstesting mellom de to Sysmex CS-5100 instrumentene og metodesammenligning mellom ACL Top 750 og Sysmex CS-5100 instrument 1. Riktighet med tanke på intern kontroll og ekstern kontroll ble utført og vurdert separat for begge Sysmex CS-5100 instrumentene. Tillatt bias for vurdering av interne kontroller og metodesammenligning var satt til 5% for APTT-verdier < 40 sekunder og 10% for APTT-verdier >40 sekunder. For ekvivalenstesting var tillatt bias 3% for alle nivå.

3.2.1 Intern kvalitetskontroll

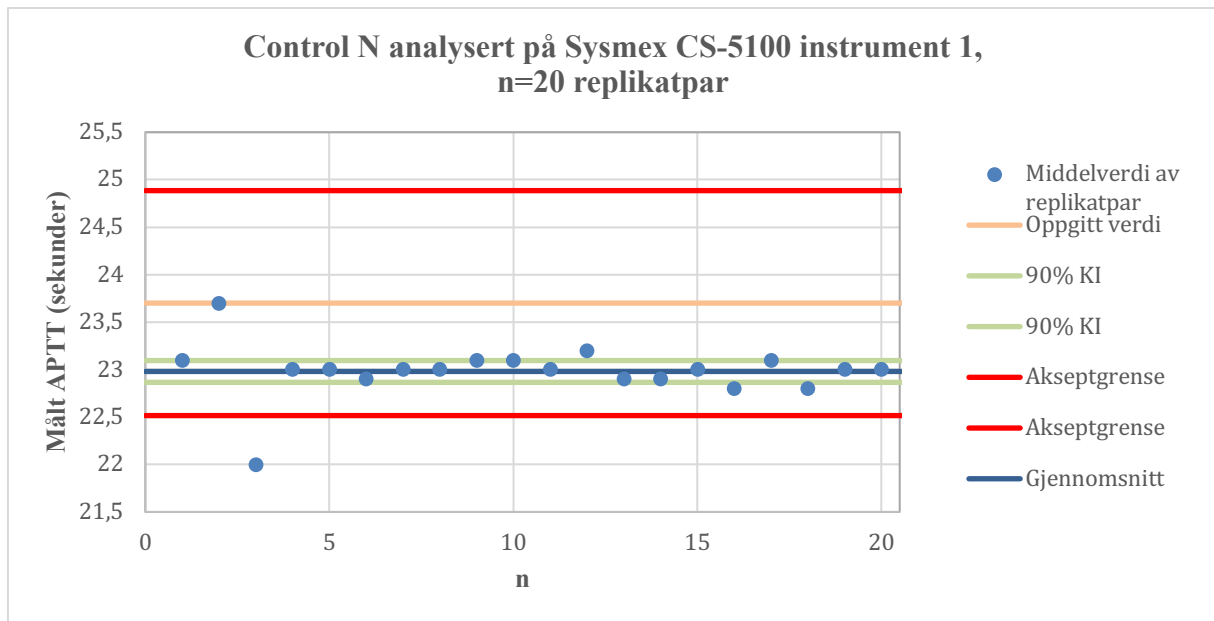
De interne kvalitetskontrollene som ble brukt til å undersøke riktighet var Control N og Control P. Replikatpar av Control N ble analysert i 20 dager, mens replikatpar av Control P ble analysert i 10 dager. Middelerdien av replikatparene, $n=20$ for Control N og $n=10$ for Control P, og 90% KI for middelerdien ble beregnet. I tillegg ble akseptområde beregnet ut fra tillatt bias, som var 5% for Control N og 10% for Control P.

3.2.1.1 Sysmex CS-5100 instrument 1

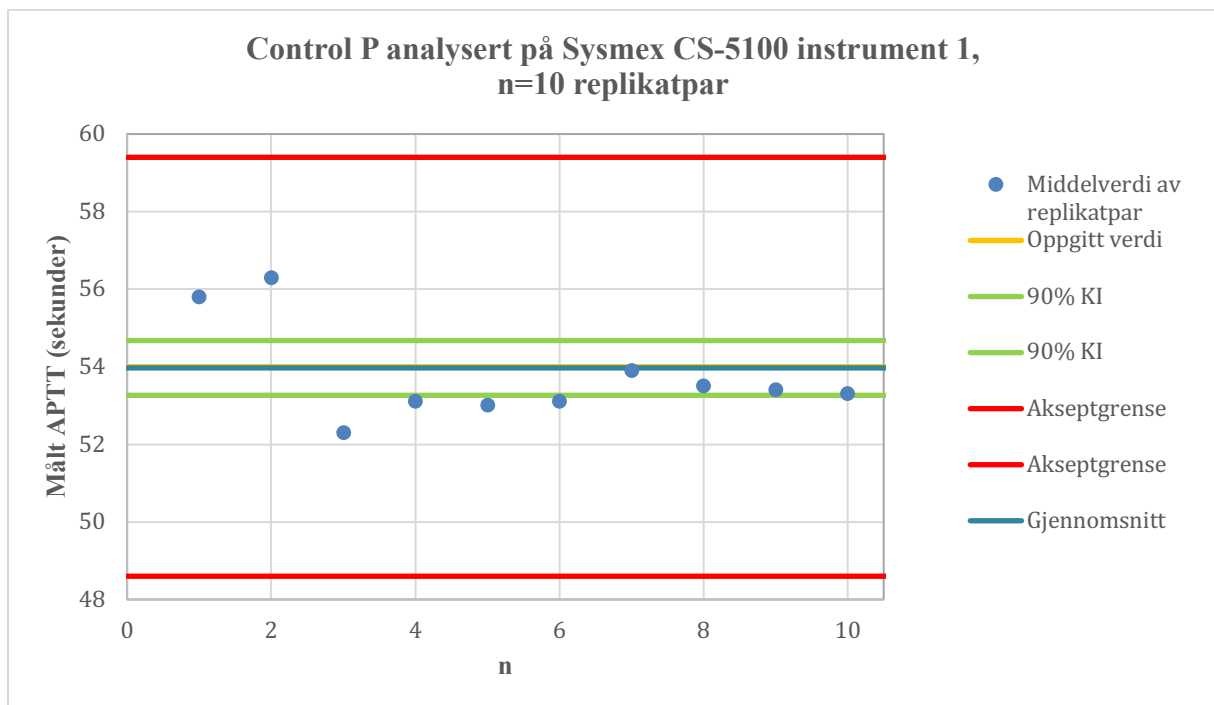
Måledata fra riktighetsundersøkelse utført på Sysmex CS-5100 instrument 1 er presentert i Tabell 4. Middelerdien av målingene, 23,0 sekunder for Control N, ligger noe lavere enn oppgitt verdi fra produsent på 23,7 sekunder. 90% KI beregnet til 22,9-23,1 sekunder ligger innenfor beregnet akseptområde på 22,5-24,9 sekunder. Dette er vist i Figur 4. Middelerdien av målingene på 54,0 sekunder for Control P er sammenfallende med verdi oppgitt fra produsent. 90%KI beregnet til 53,3-54,7 sekunder ligger innenfor beregnet akseptområde på 48,6-59,4 sekunder. Dette er vist i Figur 5. Rådata og beregninger er vist i Vedlegg 4.

Tabell 4 APTT-resultatene for undersøkelse av riktighet for Control N og Control P i Sysmex CS-5100 instrument 1

	Sysmex CS-5100 instrument 1	
Kontrollmateriale	Control N	Control P
n	40 (2 repl., 20 dg)	20 (2 repl., 10 dg)
Opgitt verdi (sek)	23,7	54,0
Middelerdi (sek)	23,0	54,0
90% KI (sek)	22,9-23,1	53,3-54,7
Akseptområde (sek)	22,5-24,9	48,6-59,4



Figur 4 Diagrammet viser plot av gjennomsnittlig APTT-verdi for 20 replikatpar av Control N analysert på Sysmex CS-5100 instrument 1. Middelverdien av alle målinger, 23,0 sekunder, er vist som blå linje, med 90%KI vist som grønne linjer. Oppgitt verdi fra produsent på 23,7 sekunder er vist som oransje linje. Området mellom de røde linjene er akseptområde beregnet ved tillatt bias på 5% og oppgitt verdi.



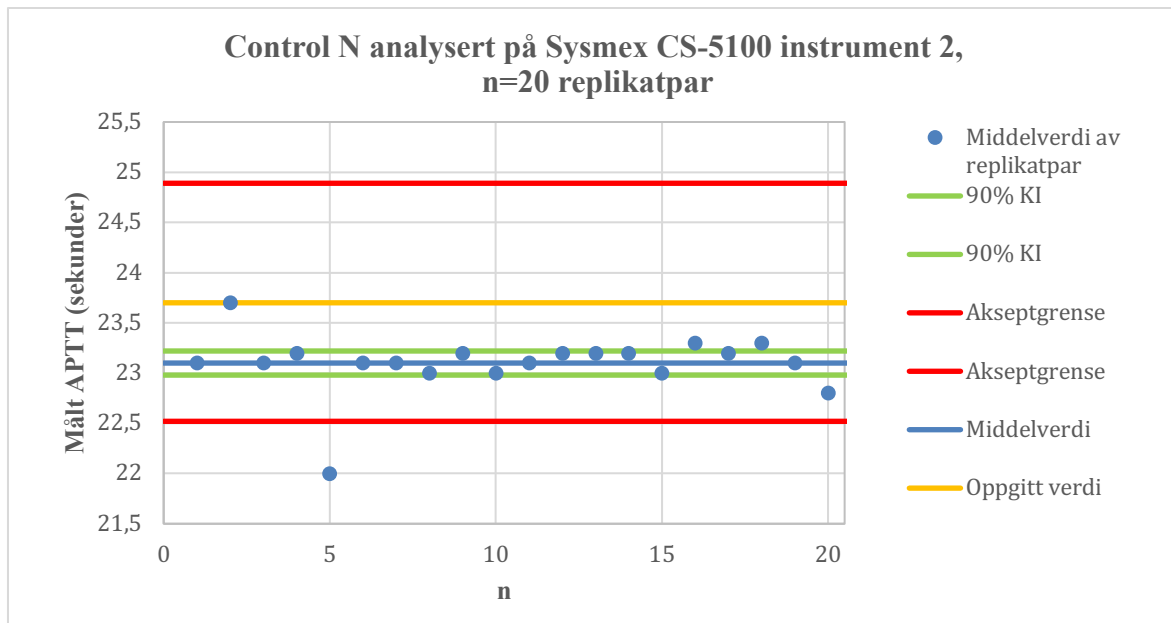
Figur 5 Diagrammet viser plot av gjennomsnittlig APTT-verdi for 10 replikatpar av Control P analysert på Sysmex CS-5100 instrument 1. Middelverdien av alle målinger, 54,0 sekunder, er vist som blå linje, med 90%KI vist som grønne linjer. Området mellom de røde linjene er akseptområde beregnet på tillatt bias på 10% og en oppgitt verdi på 54,0 sekunder. Oppgitt verdi og middelverdi sammenfaller.

3.2.1.2 Sysmex CS-5100 instrument 2

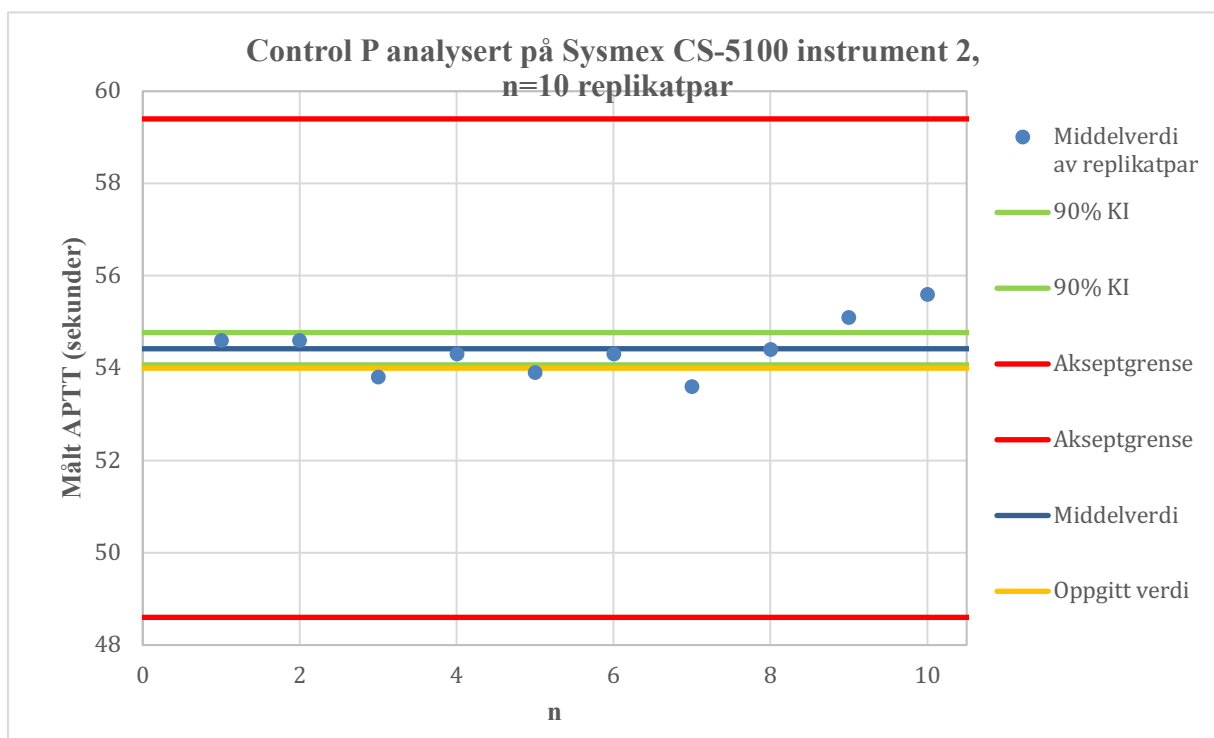
Måledata fra riktighetsundersøkelse utført på Sysmex CS-5100 instrument 2 er presentert i Tabell 5. Middelverdien av replikatene på 23,1 sekunder for Control N ligger lavere enn oppgitt verdi fra produsent på 23,7 sekunder. 90% KI beregnet til 23,0-23,2 sekunder ligger innenfor beregnet akseptområde på 22,5-24,9 sekunder. Dette er vist i Figur 6. Middelverdien av replikatene på 54,4 sekunder for Control P er noe høyere enn verdi oppgitt fra produsent. 90% KI beregnet til 54,1-54,8 sekunder ligger innenfor beregnet akseptområde på 48,6-59,4 sekunder. Dette er vist i Figur 7. Rådata og beregninger er vist i Vedlegg 4.

Tabell 5 APTT-resultater for undersøkelse av riktighet for Control N og Control P i Sysmex CS-5100 instrument 2

	Sysmex CS-5100 instrument 2	
Kontrollmateriale	Control N	Control P
n	40 (2 repl., 20 dg)	20 (2 repl., 10 dg)
Oppgitt verdi (sek)	23,7	54,0
Middelverdi (sek)	23,1	54,4
90% KI (sek)	23,0 - 23,2	54,1 - 54,8
Akseptområde (sek)	22,5 - 24,9	48,6 - 59,4



Figur 6 Diagrammet viser plot av gjennomsnittlig APTT-verdi for 20 replikatpar av Control N analysert på Sysmex CS-5100 instrument 2. Middelverdien av alle målinger, 23,1 sekunder, er vist som blå linje, med 90%KI vist som grønne linjer. Oppgitt verdi fra produsent på 23,7 sekunder er vist som oransje linje. Området mellom de røde linjene er akseptområde beregnet ved tillatt bias på 5% og oppgitt verdi.



Figur 7 Diagrammet viser plot av gjennomsnittlig APTT-verdi for 10 replikatpar av Control P analysert på Sysmex CS-5100 instrument 2. Middelverdien av alle målinger, 54,4 sekunder, er vist som blå linje, 90%KI er vist som grønne linjer. Oppgitt verdi fra produsent på 54,0 sekunder er vist som oransje linje. Området mellom de røde linjene er akseptområde beregnet ved tillatt bias på 10% og oppgitt verdi.

3.2.2 Ekstern kvalitetskontroll

Det ble analysert kontrollmateriale tilsendt fra ECAT på begge Sysmex CS-5100 instrumentene. For ECAT ble det analysert kvalitetskontroll i to nivå med fasit på 24,9 sekunder og 36,2 sekunder for APTT. På instrument 1 ble resultatet av kontrollene henholdsvis 24,6 sekunder og 35,3 sekunder. På instrument 2 ble resultatet av kontrollene henholdsvis 24,6 sekunder og 35,2 sekunder. For både instrument 1 og instrument 2 lå måleverdien innenfor akseptgrensene for begge kontrollene. Resultatene for analysering av eksterne kvalitetskontroller fra ECAT er presentert i Tabell 6.

Tabell 6 APTT-verdier for eksterne kontroller fra ECAT på analysert på Sysmex CS-5100 instrument 1 og Sysmex CS-5100 instrument 2.

Lot	Analysedato	CS5100-1 (sek)	CS5100-2 (sek)	Fasit (sek)	Akseptområde fra ECAT(sek)
21.01	24.03.21	24,6	24,6	24,9	22,6-28,8
21.02	24.03.21	35,3	35,2	36,2	33,7-42,7

3.2.3 Ekvivalenstesting av APTT i ulike nivåer på Sysmex CS-5100

Ekvivalenstesting mellom Sysmex CS-5100 Instrument 1 og 2 ble utført i tre nivå ved bruk av plasmapooler med APTT-verdi rundt 20 sekunder, 40 sekunder og 70 sekunder. For hvert nivå ble det utført 20 replikater på begge instrumentene samtidig. Differansen mellom den gjennomsnittlige APTT-verdien for de to instrumentene ble vurdert mot et akseptområde beregnet på en tillatt bias på 3%. Differansen mellom den gjennomsnittlige APTT-verdien for de to instrumentene resulterte i 0,23 sekunder for plasmapool \approx 20 sekunder, 0,005 sekunder for plasmapool på \approx 40 sekunder, og 0,45 sekunder for plasmapool på \approx 70 sekunder.

Konfidensintervallet lå innenfor akseptområdet for alle tre plasmapooler. Ekvivalenstesting ble dermed godkjent i alle nivå. Resultat av ekvivalenstesting mellom instrument 1 og 2 kan man lese i Tabell 7. Alle måledata og beregnede verdier er vist i Vedlegg 5.

Tabell 7 APTT-resultater for undersøkelse av ekvivalens mellom Sysmex CS-5100 instrument 1 og Sysmex CS-5100 instrument 2 for plasmapooler i ulike nivåer

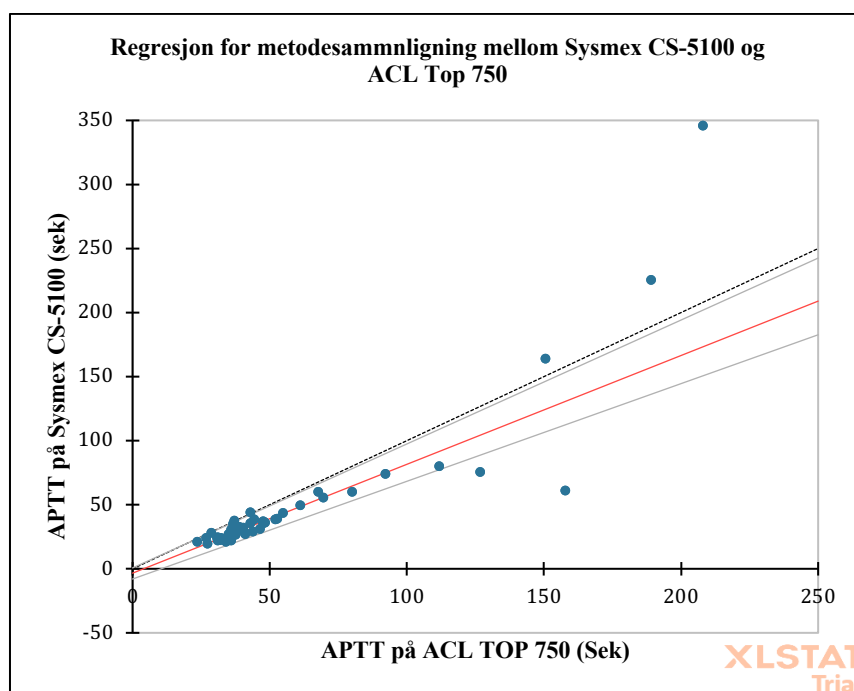
	Plasmapool ≈ 20 sek	Plasmapool ≈ 40 sek	Plasmapool ≈ 70 sek
n	20	20	20
Middelverdi Sysmex CS-5100 Instrument 1 (sek)	23,0	41,3	71,3
Middelverdi Sysmex CS-5100 Instrument 2 (sek)	23,2	41,3	70,9
Differanse (sek)	0,23	0,005	-0,45
90% KI	0,17-0,28	-0,045-0,055	-0,68-(-0,21)
Akseptområde	-0,69-0,69	-1,24-1,24	-2,14-2,14
Vurdering	Godkjent	Godkjent	Godkjent

3.2.4 Metodesammenligning mellom APTT på ACL Top 750 og Sysmex CS-5100

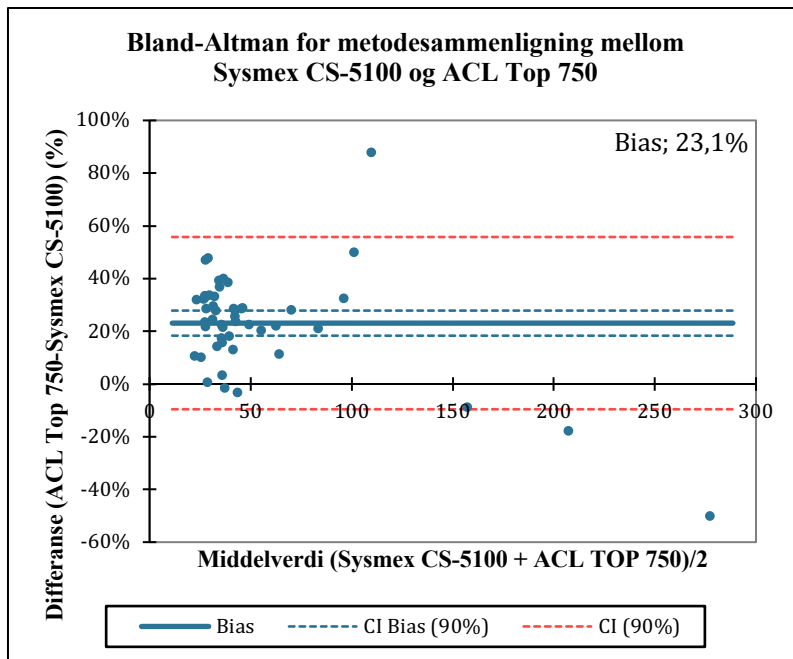
Metodene til de to instrumentene ACL Top 750 og Sysmex CS-5100, ble sammenlignet ved at 49 pasientprøver ble analysert på begge instrumentene. Måleverdiene ble behandlet statistisk ved Passing-Bablok regresjonsanalyse og et Bland-Altman differanseplott. For metodesammenligning mellom ACL Top 750 og Sysmex CS-5100 for analysen APTT gav Passing-Bablok regresjonsanalysen en regresjonslinje på $y=0,85x - 3,40$. 90% KI var for koeffisient a [0,77 - 0,97] og for koeffisient b [-7,98 - 0,69]. Som fremvist i Figur 8 var det en tydelig lineær sammenheng mellom metodene, som reflektert i en beregnet korrelasjonskoeffisient på 0,89. Den lineære sammenhengen var spesielt tydelig for APTT-verdier på <100 sekunder. For APTT-verdier >100 sekunder var det en økende grad av avvik fra regresjonslinjen. Da «1» ikke inngikk i konfidensintervallet for koeffisient a i regresjonsligningen kunne man si at det var et proporsjonalt avvik mellom metodene. For rådata og beregnede verdier se Vedlegg 6.

Bland-Altman plottet beregnet en bias på 23,1% med 90% KI på [18,33 - 27,85]% og en 95% KI for %differanse ble beregnet til [-9,59 - 55,77]%. Som presentert i Figur 9 var det en

forskjell mellom metodene hvor APTT analysert på ACL Top 750 systematisk lå betydelig høyere sammenlignet med APTT analysert på Sysmex CS-5100. Bland-Altman plottet viste, som Passing-Bablok regresjonsanalysen, at det ved APTT-verdier >100 sekunder var større avvik mellom metodene, hvorav de tre høyeste måleverdiene gav høyere verdier på Sysmex CS-5100. Gjennomsnittlig bias mellom metodene var på 23,1%, noe som er betydelig høyere enn kravet for metodesammenligningen på 5% for APTT-verdier <40 sekunder og på 10% for APTT-verdier >40 sekunder. Sysmex CS-5100 viste gjennomsnittlig 23,1% lavere resultater sammenlignet med ACL Top 750, og det måtte derfor etableres et nytt referanseområde for APTT på Sysmex CS-5100. For rådata og beregnede verdier se Vedlegg 6.



Figur 8 Passing-Bablok regresjonsanalyse for metodesammenligning mellom Sysmex CS-5100 og ACL Top 750 for analysering av APTT. Regresjonslinjen er $y = 0,85x - 3,40$ med en korrelasjonskoeffisient på 0,89.



Figur 9 Bland-Altman differanseplott for metodesammenligning mellom Sysmex CS-5100 og ACL Top 750 for analysering av APTT med et systematisk avvik på 23,1%.

3.3 Referanseområde for APTT på Sysmex CS-5100

Referanseområdet ble, som tidligere nevnt, etablert ved å analysere APTT hos 100 menn og 102 kvinner. Ved å danne et QQ-plott fikk man en korrelasjonskoeffisient på 0,996 og en regresjonsligning på $y=0,0+1,0x$ mellom måleresultatene og de genererte verdiene for normalfordeling. Dette tyder på at materialet var normalfordelt. Som illustrert i plott vedlagt i Vedlegg 7, skiller de to høyeste APTT-verdiene på 29,7 sekunder og 29,9 sekunder seg noe ut fra de resterende verdiene. Verdiene ble ikke ekskluderte fra beregningen av referanseområde. Det ble beregnet eget referanseområde for kvinner og for menn, samt et samlet referanseområdet, med ikke-parametrisk metode. Som fremstilt i Tabell 8 er det betydelig samsvar mellom de tre referanseområdene. Da det var betydelig samsvar mellom de ulike referanseområdene ble et felles referanseområde bestemt. Referanseområde for APTT analysert på Sysmex CS-5100 ble bestemt til 21,0-28,3 sekunder.

Tabell 8 Resultat og beregnede verdier for etablering av referanseområde for analysen APTT på Sysmex CS-5100 beregnet med ikke-parametrisk metode

	Kvinner	Menn	Samlet/Alle
n	102	100	202
Minimum verdi (sek)	20,3	20,8	20,3
Maksimum verdi (sek)	28,4	29,9	29,9
Middelverdi (sek)	24,5	24,9	24,7
Referanseområdet (sek)	21,0 - 28,3	21,8 - 28,4	21,0 - 28,3
KI Nedre (sek)	-	-	[20,3 - 21,6]
KI Øvre (sek)	-	-	[27,9 - 29,7]

4 Diskusjon

I dette kapittelet vil våre resultater diskuteres opp mot krav satt av medisinsk ansvarlig. Resultater for Sysmex CS-5100 vil også sammenlignes med resultater for ACL Top 750 for å se om instrumentene er sammenlignbare og om Sysmex CS-5100 kan erstatte ACL Top 750 for analysen APTT.

4.1 Presisjonen for APTT på Sysmex CS-5100 instrumentene

Presisjon ble testet og vurdert separat på Sysmex CS-5100 instrument 1 og 2. Parameterne som ble testet i denne oppgaven var repeterbarhet og reproduserbarhet. Repeterbarheten ble testet i tre nivå; 23,7 sekunder (Control N), 50-75 sekunder (OKP) og plasmapool på \approx 160 sekunder. Oppnådd CV for alle nivå lå på begge instrumentene under tillatt CV på 3% for Control N og OKP, og 5% for plasmapool på \approx 160 sekunder. Det var ingen signifikant forskjell mellom instrumentene.

Reproduserbarheten ble testet i to nivå for Control N og OKP. CV for reproduserbarhet lå høyere på begge instrumentene for begge nivå enn den gjorde for repeterbarhet, men fremdeles innenfor kravet på 5 %. At CV for reproduserbarhet lå høyere enn for repeterbarhet var som forventet ettersom det ved testing av reproduserbarhet er flere variabler.

Da ACL Top 750 ble tatt i bruk i 2015 ble det utført repeterbarhetstesting med HemosIL Normal Control og HemosIL Abnormal High Control. For den normale kontrollen lå CV for repeterbarhet på 0,70%, og CV for reproduserbarhet på 0,90% på ACL Top 750 instrument 1. På instrument 2 lå CV på henholdsvis 1,22% og 1,77%. For abnormal kontroll lå CV for repeterbarhet på 0,74%, og CV for reproduserbarhet på 1,68%. På Instrument 2 lå CV på henholdsvis 1,12% og 1,80%. For ACL Top 750 var det en tydeligere forskjell på de to instrumentene ved at instrument 2 lå i et høyere nivå på begge kontroller, da spesielt med tanke på repeterbarhet. Sysmex CS-5100 viser noe bedre CV for repeterbarhet i begge nivå, og for reproduserbarhet i høyt nivå sammenlignet med CV fra ACL Top 750 for kontroller i tilsvarende nivå.

I bruk har ACL Top 750 benyttet seg av kontrollene OKP og NKP. CV for reproduserbarhet for NKP lå i prosjektperioden på et høyere nivå for ACL Top 750 enn tilsvarende kontroll (Control N) gjorde for Sysmex CS-5100. CV for reproduserbarhet for OKP lå i

prosjektperioden noe høyere for ACL Top 750 enn for Sysmex CS-5100. Resultat av presisjonstesting for ACL Top 750 finnes i Vedlegg 8.

4.2 Riktighet for APTT på Sysmex CS-5100 instrumentene

Riktigheten på Sysmex CS-5100 ble vurdert ut ifra analyseresultatene på de interne kvalitetskontrollene, de eksterne kvalitetskontrollene, ekvivalenstestingen mellom de to Sysmex CS-5100 instrumentene, samt metodesammenligningen mellom ACL Top 750 og Sysmex CS-5100.

4.2.1 Riktigheten på interne kvalitetskontroller for APTT på Sysmex CS-5100

Riktigheten ble vurdert separat på både Sysmex CS-5100 instrument 1 og 2 i to nivå; 23,7 sekunder (Control N) og 54,0 sekunder (Control P). For Control N lå middelverdien noe lavere enn oppgitt verdi fra produsent, men innenfor akseptgrensene. For Control P var middelverdien for målingene på instrument 1 lik oppgitt verdi fra produsent. Middelverdien for Control P på instrument 2 lå noe høyere enn på instrument 1, men fortsatt godt innenfor akseptgrensene. Som nevnt i kapittel 1.3.2.1 må laboratoriet fastsette egen middelverdi for kontrollmaterialet før det blir tatt i bruk i laboratoriet.

4.2.2 Riktigheten til eksterne kvalitetskontroller på APTT på Sysmex CS-5100

Testing av eksterne kontroller fra ECAT ble utført på begge Sysmex CS-5100 instrumentene. Resultatene for APTT analysert i begge Sysmex CS-5100 instrumentene var innenfor akseptgrensene oppgitt av ECAT. Kontrollresultatene viste godt samsvar med øvrige instrumenter i samme metodegruppe, hvilket viser at AMB sine Sysmex CS-5100 måler i riktig nivå.

4.2.3 Ekvivalenstesting for APTT mellom Sysmex CS-5100 instrumentene

Ekvivalenstesting ble utført i tre nivå for å sjekke om det var samsvar mellom instrumentene i alle nivå. Disse ble vurdert opp mot en tillatt bias på 3%. Differansen for

nivåene lå godt innenfor akseptområdene og instrumentene kan dermed benyttes om hverandre.

4.2.4 Metodesammenligningen mellom ACL Top 750 og Sysmex CS-5100 for APTT

Ved å vurdere Passing-Bablok regresjonslinjen, ser man en tydelig lineær sammenheng. Dette gjelder spesielt for APTT-verdier under 100 sekunder. 90% KI for a inneholdt ikke 1, og man kan dermed si at det var en proporsjonal forskjell mellom metodene. 90% KI for b inneholdt 0, og man kan dermed ikke hevde en systematisk forskjell basert på Passing-Bablok. Den beregnede korrelasjonskoeffisienten på 0,89 underbygde at det var en lineær sammenheng. Grunnet at punkt (208.0 , 346.3), (189.0 , 225.7) og (157.8 , 61.5) hadde et tydelig avvik fra regresjonslinjen ble det også utført en Passing-Bablok regresjonsanalyse uten disse punktene. Denne er lagt i Vedlegg 6. Her ble korrelasjonskoeffisienten beregnet til 0,94, og det var en enda tydeligere lineær sammenheng. 90% KI for a og b ble smalere, også her inneholdt KI for a ikke tallet 1, og KI for b inneholdt 0.

Selv om et systematisk avvik ikke kunne påvises med sikkerhet av Passing-Bablok, kunne man ved å danne et Bland-Altman plot, se at det var en systematisk forskjell mellom instrumentene. Den systematiske forskjellen overgikk kravene satt i valideringsplanen. Bias mellom metodene ble beregnet til 23,1%, som lå langt over kravene på 5% avvik for verdier <40 sekunder og 10% for verdier >40 sekunder. Man kunne også se at de tre punktene med høyest APTT-verdi hadde et avvik fra den gjennomsnittlige differansen. Det ble derfor dannet et plot uten disse punktene som man kan se i Vedlegg 6. Resultat ble her tilnærmet likt som ved inkludering av punktene, med bias på 24,2%.

De tre punktene som utgjorde avviket fra trenden, både i Passing-Bablok og Bland-Altman, påvirket ikke konklusjonen om at et nytt referanseområde måtte etableres. Usikkerheten rundt disse punktene gjør at man for de høyeste verdiene ikke med sikkerhet kan bruke faktor for å regne om resultater, fra den ene metoden til den andre, i en overgangsperiode. Det hadde vært ønskelig å se om det var noe i pasientene som påvirket resultatet, men pasientinformasjon var ikke oppgitt. Det var dermed ikke mulig å si om det var ulik spesifisitet for ulike sykdomstilstander, medisiner som påvirket resultatet, og heller ikke om prøvene ble påvirket av at de ble fryst ned og senere tint opp igjen. Da man antar like stor mulighet for feil hos begge metoder kan disse avvikende verdiene stamme for manglende linearitet eller

kalibrering for APTT-verdier over 100 sekunder hos en eller begge instrumentene. For å kunne si noe, med sikkerhet, om sammenhengen mellom metoden for verdier >100 sekunder, skulle man ideelt ha analysert flere prøver i dette område, men dette var ikke mulig i løpet av prosjektperioden.

4.3 Referanseområde for APTT på Sysmex CS-5100.

Måleverdiene var normalfordelt og hadde ingen tydelig avvik blant verdiene. Det var dog to verdier som skilte seg litt fra de andre og det må her vurderes av medisinsk ansvarlig om disse kan være «slengere». Disse verdiene var for to menn på henholdsvis 28 og 31 år. Ettersom de skilte seg såpass lite ut ble de, midlertidig, benyttet for beregning av referanseområde. Referanseområdet for kvinner og referanseområdet for menn var såpass sammenfallende at man for APTT kan benytte et felles referanseområde. Dette stemmer med tidligere referanseområde for APTT på ACL Top 750, oppgitt referanseområde fra produsent og tilsvarende referanseområder ved andre sykehus. Det nye referanseområdet la seg som forventet, basert på metodesammenligningen, lavere enn referanseområdet for ACL Top 750. Referanseområdet oppgitt av Siemens var på 21,6-28,7 sekunder, se Vedlegg 2, og var tilnærmet likt referanseområdet beregnet i denne oppgaven som ble på 21,0-28,3 sekunder. Haukeland universitetssykehus benytter samme instrument og analysemetode for APTT. De oppgir referanseområde til 22-30 sekunder (24), som er sammenlignbart med referanseområde funnet i denne oppgaven.

5 Konklusjon

Alle parameterne for analytisk kvalitet som ble vurdert i denne oppgaven ble godkjent etter kravene satt av medisinsk ansvarlig på bakgrunn av klinisk relevans og dokumentasjon fra produsent. Intern og ekstern kvalitetskontroll analysert i Sysmex CS-5100, viser at begge instrumentene måler APTT i korrekt nivå. Sammenlignet med resultat av presisjonstesting av ACL Top 750 viste Sysmex CS-5100 noe bedre presisjon. Sysmex CS-5100 målte systematisk 23,1% lavere APTT-verdier sammenlignet med ACL Top 750. Det var derfor nødvendig å etablere et nytt referanseområde for analysen. Det ble etablert et felles referanseområde på 21,0-28,3 sekunder som samsvarte bra med oppgitt referanseområde fra produsent, samt med referanseområde for tilsvarende metode ved Haukeland Universitetssykehus.

På bakgrunn av resultatene i denne oppgaven kan Sysmex CS-5100 erstatte ACL Top 750 som analyseinstrument for analysen APTT, gitt at de andre parameterne i metodevalideringsplanen er godkjent av avdelingen.

6 Referanser

1. Burtis CA, Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Sawyer BG. Tietz fundamentals of clinical chemistry. 6th ed. St. Louis, Mo: Saunders/Elsevier; 2008. 229–238 s.
2. NKK. Validering/Verifisering av Klinisk Kjemiske Analyser [Internett]. NKK; 2002. Tilgjengelig på: http://doc.noklus.no/handler.ashx?r=nkk&id=Val_NKK.pdf
3. Solem KIB. Endring av kvantitativ rutineanalyse. (Metodeendring, ny metode, nytt analyseinstrument). AMB, ORK. Avdeling for Medisinsk Biokjemi, St. Olavs Hospital; 2021.
4. Norsk Akkreditering. Hva er akkreditering? Tilgjengelig på: <https://www.akkreditert.no/hva-er-akkreditering/>
5. Rodak BF, Fritsma GA, Keohane EM, redaktører. Hematology: clinical principles and applications. 4th ed. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders; 2012. 750–753 s.
6. Bratberg K. APTT i plasma, ACL TOP 750 LAS, AMB. Avdeling for Medisinsk Biokjemi, St. Olavs Hospital; 2020.
7. Cornell University College. Methods of clot detection [Internett]. Eclinpath. Tilgjengelig på: <https://eclinpath.com/hemostasis/tests/screening-coagulation-assays/clot-detection-method/>
8. Instrumentation Laboratory. ACL Top 750 [Internett]. Tilgjengelig på: <https://www.instrumentationlaboratory.com/en/acl-top-family-50-series>
9. Sysmex UK Ltd. Standard Operating Procedure for the Activated Partial Thromboplastin Time Assay on the Sysmex CS-5100 Blood Coagulation Analyser. [Internett]. 2015. Tilgjengelig på: <https://docslib.org/cs-5100-sop-aptt>
10. Sysmex Corporation. Automated Blood Coagulation Analyzer CCS-5100 Bruksanvisning. 2017.
11. Sysmex Corporation. Sysmex CS-5100 [Internett]. Tilgjengelig på: <https://www.sysmex.no/n/products/products-detail/cs-5100.html>
12. Bolann BJ, Åsberg A. Riktig svar på biokjemiske analyser. Praktisk veileder i kvalitetskontroll for medisinske laboratorier. 2020.
13. Solem, Kristine Ingeborg Bodal. Rutiner ved bytte av lotnummer på reagenser og kalibratorer. AMB. Avdeling for Medisinsk Biokjemi, St. Olavs Hospital;
14. Rokke A. Fag i fokus: Intern analytisk kvalitetskontroll - en nødvendighet? Noklus [Internett]. 9. desember 2020; Tilgjengelig på: <https://www.noklus.no/aktuelt/2020/desember/fag-i-fokus-6-20-intern-analytisk-kvalitetskontroll/>

15. Ecat | EQA General Information [Internett]. [sitert 12. mai 2021]. Tilgjengelig på: <https://www.ecat.nl/information/eqa/>
16. Ekstern kvalitetssikring [Internett]. [sitert 12. mai 2021]. Tilgjengelig på: <https://www.noklus.no/helsepersonell-utenfor-sykehus/ekstern-kvalitetssikring/>
17. Nordisk Forening for Klinisk Kemi. Klinisk Biokemi i Norden. 2020;32(4):36–9.
18. Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 1983;
19. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 8. februar 1986;1(8476):307–10.
20. Sasse EA, redaktør. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline. 2. ed. Wayne, Pa: NCCLS; 2000. 38 s. (NCCLS document).
21. Solem KIB, Åsberg A. Analytisk variasjon, regneark for vurdering av presisjon. AMB. Avdeling for Medisinsk Biokjemi, St. Olavs Hospital;
22. Åsberg A, Solem, Kristine Ingeborg Bodal, Hansen, Tonje Lien. Ekvivalenstesting, repeterte målinger og avvik fra fasit. AMB. Avdeling for Medisinsk Biokjemi, St. Olavs Hospital;
23. Åsberg A. Ekvivalenstesting, repeterte målinger (skjema). AMB. Avdeling for Medisinsk Biokjemi, St. Olavs Hospital;
24. Helse Bergen. APTT. I: Analyseoversikten Helse Bergen [Internett]. 2021. Tilgjengelig på: <https://analyseoversikten.no/analyse/90>
25. Instrumentation Laboratory. HemosIL SynthASiL 0020006800. Instrumentation Laboratory; 2017.
26. Siemens Healthcare Diagnostics. Dade Actin FS Activated PTT Reagent. Siemens Healthcare Diagnostics; 2019.
27. Siemens Healthcare Diagnostics. Pakningsvedlegg Dade Actin FS Activated PTT Reagent. Siemens Healthcare Diagnostics; 2014.
28. MediRox AB. Pakningsvedlegg OKP. MediRox AB; 2019.
29. MediRox AB. Abnormal Multi Control OKP. MediRox AB; 2015.
30. Siemens Healthcare Diagnostics. Control Plasma N. Siemens Healthcare Diagnostics; 2019.
31. Siemens Healthcare Diagnostics. Control Plasma P. Siemens Healthcare Diagnostics; 2019.

7 Vedlegg

Vedlegg 1: Valideringsplan for APTT	39
Vedlegg 2: Reagenser og kontroller.....	45
Vedlegg 3: Rådata og beregninger for vurdering av presisjon.....	47
Vedlegg 4: Rådata og beregninger for vurdering av Interne kontroller.....	55
Vedlegg 5: Rådata og beregninger for ekvivalenstesting.....	61
Vedlegg 6: Rådata og beregninger for metodesammenligning.....	64
Vedlegg 7: Rådata og beregninger for etablering av referanseområde.....	73
Vedlegg 8: Resultat av presisjonstesting av ACL Top 750	79

Vedlegg 1 Valideringsplan for APTT

- Endring av kvantitativ rutineanalyse - validering/verifiseringsrapport



Utfylling av skjema: Bruk av rapportmal, se dokument 7376 ” Endring av kvantitativ rutineanalyse (metodeendring, ny metode, nytt instrument)” pkt. 4 Dokumentasjon, for forklaring.

Alle punkter merket med * må dokumenteres med henvisning til litteratur eller egne forsøk.

Pakningsvedlegg arkiveres sammen med valideringsrapport.

Endringen gjelder (sett kryss):

Metode-/programendring		(Hva er endringen)
Ny metode		(Produsent, produktnummer)
Nytt analyseinstrument	X	Sysmex CS-5100 fra Siemens Healthineers

Seksjon: Seksjon hematologi
Analysenavn: APTT
Analyseinstrument: Sysmex CS-5100
Analyseprinsipp: Faktorene for det interne koaguleringsystemet aktiveres ved å inkubere plasmaet med en optimal mengde fosfolipider og en overflateaktivator. Tilsetningen av kalsiumioner utløser koaguleringsprosessen og koaguleringstiden kan da måles. ¹⁾ Instrumentet benytter multibølgelengde filter slik at 5 bølgelengder (340, 405, 575, 660 og 800nm) leses simultant. Ved eventuell interferens kan instrumentet ved clotting analyse automatisk velge resultat fra den mest optimale bølgelengde. ²⁾
Protokoll (Plan for valideringen)
Riktighet: Analysemetoden skal måle riktig i forhold til sin referansestandard og i forhold til sitt referanseområde. Riktigheten for ny metode spores til referansestandard når <i>internstandard / kvalitetskontrollmaterialer</i> med kjent konsentrasjon analyseres gjentatte ganger, N=20. <i>Krav til riktighet er at 90 % konfidensintervall for det estimerte gjennomsnittet skal være innenfor fasit +/- tillatt systematisk feil for analytten.</i> Tillatt bias er satt til APTT <40 sek: 5 % og APTT >40 sek: 10 %. Controlplasma N og P fra Siemens benyttes for å studere riktigheten til metoden for APTT.

Controlplasma N analyseres i 2 replikater over 20 dager (som ved analytisk presisjon).

Controlplasma P analyseres i 2 replikater over 10 dager.

Beregning i forhold riktighetsanalyse utføres slik:

- 1) Gjennomsnittet av dagens to replikater kopieres fra skjema «Analytisk variasjon, regneark for vurdering av presisjon. AMB», EQS 30759.
- 2) De daglige gjennomsnittene overføres til «Ekvivalenstesting, repeterte målinger og avvik fra fasit. AMB» EQS 30760.
- 3) Metoden vil bli godkjent i henhold til godkjenningsskriteriene i skjema EQS 30760.

Godkjenningsskriteriene er tilsvarende krav til riktighet nevnt ovenfor.

I tillegg skal det fastsettes *referanseområde*. For referansepopulasjonen skal det rekrutteres 200 blodgivere med en kjønnsfordeling på ca. 1:1. Relevant informasjon som alder, kjønn og P-pille/østrogenbehandling skal registreres.

I tillegg vil riktigheten vurderes ved hjelp av *eksterne kvalitetskontroller*. Årsak til avvik på mer enn 15 % for enkeltresultater vil bli nærmere undersøkt.

Metodesammenligning med nåværende metode på ACLTop 750 skal likevel utføres.

Dette for å informere rekvirentene om eventuell klinisk relevant nivåskifte i en overgangsfase. Det vil startes med 40 pasientprøver for metodesammenlikning. Hvis gjennomsnittlig nivåendring overskrider tillatt bias (nevnt ovenfor), vil rekvirent varsles.

Fastsettelse av referanseområde og metodesammenligning med dagens metode utføres kun på instrument 1.

Det utføres ekvivalenstesting mot instrument 2 i 2 nivåer, N=20

Skjema «Ekvivalenstesting, repeterte målinger. AMB» EQS 28980 benyttes; instrument 1 er «Hoved» og instrument 2 er «Alternativ».

Kravet er at 90 % konfidensintervall for det estimerte gjennomsnittlige forskjellen skal være innenfor 0 +/- tillatt systematisk forskjell.

Tillatt systematisk forskjell mellom instrument 1 og 2 er satt til 3 % for APTT.

Måleområde og linearitet:

APTT rapporteres som koagulasjonstiden i sekunder. Analysen kalibreres ikke.

Linearitet, deteksjonsgrense og funksjonell sensitivitet er ikke aktuelt.

Måleområde vurderes på bakgrunn av avlesningsområde oppgitt av produsent, produsentens dokumenterte analytiske kvalitetsmål for avlesningsområde samt egne forsøk.

Interferens:

Instrumentet måler hemolyse, icterus og lipemi.

Akseptable verdier fastsettes etter anbefaling fra produsent.

Holdbarhet og oppbevaring av reagenser:

Forholder oss til det som er oppgitt i dokumentasjon fra produsent.

Holdbarhet og oppbevaring av prøvemateriale:

Forholder oss til det som er oppgitt i dokumentasjon fra produsent.

Analytisk Presisjon:

Skjema «Analytisk variasjon, regneark for vurdering av presisjon. AMB», EQS 30759 benyttes.

Kvalitetsmål for presisjon er satt ut fra metodens dokumenterte yteevne og i henhold til tillatt tilfeldig upresisjon bedømt ut fra medisinsk vurdering.

Metoden vil bli godkjent i henhold til godkjenningkriteriene i skjema nevnt ovenfor. Dette betyr at 90% konfidensintervall for estimert CV skal være innenfor kvalitetsmål.

Hvis metoden ikke blir godkjent ut fra det ovennevnte, kan en også akseptere metoden hvis nedre grense for 90 % KI for estimert CV er bedre/lavere eller lik angitt CV fra leverandøren. Skulle dette bli aktuelt, vil vi bruke upresisjonsdata fra leverandøren som tilsvarende det nivået som best passer kontrollmaterialene.

Repeterbarhet og reproduserbarhet i 2 nivåer, 2 replikater i 20 dager.

For plasmapool i nivåer ca.150 sek. og ca. 400 sek, kun repeterbarhet, N=20

Nivå	Kvalitetsmål repeterbarhet	Kvalitetsmål reproducerbarhet
26 sek (Kvalitetskontroll Siemens Control N)	CV: 3 % (90 % CI)	CV: 5 % (90 % CI)
60 sek (Kvalitetskontroll MediRox OKP)	CV: 3 % (90 % CI)	CV: 5 % (90 % CI)
Ca. 150 sek (Plasmapool)	CV: 5 % (90 % CI)	
Ca. 400 sek (plasmapool)	CV: 5 % (90% CI)	

Kontrollregler:

Kontrollregel etableres på bakgrunn av data for reproduserbarhet i valideringsperioden og tillatt bias.

Dato:

Godkjent av:

Kostnad

Pris per prøve:	Pris per utgitt pasientsvar:										
Utnyttelsesgrad av reagens:	Refusjonskode/takst:										
Vurdering:											
Analytisk kvalitet											
*Riktighet											
Kvalitetsmål for riktighet:											
<input type="checkbox"/> Sammenligning med annen metode: (Hvilken)											
<table border="1"> <tr> <td>Konsentrasjonsområde:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Slope:</td> <td>95 % CI:</td> </tr> <tr> <td>Intercept:</td> <td>95 % CI:</td> </tr> <tr> <td>Linearitet:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Differanse plot:</td> <td></td> </tr> </table>		Konsentrasjonsområde:		Slope:	95 % CI:	Intercept:	95 % CI:	Linearitet:		Differanse plot:	
Konsentrasjonsområde:											
Slope:	95 % CI:										
Intercept:	95 % CI:										
Linearitet:											
Differanse plot:											
Vurdering:											
<input type="checkbox"/> Sertifisert referansemateriale. (Hvilket)											
<table border="1"> <tr> <td>Prosent avvik:</td> <td>90 % CI:</td> </tr> </table>		Prosent avvik:	90 % CI:								
Prosent avvik:	90 % CI:										
Vurdering:											
<input type="checkbox"/> Recovery forsøk											
Vurdering:											
Kalibrator											
Materiale eller typebetegnelse:											
*Sporbarhet:											
*Usikkerhet:											
Måleområde og linearitet											
*Avlesningsområdet:											
*Utvidet avlesningsområde:											

*Måleområdet:

*Deteksjonsgrense:

*Funksjonell sensitivitet:

*Linearitet:

Vurdering:

***Interferens:**

***Analytisk spesifisitet:**

Reagenser

*Holdbarhet:

*Oppbevaring:

***Prøvemateriale:**

*Alternativt materiale:

*Holdbarhet og oppbevaring:

*Spesielle preanalytiske forhold:

***Opparbeidet prøvemateriale**

*Holdbarhet og oppbevaring:

Analytisk presisjon

Kvalitetsmål for presisjon:

*Repeterbarhet:

*Reproduserbarhet:

Vurdering:

Carry over:

Kvalitetskontroll

Kontrollmateriale, nivå 1:

Kontrollmateriale, nivå 2:

*Tillatt totalfeil:

*Tillatt bias:

*Kontrollregel:
*Referansegrenser
Konklusjon
Valideringen/verifiseringen er utført av:

Analysemetode godkjent, dato:

Seksjonsleder (navn)

(sign)

Fagansvarlig lege (navn)

(sign)

Valideringsansvarlig (navn)

(sign)

Referanser:

1. Pakningsvedlegg Dade® Actin® FS Activated PTT Reagent B4218G20E43 Rev. 07 – no 2019-07
2. Sysmex CS-5100 Instrumentbeskrivelse 05-2020

Vedlegg 2 Reagenser og kontroller

Reagenser for bruk på ACL Top 750

Til analysering av APTT på ACL Top 750 ble det benyttet HemosIL SyntASiL produsert av Instrumentation Laboratory med lotnummer NO604797. Metoden var for bruk til in vitro bestemmelse av APTT i citrat-plasma og var sensitiv for defekter i det interne og det felles koagulasjonssystemet, behandling med ufraksjonert heparin, lever sykdommer, Vitamin K mangel, og nærvær av andre antikoagulanter. Reagenset var relativt lite sensitivt for lupus antikoagulanter(25).

HemosIL SynthASiL besto av APTT reagens og CaCl_2 . Reagenser ble byttet hver femte dag, APTT reagenset måtte stå i i 15-25°C i minst 15 minutter før påsetning i maskinen, mens CaCl_2 kunne settes på direkte. APTT reagenset besto av syntetiske fosfolipider og benyttet colloidal silica som overflateaktivator. APTT resultat for metoden kan påvirkes av en rekke medikamenter, samt hemoglobinverdier over 500 mg/dL, triglyseridverdier over 1000 mg/dL, og bilirubinverdier over 26 mg/dL. Oppgitt referanseområde fra produsent var 25,1-36,5 sekunder(6).

Reagenser for bruk på Sysmex CS-5100

Til analysering av APTT på Sysmex CS-5100 ble det benyttet Dade Actin FS produsert av Siemens. Dade Actin FS besto av to reagenser, APTT reagens med lotnummer 538593 og CaCl_2 med lotnummer 563888. Reagenser ble byttet hver femte dag, APTT reagenset måtte stå i i 15-25°C i minst 15 minutter før påsetning i maskinen, mens CaCl_2 kunne settes på direkte. Metoden var for bruk av in vitro bestemmelse av APTT i citrat-plasma, og var sensitiv for defekter i det interne og det felles koagulasjonssystem, behandling med ufraksjonert heparin, sirkulerende antikoagulanter. Metoden var lite sensitiv for lupus antikoagulanter (26).

Presisjonstudier av metoden for analyse av APTT gav at CV skulle ligge under 4% i både normalt og abnormt nivå (siemens). Metoden kan påvirkes av hemoglobinverdier over 600 mg/dL, triglyseridverdier over 202 mg/dL, og bilirubinverdier over 12 mg/dL.

Oppgitt 90% referanseintervall fra Siemens var 22,1-28,1 sekunder, oppgitt 95% referanseintervall fra Sysmex var 21,6-28,7 sekunder(26)(27).

Interne kontroller til analyse av APTT på Sysmex CS-5100.

OKP

OKP er en abnormal kontroll produsert av MediRox. Benyttet lot for denne oppgaven var 19820 med utløpsdato september 2021. Kontrollen besto av humanplasma med tilsetning av proteinkomponenter fra bovint plasma. Åpnet hadde kontrollen en holdbarhet på 24 timer. Kontrollen ble klargjort ved å tilsette 1,0 mL deionisert vann , blandet og latt stå i minst 15 minutter ved 15-25°C Oppgitt verdi fra produsent var på 57 sekunder, men dette var ikke testet for Sysmex CS-5100, kontrollen var oppgitt å kunne ligge mellom 50 og 75 sekunder avhengig av metode(28) (29).

Control N

Control N var en normal kontroll produsert av Siemens. Benyttet lot for denne oppgaven var 506693. Kontrollen består av plasma fra friske blodgivere som var stabilisert med HEPES bufferoppløsning og lyofilisert. Kontrollen ble klargjort ved å tilsette 1,0 mL deionisert vann, blandet og latt stå i minst 15 minutter ved 15-25°C.. Åpnet hadde kontrollen en holdbarhet på 24 timer. Oppgitt verdi fra Siemens for Sysmex CS-5100 var 23,7 sekunder med et akseptområde på 20,1-27,3 sekunder (30).

Control P

Control P var en abnormal kontroll produsert av Siemens. Benyttet lot for denne oppgaven var 556725. Kontrollen består av plasma fra friske blodgivere som var stabilisert med HEPES bufferoppløsning og lyofilisert, justert med proteinkomponenter for å oppnå ønsket nivå. Kontrollen ble klargjort ved å tilsette 1,0 mL deionisert vann, blandet og latt stå i minst 15 minutter ved 15-25°C.. Åpnet hadde kontrollen en holdbarhet på 24 timer. Oppgitt verdi fra Siemens for Sysmex CS-5100 var 54,0 sekunder med et akseptområde på 43,2-64,8 sekunder(31).

Vedlegg 3: Rådata og beregninger for vurdering av presisjon.

- Rådata og beregninger i EQS 30759 for analysering av Control N på Sysmex CS-5100 instrument 1.

Vurdere presisjon								
<i>Prinsipp</i>								
Et prøvemateriale analyseres minst 2 (inntil 5) ganger per dag i løpet av minst 5 dager, med <i>samme antall replikater hver dag</i> .								
Legg inn måleverdiene fra og med dag 1, replikat 1. Repeterbarheten beregnes ut fra spredningen mellom replikatene for hver prøve.								
Et uttrykk for den totale upresisjonen ("innen-laboratorie-presisjon") utregnes også, basert på alle målinger.								
Regnemåten er i tråd med CLSI EP15-A2.								
Referanse: Cheser D. Evaluating assay precision. Clin Biochem Rev 2008; 29: S23-S26.								
Hvis øvre grense for 90% konfidensintervallet for CV er mindre enn tillatt CV, kommer meldingen "Godkjent!", i motsatt fall "Ikke akseptabelt".								
Dersom totalvariansen primært blir utregnet som mindre enn repeterbarhetsvariansen, settes den lik repeterbarhetsvariansen.								
Forsøket er utført i tiden fra	18.02.2021	til	31.03.2021					
Analyse	APTT			Kontrollmateriale:	Control N			
Tillatt CV repeterbarhet		3 %						
Tillatt CV totalt		5 %						
Kommentar	Dag nr	Replikat 1	Replikat 2	Gjennomsnitt	Kvadratsum_r	Kvadratsum_m		
18.02.2021	1	22,9	23,2	23,1	0,0450	0,0081		
19.02.2021	2	23,7	23,7	23,7	0,0000	0,5476		
08.03.2021	3	22,0	22,0	22,0	0,0000	0,9216		
09.03.2021	4	23,1	22,9	23,0	0,0200	0,0016		
10.03.2021	5	23,0	22,9	23,0	0,0050	0,0001		
11.03.2021	6	22,9	22,8	22,9	0,0050	0,0121		
12.03.2021	7	23,0	23,0	23,0	0,0000	0,0016		
15.03.2021	8	23,0	23,0	23,0	0,0000	0,0016		
16.03.2021	9	23,1	23,1	23,1	0,0000	0,0196		
17.03.2021	10	23,0	23,2	23,1	0,0200	0,0196		
18.03.2021	11	23,2	22,8	23,0	0,0800	0,0016		
19.03.2021	12	23,2	23,1	23,2	0,0050	0,0361		
22.03.2021	13	22,9	22,8	22,9	0,0050	0,0121		
23.03.2021	14	22,9	22,9	22,9	0,0000	0,0036		
24.03.2021	15	23,0	23,0	23,0	0,0000	0,0016		
25.03.2021	16	22,8	22,8	22,8	0,0000	0,0256		
26.03.2021	17	23,1	23,0	23,1	0,0050	0,0081		
29.03.2021	18	22,8	22,8	22,8	0,0000	0,0256		
30.03.2021	19	23,0	22,9	23,0	0,0050	0,0001		
31.03.2021	20	23,0	22,9	23,0	0,0050	0,0001		
Data er riktig innlagt								
Antall dager	20							
Antall replikater per dag	2							
Gjennomsnitt totalt	23,0							
df repeterbarhet	20							
sr2	0,01							
sb2	0,09							
df totalt	21,19							
		90% konfidensintervall for SD og CV						
SD repeterbarhet	0,10		0,08		0,14			
CV repeterbarhet	0,44 %		0,35 %		0,59 %		Godkjent!	
SD totalt	0,30		0,24		0,41			
CV totalt	1,32 %		1,06 %		1,78 %		Godkjent!	

- Rådata og beregninger i EQS 30759 for analysing av OKP på Sysmex CS-5100 instrument 1

Vurdere presisjon							
<i>Prinsipp</i>							
Et prøvemateriale analyseres minst 2 (inntil 5) ganger per dag i løpet av minst 5 dager, med <i>samme antall replikater hver dag</i> .							
Legg inn måleverdiene fra og med dag 1, replikat 1. Repeterbarheten beregnes ut fra spredningen mellom replikatene for hver prøve.							
Et uttrykk for den totale upresisjonen ("innen-laboratorie-presisjon") utregnes også, basert på alle målinger.							
Regnemåten er i tråd med CLSI EP15-A2.							
Referanse: Cheser D. Evaluating assay precision. Clin Biochem Rev 2008; 29: S23-S26.							
Hvis øvre grense for 90% konfidensintervallet for CV er mindre enn tillatt CV, kommer meldingen "Godkjent!", i motsatt fall "Ikke akseptabelt".							
Dersom totalvariansen primært blir utregnet som mindre enn repeterbarhetsvariansen, settes den lik repeterbarhetsvariansen.							
Forsøket er utført i tiden fra		19.02.2021	til	07.04.2021			
Analyse	APTT			Kontrollmateriale:	OKP		
Tillatt CV repeterbarhet	3 %						
Tillatt CV totalt	5 %						
Kommentar	Dag nr	Replikat 1	Replikat 1	Gjennomsnitt	Kvadratsum_r	Kvadratsum_m	
19.02.2021	1	61,2	60,8	61,0	0,0800	0,7613	
08.03.2021	2	57,0	57,3	57,2	0,0450	8,8655	
09.03.2021	3	60,5	60,3	60,4	0,0200	0,0743	
10.03.2021	4	59,7	59,7	59,7	0,0000	0,1828	
11.03.2021	5	59,7	59,6	59,7	0,0050	0,2280	
12.03.2021	6	60,3	60,4	60,4	0,0050	0,0495	
15.03.2021	7	60,1	60,1	60,1	0,0000	0,0008	
16.03.2021	8	60,9	61,2	61,1	0,0450	0,8510	
17.03.2021	9	61,1	61,0	61,1	0,0050	0,8510	
18.03.2021	10	59,9	59,7	59,8	0,0200	0,1073	
19.03.2021	11	59,6	59,9	59,8	0,0450	0,1425	
22.03.2021	12	59,7	59,9	59,8	0,0200	0,1073	
23.03.2021	13	60,7	60,5	60,6	0,0200	0,2233	
24.03.2021	14	60,7	60,7	60,7	0,0000	0,3278	
25.03.2021	15	60,0	60,1	60,1	0,0050	0,0060	
26.03.2021	16	60,1	59,9	60,0	0,0200	0,0163	
29.03.2021	17	60,3	60,3	60,3	0,0000	0,0298	
30.03.2021	18	60,4	60,7	60,6	0,0450	0,1785	
31.03.2021	19	60,5	60,3	60,4	0,0200	0,0743	
07.04.2021	20	60,1	60,2	60,2	0,0050	0,0005	
Data er riktig innlagt							
Antall dager	20						
Antall replikater per dag	2						
Gjennomsnitt totalt	60,1						
df repeterbarhet	20						
sr2	0,0203						
sb2	0,6883						
df totalt	19,5591						
90% konfidensintervall for SD og CV							
SD repeterbarhet	0,14		0,11		0,19		
CV repeterbarhet	0,24	%	0,19	%	0,32	%	Godkjent!
SD totalt	0,84		0,67		1,16		
CV totalt	1,39	%	1,12	%	1,93	%	Godkjent!

- Rådata og beregninger for analysering av plasmapool ≈ 160 sekunder på Sysmex CS-5100 instrument 1

Vurdere presisjon				
Analyse	APTT			
Tillatt CV	5	%		
	Analyseresultater (sek)			
	164,7			
	165,8			
	164,9			
	163,5			
	163,9			
	163,2			
	162,6			
	164,2			
	163,5			
	164,4			
	165,7			
	164,7			
	163,6			
	165,3			
	164,3			
	163,7			
	163,9			
	163,6			
	163,5			
	164,1			
Antall	20			
Gjennomsnitt (sek)	164,2			
Frihetsgrader	19			
SD	0,83			
CV	0,51	%		
$\alpha_{1/2}$	0,05			
90% Konfidensintervall for SD	0,66	1,14		
90% Konfidensintervall for CV	0,40	0,70	%	Godkjent

- Rådata og beregninger for analysering av plasmapool ≈ 160 sekunder på Sysmex CS-5100 instrument 1 med formler.

	A	B	C	D	E
1	Vurder presisjon				
2					
3	Analyse	APTT			
4	Tillatt CV	5	%		
5					
6		Analyseresultater (sek)			
7		164,7			
8		165,8			
9		164,9			
10		163,5			
11		163,9			
12		163,2			
13		162,6			
14		164,2			
15		163,5			
16		164,4			
17		165,7			
18		164,7			
19		163,6			
20		165,3			
21		164,3			
22		163,7			
23		163,9			
24		163,6			
25		163,5			
26		164,1			
27	Antall	=ANTALL(B7:B26)			
28	Gjennomsnitt (sek)	=GJENNOMSNIITT(B7:B26)			
29	Frilhetsgrader	=B27-1			
30	SD	=STDAV(B7:B26)			
31	CV	=(B30/B28)*100	%		
32	$\alpha_{1/2}$	0,05			
33	90% Konfidensintervall for SD	=ROT((SBS31*SBS32^2)/(KJIKVADRAT.INV.H(SBS34;SBS31)))	=ROT((SBS31*SBS32^2)/(KJIKVADRAT.INV(SBS34;SBS31)))		
34	90% Konfidensintervall for CV	$\alpha_{1/2}$ =(B33/SBS30)*100	% =(C33/SBS30)*100		=HVIS(C34<B4;"Godkjent";"Ikke akseptabel")

- Rådata og beregninger i EQS 30759 for analysering av Control N på Sysmex CS-5100 instrument 2.

Vurdere presisjon							
<i>Prinsipp</i>							
Et prøvemateriale analyseres minst 2 (inntil 5) ganger per dag i løpet av minst 5 dager, med samme antall replikater hver dag.							
Legg inn måleverdiene fra og med dag 1, replikat 1. Repeterbarheten beregnes ut fra spredningen mellom replikatene for hver prøve.							
Et uttrykk for den totale upresisjonen ("innen-laboratorie-presisjon") utregnes også, basert på alle målinger.							
Regnemåten er i tråd med CLSI EP15-A2.							
Referanse: Cheser D. Evaluating assay precision. Clin Biochem Rev 2008; 29: S23-S26.							
Hvis øvre grense for 90% konfidensintervallet for CV er mindre enn tillatt CV, kommer meldingen "Godkjent!", i motsatt fall "Ikke akseptabelt".							
Dersom totalvariansen primært blir utregnet som mindre enn repeterbarhetsvariansen, settes den lik repeterbarhetsvariansen.							
Forsøket er utført i tiden fra 18.02.2021 til 29.03.2021							
Analyse	APTT			Kontrollmateriale:	Control N		
Tillatt CV repeterbarhet	3 %						
Tillatt CV totalt	5 %						
Kommentar	Dag nr	Replikat 1	Replikat 2	Gjennomsnitt	Kvadratsum_r	Kvadratsum_m	
18.02.2021	1	22,9	23,2	23,1	0,0450	0,0002	
19.02.2021	2	23,7	23,7	23,7	0,0000	0,4064	
04.03.2021	3	23,1	23,1	23,1	0,0000	0,0014	
05.03.2021	4	23,2	23,2	23,2	0,0000	0,0189	
08.03.2021	5	22,0	22,0	22,0	0,0000	1,1289	
09.03.2021	6	23,1	23,0	23,1	0,0050	0,0002	
10.03.2021	7	23,1	23,0	23,1	0,0050	0,0002	
11.03.2021	8	23,0	22,9	23,0	0,0050	0,0127	
12.03.2021	9	23,1	23,2	23,2	0,0050	0,0077	
15.03.2021	10	23,0	23,0	23,0	0,0000	0,0039	
16.03.2021	11	23,0	23,1	23,1	0,0050	0,0002	
17.03.2021	12	23,3	23,1	23,2	0,0200	0,0189	
18.03.2021	13	23,3	23,0	23,2	0,0450	0,0077	
19.03.2021	14	23,2	23,1	23,2	0,0050	0,0077	
22.03.2021	15	22,9	23,0	23,0	0,0050	0,0127	
23.03.2021	16	23,3	23,2	23,3	0,0050	0,0352	
24.03.2021	17	23,2	23,1	23,2	0,0050	0,0077	
25.03.2021	18	23,3	23,2	23,3	0,0050	0,0352	
26.03.2021	19	23,1	23,0	23,1	0,0050	0,0002	
29.03.2021	20	22,8	22,8	22,8	0,0000	0,0689	
Data er riktig innlagt							
Antall dager	20						
Antall replikater per dag	2						
Gjennomsnitt totalt	23,1						
df repeterbarhet	20						
sr2	0,0083						
sb2	0,0934						
df totalt	20,6772						
90% konfidensintervall for SD og CV							
SD repeterbarhet	0,09	0,07	0,12				
CV repeterbarhet	0,39	%	0,31	%	0,53	%	Godkjent!
SD totalt	0,31	0,25	0,43				
CV totalt	1,35	%	1,10	%	1,87	%	Godkjent!

- Rådata og beregninger i EQS 30759 for analysing av OKP på Sysmex CS-5100 instrument 2

Vurdere presisjon							
<i>Prinsipp</i>							
Et prøvemateriale analyseres minst 2 (inntil 5) ganger per dag i løpet av minst 5 dager, med samme antall replikater hver dag.							
Legg inn måleverdiene fra og med dag 1, replikat 1. Repeterbarheten beregnes ut fra spredningen mellom replikatene for hver prøve.							
Et uttrykk for den totale upresisjonen ("innen-laboratorie-presisjon") utregnes også, basert på alle målinger.							
Regnemåten er i tråd med CLSI EP15-A2.							
Referanse: Cheser D. Evaluating assay precision. Clin Biochem Rev 2008; 29: S23-S26.							
Hvis øvre grense for 90% konfidensintervallet for CV er mindre enn tillatt CV, kommer meldingen "Godkjent!", i motsatt fall "Ikke akseptabelt".							
Dersom totalvariansen primært blir utregnet som mindre enn repeterbarhetsvariansen, settes den lik repeterbarhetsvariansen.							
Forsøket er utført i tiden fra		18.02.2021	til	29.03.2021			
Analyse	APTT		Kontrollmaterial		OKP		
Tillatt CV repeterbarhet	3 %						
Tillatt CV totalt	5 %						
Kommentar	Dag nr	Replikat 1	Replikat 2	Gjennomsnitt	Kvadratsum_r	Kvadratsum_m	
18.02.2021	1	59,9	61,0	60,5	0,60500	0,00016	
19.02.2021	2	59,7	60,1	59,9	0,08000	0,31641	
04.03.2021	3	60,0	59,8	59,9	0,02000	0,31641	
05.03.2021	4	62,6	62,5	62,6	0,00500	4,35766	
08.03.2021	5	56,6	56,7	56,7	0,00500	14,53516	
09.03.2021	6	60,8	61,0	60,9	0,02000	0,19141	
10.03.2021	7	60,3	60,1	60,2	0,02000	0,06891	
11.03.2021	8	60,0	60,0	60,0	0,00000	0,21391	
12.03.2021	9	60,9	60,6	60,8	0,04500	0,08266	
15.03.2021	10	61,4	62,0	61,7	0,18000	1,53141	
16.03.2021	11	60,3	60,1	60,2	0,02000	0,06891	
17.03.2021	12	60,3	60,3	60,3	0,00000	0,02641	
18.03.2021	13	60,2	60,3	60,3	0,00500	0,04516	
19.03.2021	14	60,2	59,9	60,1	0,04500	0,17016	
22.03.2021	15	61,7	61,4	61,6	0,04500	1,18266	
23.03.2021	16	61,2	61,4	61,3	0,02000	0,70141	
24.03.2021	17	60,3	60,3	60,3	0,00000	0,02641	
25.03.2021	18	61,7	61,5	61,6	0,02000	1,29391	
26.03.2021	19	60,3	60,6	60,5	0,04500	0,00016	
29.03.2021	20	60,2	60,3	60,3	0,00500	0,04516	
Data er riktig innlagt							
Antall dager	20						
Antall replikater per dag	2						
Gjennomsnitt totalt	60,5						
df repeterbarhet	20						
sr2	0,0593						
sb2	1,3250						
df totalt	19,8497						
90% konfidensintervall for SD og CV							
SD repeterbarhet	0,24	0,19	0,33				
CV repeterbarhet	0,40	%	0,32	%	0,55	%	Godkjent!
SD totalt	1,16	0,94	1,63				
CV totalt	1,92	%	1,56	%	2,70	%	Godkjent!

- Rådata og beregninger for analysering av plasmapool \approx 160 sekunder på Sysmex CS-5100 instrument 2.

Vurdere presisjon				
Analyse	APTT			
Tillatt CV	5	%		
	Analyseresultater(sek)			
	157,3			
	159,4			
	159,2			
	158,8			
	159,1			
	159,2			
	157,3			
	158,1			
	158,8			
	158,6			
	158,7			
	159,9			
	158,7			
	159,2			
	160,4			
	158,9			
	159,7			
	159,7			
	160,4			
	159,8			
Antall	20			
Gjennomsnitt (sek)	159,1			
Frihetsgrader	19			
SD	0,85			
CV	0,53	%		
$\alpha_{1/2}$	0,05			
90% Konfidensinter	0,67	1,16		
90% Konfidensinter	0,42	0,73	%	Godkjent

- Rådata og beregninger for analysering av plasmapool ≈160 sekunder på Sysmex CS-5100 instrument 2 med formler

	A	B	C	D	E
1	Vurdere presisjon				
2					
3	Analyse	APTT			
4	Tillatt CV	5	%		
5					
6					
7					
8		Analyseresultater(sek)			
9		157,3			
10		159,4			
11		159,2			
12		158,8			
13		159,1			
14		159,2			
15		157,3			
16		158,1			
17		158,8			
18		158,6			
19		158,7			
20		159,9			
21		158,7			
22		159,2			
23		160,4			
24		158,9			
25		159,7			
26		159,7			
27		160,4			
28		159,8			
29	Antall	=ANTALL(B9:B28)			
30	Gjennomsnitt (sek)	=GJENNOMSnitt(B9:B28)			
31	Frilhetsgrader	=B29-1			
32	SD	=STDAV(B9:B28)			
33	CV	=(B32/B30)*100	%		
34	$\alpha_{1/2}$	0,05			
35	90% Konfidensintervall for SD	=ROT(((\$B\$31*\$B\$32^2)/(KJIKVADRAT.INV.H(\$B\$34;\$B\$31))))	=ROT(((\$B\$31*\$B\$32^2)/(KJIKVADRAT.INV(\$B\$34;\$B\$31))))		
36	90% Konfidensintervall for CV	=(B35/\$B\$30)*100	=(C35/\$B\$30)*100	%	=HVIS(C36<B4;"Godkjent";"Ikke akseptabelt")

Vedlegg 4: Rådata og beregninger for vurdering av Interne kontroller

- Beregnede verdier i EQS 30760 for vurdering av intern kontroll Control N på Sysmex CS-5100 Instrument 1.

Vurdere avvik fra fasit					
<i>Prinsipp</i>					
Et prøvemateriale med kjent fasit analyseres mange ganger med en bestemt metode.					
Gjennomsnittsnivået for denne metoden er tilstrekkelig riktig hvis 90% konfidensintervallet til gjennomsnittet i sin helhet ligger i akseptområdet, som er fasit +/- tillatt systemisk avvik (bias)					
Analyse	APTT - Control N				
Fasit (sek)	23,7				
Tillatt bias (%)	5				
	Analyseresultater (sek)				
	23,1				
	23,7				
	22,0				
	23,0				
	23,0				
	22,9				
	23,0				
	23,0				
	23,1				
	23,1				
	23,0				
	23,2				
	22,9				
	22,9				
	23,0				
	22,8				
	23,1				
	22,8				
	23,0				
	23,0				
Antall resultater	20				
Gjennomsnitt	23,0				
Varians	0,088				
Standardavvik	0,30				
CV	1,29 %				
SEM	0,0663				
t (alfa1= 0,05)	1,7291				
90% konfidensintervall for gjennomsnittet	22,9	23,1	Godkjent!		
Akseptområdet for gjennomsnittet:	22,5	24,9			

- Rådata og beregninger i EQS 30759 for analysing av Control P på Sysmex CS-5100 instrument 2

Vurdere presisjon							
<i>Prinsipp</i>							
Et prøvemateriale analyseres minst 2 (inntil 5) ganger per dag i løpet av minst 5 dager, med samme antall replikater hver dag.							
Legg inn måleverdiene fra og med dag 1, replikat 1. Repeterbarheten beregnes ut fra spredningen mellom replikatene for hver prøve.							
Et uttrykk for den totale upresisjonen ("innen-laboratorie-presisjon") utregnes også, basert på alle målinger.							
Regnemåten er i tråd med CLSI EP15-A2.							
Referanse: Cheser D. Evaluating assay precision. Clin Biochem Rev 2008; 29: S23-S26.							
Hvis øvre grense for 90% konfidensintervallet for CV er mindre enn tillatt CV, kommer meldingen "Godkjent!", i motsatt fall "Ikke akseptabelt".							
Dersom totalvariansen primært blir utregnet som mindre enn repeterbarhetsvariansen, settes den lik repeterbarhetsvariansen.							
Forsøket er utført i tiden fra		04.03.2021	til	25.03.2021			
Analyse		APTT		Kontrollmateriale:		Control P	
Tillatt CV repeterbarhet		3 %					
Tillatt CV totalt		5 %					
Kommentar	Dag nr	Replikat 1	Replikat 2	Gjennomsnitt	Kvadratsum_r	Kvadratsum_m	
04.03.2021	1	54,5	54,7	54,6	0,0200	0,0380	
15.03.2021	2	54,7	54,5	54,6	0,0200	0,0380	
16.03.2021	3	53,8	53,8	53,8	0,0000	0,3660	
17.03.2021	4	54,6	54,0	54,3	0,1800	0,0110	
18.03.2021	5	53,7	54,1	53,9	0,0800	0,2550	
19.03.2021	6	54,4	54,1	54,3	0,0450	0,0240	
22.03.2021	7	53,7	53,5	53,6	0,0200	0,6480	
23.03.2021	8	54,3	54,4	54,4	0,0050	0,0030	
24.03.2021	9	54,7	55,5	55,1	0,3200	0,4830	
25.03.2021	10	55,7	55,4	55,6	0,0450	1,3110	
Data er riktig innlagt							
Antall dager	10						
Antall replikater per dag	2						
Gjennomsnitt totalt	54,4						
df repeterbarhet	10						
sr2	0,0735						
sb2	0,3530						
df totalt	10,8654						
90% konfidensintervall for SD og CV							
SD repeterbarhet	0,27	0,20		0,43			
CV repeterbarhet	0,50	%	0,37	%	0,79	%	Godkjent!
SD totalt	0,62		0,48		1,04		
CV totalt	1,15	%	0,88	%	1,91	%	Godkjent!

- **Beregnete verdier i EQS 30760 for vurdering av intern kontroll Control P på
Sysmex CS-5100 Instrument 1.**

Vurdere avvik fra fasit					
<i>Prinsipp</i>					
Et prøvemateriale med kjent fasit analyseres mange ganger med en bestemt metode.					
Gjennomsnittsnivået for denne metoden er tilstrekkelig riktig hvis 90% konfidensintervallet til gjennomsnittet i sin helhet ligger i akseptområdet, som er fasit +/- tillatt systemisk avvik (bias)					
Analyse	APTT - Control P				
Fasit (sek)	54				
Tillatt bias (%)	10				
	Analyseresultater				
	55,8				
	56,3				
	52,3				
	53,1				
	54,0				
	54,1				
	53,9				
	53,5				
	53,4				
	53,3				
Antall resultater	10				
Gjennomsnitt	54,0				
Varsians	1,48				
Standardavvik	1,22		90% konfidensintervall for SD:	0,89	2,00
CV	2,26	%	90% konfidensintervall for CV:	1,65	3,71 %
SEM	0,3850				
t (alfa1= 0,05)	1,8331				
90% konfidensintervall for gjennomsnittet:	53,3		54,7	Godkjent!	
Akseptområdet for gjennomsnittet:	48,6		59,4		

- **Beregnete verdier i EQS 30760 for vurdering av intern kontroll Control N på Sysmex CS-5100 Instrument 2.**

Vurdere avvik fra fasit						
<i>Prinsipp</i>						
Et prøvemateriale med kjent fasit analyseres mange ganger med en bestemt metode.						
Gjennomsnittsnivået for denne metoden er tilstrekkelig riktig hvis 90% konfidensintervallet til gjennomsnittet i sin helhet ligger i akseptområdet, som er fasit +/- tillatt systemisk avvik (bias)						
Analyse	APTT - Control N					
Fasit (sek)	23,7					
Tillatt bias (%)	5					
	Analyseresultater (sek)					
	23,1					
	23,7					
	23,1					
	23,2					
	22,0					
	23,1					
	23,1					
	23,0					
	23,2					
	23,0					
	23,1					
	23,2					
	23,2					
	23,2					
	23,0					
	23,3					
	23,2					
	23,3					
	23,1					
	22,8					
Antall resultater	20					
Gjennomsnitt	23,1					
Varians	0,10					
Standardavvik	0,31					
CV	1,34 %					
SEM	0,0694					
t (alfa = 0,05)	1,7291					
90% konfidensintervall for gjennomsnittet:	23,0		23,2		Godkjent!	
Akseptområdet for gjennomsnittet:	22,5		24,9			

- Rådata og beregninger i EQS 30759 for analysering av Control P på Sysmex CS-5100 instrument 1.

Vurdere presisjon							
<i>Prinsipp</i>							
Et prøvemateriale analyseres minst 2 (inntil 5) ganger per dag i løpet av minst 5 dager, med <i>samme antall replikater hver dag</i> .							
Legg inn måleverdiene fra og med dag 1, replikat 1. Repeterbarheten beregnes ut fra spredningen mellom replikatene for hver prøve.							
Et uttrykk for den totale upresisjonen ("innen-laboratorie-presisjon") utregnes også, basert på alle målinger.							
Regnemåten er i tråd med CLSI EP15-A2.							
Referanse: Cheser D. Evaluating assay precision. Clin Biochem Rev 2008; 29: S23-S26.							
Hvis øvre grense for 90% konfidensintervallet for CV er mindre enn tillatt CV, kommer meldingen "Godkjent!", i motsatt fall "Ikke akseptabelt".							
Dersom totalvariansen primært blir utregnet som mindre enn repeterbarhetsvariansen, settes den lik repeterbarhetsvariansen.							
Forsøket er utført i tiden fra		18.02.2021	til	24.03.2021			
Analyse		APTT		Kontrollmateriale:		Control P	
Tillatt CV repeterbarhet		3 %					
Tillatt CV totalt		5 %					
Kommentar	Dag nr	Replikar 1	Replikat 2	Gjennomsnitt	Kvadratsum_r	Kvadratsum_m	
18.02.2021	1	55,8	55,8	55,8	0,00000	3,80250	
19.02.2021	2	56,5	56,0	56,3	0,12500	5,76000	
15.03.2021	3	52,3	52,2	52,3	0,00500	2,56000	
16.03.2021	4	53,0	53,1	53,1	0,00500	0,64000	
17.03.2021	5	53,7	54,2	54,0	0,12500	0,01000	
18.03.2021	6	54,1	54,1	54,1	0,00000	0,06250	
19.03.2021	7	53,9	53,9	53,9	0,00000	0,00250	
22.03.2021	8	52,5	52,5	52,5	0,00000	1,82250	
23.03.2021	9	53,5	53,3	53,4	0,02000	0,20250	
24.03.2021	10	53,5	53,1	53,3	0,08000	0,30250	
Data er riktig innlagt							
Antall dager	10						
Antall replikater per dag	2						
Gjennomsnitt totalt	53,9						
df repeterbarhet	10						
sr2	0,0360						
sb2	1,6850						
df totalt	9,1924						
90% konfidensintervall for SD og CV							
SD repeterbarhet	0,19	0,14	0,30				
CV repeterbarhet	0,35	%	0,26	%	0,56	%	Godkjent!
SD totalt	1,30	0,96	2,17				
CV totalt	2,42	%	1,79	%	4,03	%	Godkjent!

- **Beregnete verdier i EQS 30760 for vurdering av intern kontroll Control P på Sysmex CS-5100 Instrument 2.**

Vurdere avvik fra fasit						
<i>Prinsipp</i>						
Et prøvemateriale med kjent fasit analyseres mange ganger med en bestemt metode.						
Gjennomsnittsnivået for denne metoden er tilstrekkelig riktig hvis 90% konfidensintervallet til gjennomsnittet i sin helhet ligger i akseptområdet, som er fasit +/- tillatt systemisk avvik (bias)						
Analyse	APTT - Control P					
Fasit (sek)	54,0					
Tillatt bias (%)	10					
	Analyseresultater (sek)					
	54,6					
	54,6					
	53,8					
	54,3					
	53,9					
	54,3					
	53,6					
	54,4					
	55,1					
	55,6					
Antall resultater	10					
Gjennomsnitt	54,4					
Varians	0,36					
Standardavvik	0,60					
CV	1,11	%	90% konfidensintervall for SD:	0,44	0,99	
SEM	0,1908					
t (alfa1= 0,05)	1,8331					
90% konfidensintervall for gjennomsnittet:	54,1	54,8	Godkjent!			
Akseptområdet for gjennomsnittet:	48,6	59,4				

Vedlegg 5: Rådata og beregninger for ekvivalenstesting

- Rådata og beregnede verdier for ekvivalenstesting mellom Sysmex CS-5100 Instrument 1 og Instrument 2 med plasmapool på ≈20 sekunder.

Vurderer differansen mellom gjennomsnittene for 2 analysemetoder					
<i>Prinsipp</i>					
Et prøvemateriale analyseres mange ganger med hver metode. Gjennomsnittsnivået for den alternative metoden er tilstrekkelig likt gjennomsnittsnivået for hovedmetoden hvis 90% konfidensintervallet til differansen mellom de to gjennomsnittene i sin helhet ligger i akseptområdet, som er hovedmetodens gjennomsnitt +/- tillatt systematisk avvik (tillatt bias)					
Analyse	APTT ca.20 pool				
Tillatt bias	3	%			
Resultater fra de to metodene (sek)					
	Sysmex CS-5100 instrument 1		Sysmex CS-5100 instrument 2		
	23,0		23,1		
	22,9		23,2		
	22,9		23,1		
	23,0		23,2		
	22,8		23,0		
	23,1		23,1		
	23,0		23,2		
	22,9		23,1		
	22,8		23,2		
	22,9		23,1		
	23,0		23,2		
	22,9		23,1		
	22,9		23,2		
	22,9		23,2		
	23,0		23,4		
	22,9		23,1		
	23,2		23,3		
	23,0		23,4		
	23,1		23,2		
	23,0		23,3		
Antall resultater	20		20		
Gjennomsnitt (sek)	23,0		23,2		
SD	0,10		0,10	90% konfidensintervall for SD til den alternative metode	0,08 0,14
CV (%)	0,43		0,45	90% konfidensintervall for CV til den alternative metode	0,36 0,61 %
Varians	0,0099		0,0108		
Samlet varians			0,0104		
Differansen mellom gjennomsnittene			0,22		
Standardfeil for differansen mellom gjennomsnittene			0,03		
Anvendt t, med	38 frihetsgrader		1,69		
90% konfidensintervall for differansen mellom gjennomsnittene			0,17	0,28	Godkjent!
Akseptområdet for differansen mellom gjennomsnittene			-0,69	0,69	

- Rådata og beregnede verdier for ekvivalenstesting mellom Sysmex CS-5100 Instrument 1 og Instrument 2 med plasmapool på ≈40 sekunder.

Vurdere differansen mellom gjennomsnittene for 2 analysemetoder					
<i>Prinsipp</i>					
Et prøvemateriale analyseres mange ganger med hver metode. Gjennomsnittsnivået for den alternative metoden er tilstrekkelig likt gjennomsnittsnivået for hovedmetoden hvis 90% konfidensintervallet til differansen mellom de to gjennomsnittene i sin helhet ligger i akseptområdet, som er hovedmetodens gjennomsnitt +/- tillatt systematisk avvik (tillatt bias)					
Analyse		APTT ca. 40 sek			
Tillatt bias		3		%	
Resultater fra de to metodene (sek)					
Sysmex CS-5100 instrument 1		Sysmex CS-5100 instrument 2			
41,3		41,3			
41,2		41,3			
41,2		41,2			
41,3		41,3			
41,2		41,2			
41,3		41,2			
41,2		41,2			
41,4		41,2			
41,4		41,3			
41,4		41,3			
41,3		41,4			
41,2		41,3			
41,6		41,3			
41,3		41,2			
41,2		41,2			
41,1		41,3			
41,2		41,4			
41,2		41,3			
41,2		41,4			
41,2		41,2			
Antall resultater	20	20			
Gjennomsnitt (sek)	41,3	41,3			
SD	0,11	0,07	90% konfidensintervall for SD til den alternative metoden:	0,06	0,10
CV (%)	0,27	0,17	90% konfidensintervall for CV til den alternative metoden:	0,14	0,24 %
Varians	0,013	0,005			
Samlet varians				0,0089	
Differansen mellom gjennomsnittene				0,0050	
Standardfeil for differansen mellom gjennomsnittene				0,0299	
Anvendt t, med	38	frihetsgrader		1,6860	
90% konfidensintervall for differansen mellom gjennomsnittene				-0,05	0,06 Godkjent!
Akseptområdet for differansen mellom gjennomsnittene				-1,24	1,24

- Rådata og beregnede verdier for ekvivalenstesting mellom Sysmex CS-5100 Instrument 1 og Instrument 2 med plasmapool på ≈70 sekunder.

Vurdere differansen mellom gjennomsnittene for 2 analysemetoder					
Prinsipp					
Et prøvemateriale analyseres mange ganger med hver metode. Gjennomsnittsnivået for den alternative metoden er tilstrekkelig likt gjennomsnittsnivået for hovedmetoden hvis 90% konfidensintervallet til differansen mellom de to gjennomsnittene i sin helhet ligger i akseptområdet, som er hovedmetodens gjennomsnitt +/- tillatt systematisk avvik (tillatt bias)					
	Analyse	APTT			
	Tillatt bias	3	%		
Resultater fra de to metodene					
	Hoved	Alternativ			
	70,5	71,0			
	72,6	70,5			
	71,4	70,8			
	71,3	71,9			
	71,6	71,6			
	71,3	70,9			
	71,4	70,8			
	71,3	71,1			
	70,5	71,1			
	71,3	71,5			
	71,2	70,7			
	71,1	70,4			
	71,3	70,5			
	71,8	70,9			
	71,2	70,1			
	71,0	70,7			
	71,3	70,7			
	71,0	70,7			
	71,3	70,6			
	72,1	71,1			
Antall resultater	20	20			
Gjennomsnitt	71,3	70,9			
SD	0,47	0,43	90% konfidensintervall for SD til den alternative metoden:	0,34	0,58
CV (%)	0,66	0,60	90% konfidensintervall for CV til den alternative metoden:	0,48	0,82 %
Varians	0,22	0,18			
Samlet varians				0,20	
Differansen mellom gjennomsnittene				-0,44	
Standardfeil for differansen mellom gjennomsnittene				0,14	
Anvendt t, med	38	frihetsgrader		1,69	
90% konfidensintervall for differansen mellom gjennomsnittene				-0,68	-0,21 Godkjent!
Akseptområdet for differansen mellom gjennomsnittene				-2,14	2,14

-

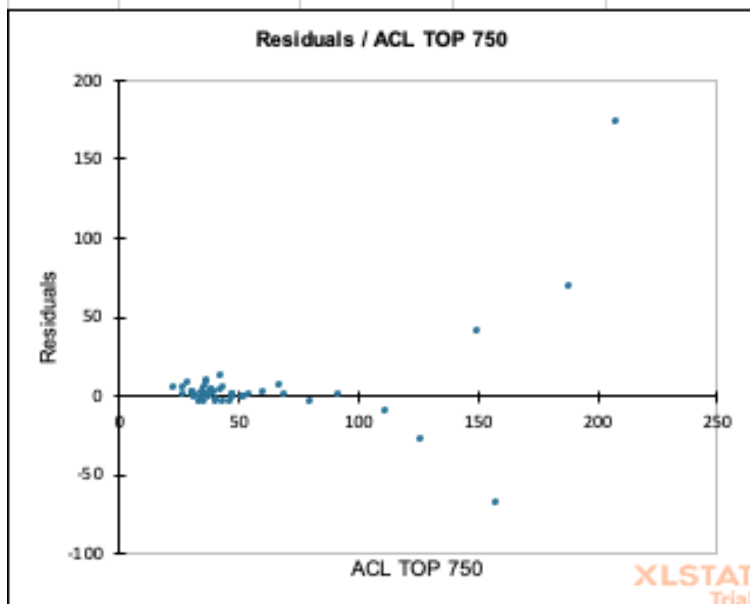
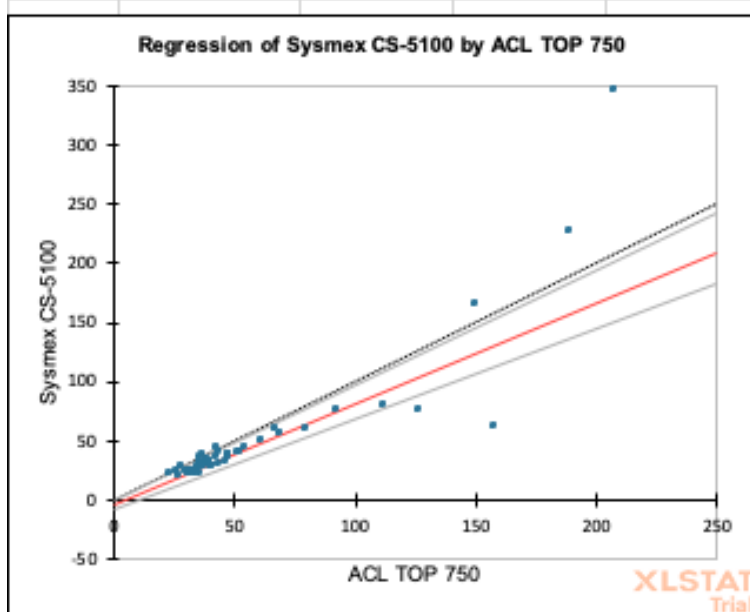
Vedlegg 6: Rådata og beregninger for metodesammenligning

- Rådata fra metodesammenligning mellom Sysmex CS-5100 og ACL Top 750

Prøvenummer	ACL TOP 750 (sek)	Sysmex CS-5100 (sek)
1	41,0	27,5
2	28,7	28,5
3	32,0	22,8
4	36,6	35,4
5	34,1	21,1
6	37,1	37,6
7	38,9	32,6
8	34,9	27,3
9	30,7	24,2
10	34,6	24,6
11	43,8	29,2
12	32,2	24,1
13	61,0	49,7
14	31,0	22,4
15	27,2	19,7
16	37,6	26,9
17	30,9	24,8
18	26,8	24,2
19	41,1	28,3
20	32,0	23,0
21	36,3	26,9
22	23,6	21,2
23	36,0	22,1
24	37,5	28,3
25	52,7	39,4
26	48,3	36,4
27	44,2	38,8
28	80,1	60,3
29	47,6	35,7
30	40,3	32,4
31	46,4	31,4
32	47,9	37,0
33	35,8	31,0
34	43,0	44,4
35	38,7	33,0
36	189,0	225,7
37	150,5	164,2
38	92,2	74,5
39	67,7	60,4
40	126,6	76,0
41	39,7	31,6
42	54,9	43,8
43	69,6	55,7
44	208,0	346,3
45	111,7	80,4
46	47,6	37,5
47	42,9	35,7
48	51,9	38,9
49	157,8	61,5

- Passing-Bablok regresjonsanalyse med alle måleverdier.

Summary statistics:							
Variable	Observations	Obs. with missing	Obs. without	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
Sysmex CS-5100	49	0	49	19,700	346,300	49,069	56,033
ACL TOP 750	49	0	49	23,600	208,000	56,749	41,842
Model coefficients:							
	Value	Lower bound 90%	Upper bound 90%				
Intercept	-3,404	-7,977	0,687				
Slope coefficient	0,849	0,763	0,967				
Predictions and residuals:							
	ACL TOP 750	Sysmex CS-5100	Difference	Pred(Sysmex CS-5100)	Residuals	Perpendicular residuals	
Obs1	41,000	27,500	-13,500	31,422	-3,922	-2,989	
Obs2	28,700	28,500	-0,200	20,974	7,526	5,736	
Obs3	32,000	22,800	-9,200	23,777	-0,977	-0,745	
Obs4	36,600	35,400	-1,200	27,684	7,716	5,880	
Obs5	34,100	21,100	-13,000	25,561	-4,461	-3,400	
Obs6	37,100	37,600	0,500	28,109	9,491	7,234	
Obs7	38,900	32,600	-6,300	29,638	2,962	2,257	
Obs8	34,900	27,300	-7,600	26,240	1,060	0,808	
Obs9	30,700	24,200	-6,500	22,673	1,527	1,164	
Obs10	34,600	24,600	-10,000	25,986	-1,386	-1,056	
Obs11	43,800	29,200	-14,600	33,800	-4,600	-3,506	
Obs12	32,200	24,100	-8,100	23,947	0,153	0,117	
Obs13	61,000	49,700	-11,300	48,410	1,290	0,983	
Obs14	31,000	22,400	-8,600	22,928	-0,528	-0,402	
Obs15	27,200	19,700	-7,500	19,700	0,000	0,000	
Obs16	37,600	26,900	-10,700	28,534	-1,634	-1,245	
Obs17	30,900	24,800	-6,100	22,843	1,957	1,492	
Obs18	26,800	24,200	-2,600	19,360	4,840	3,689	
Obs19	41,100	28,300	-12,800	31,507	-3,207	-2,444	
Obs20	32,000	23,000	-9,000	23,777	-0,777	-0,592	
Obs21	36,300	26,900	-9,400	27,430	-0,530	-0,404	
Obs22	23,600	21,200	-2,400	16,642	4,558	3,474	
Obs23	36,000	22,100	-13,900	27,175	-5,075	-3,868	
Obs24	37,500	28,300	-9,200	28,449	-0,149	-0,114	
Obs25	52,700	39,400	-13,300	41,360	-1,960	-1,494	
Obs26	48,300	36,400	-11,900	37,623	-1,223	-0,932	
Obs27	44,200	38,800	-5,400	34,140	4,660	3,552	
Obs28	80,100	60,300	-19,800	64,634	-4,334	-3,303	
Obs29	47,600	35,700	-11,900	37,028	-1,328	-1,012	
Obs30	40,300	32,400	-7,900	30,827	1,573	1,199	
Obs31	46,400	31,400	-15,000	36,009	-4,609	-3,513	
Obs32	47,900	37,000	-10,900	37,283	-0,283	-0,216	
Obs33	35,800	31,000	-4,800	27,005	3,995	3,045	
Obs34	43,000	44,400	1,400	33,121	11,279	8,597	
Obs35	38,700	33,000	-5,700	29,468	3,532	2,692	
Obs36	189,000	225,700	36,700	157,135	68,565	52,258	
Obs37	150,500	164,200	13,700	124,432	39,768	30,309	
Obs38	92,200	74,500	-17,700	74,912	-0,412	-0,314	
Obs39	67,700	60,400	-7,300	54,101	6,299	4,801	
Obs40	126,600	76,000	-50,600	104,131	-28,131	-21,441	
Obs41	39,700	31,600	-8,100	30,318	1,282	0,977	
Obs42	54,900	43,800	-11,100	43,229	0,571	0,435	
Obs43	69,600	55,700	-13,900	55,715	-0,015	-0,011	
Obs44	208,000	346,300	138,300	173,273	173,027	131,874	
Obs45	111,700	80,400	-31,300	91,475	-11,075	-8,441	
Obs46	47,600	37,500	-10,100	37,028	0,472	0,360	
Obs47	42,900	35,700	-7,200	33,036	2,664	2,031	
Obs48	51,900	38,900	-13,000	40,680	-1,780	-1,357	
Obs49	157,800	61,500	-96,300	130,633	-69,133	-52,691	



Test of linearity / (Two-tailed test):

Max(Cu	3,000
Max(Cu	8,479
p-value (0,992
alpha	0,1

Test interpretation:

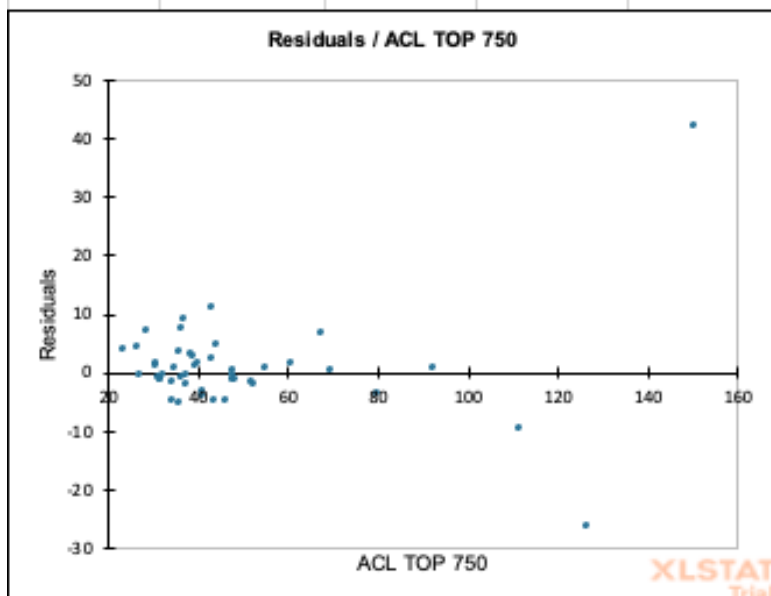
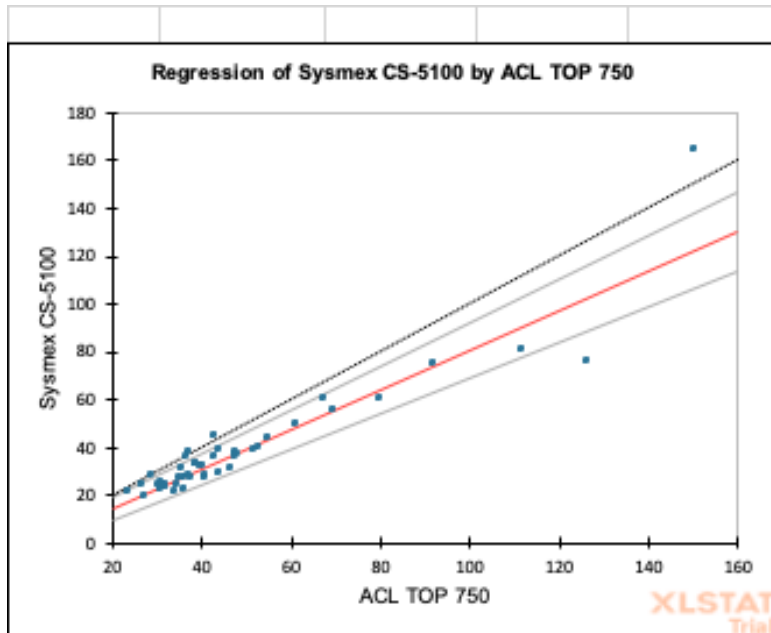
H0: The relationship between the two variables is linear

Ha: The relationship between the two variables is not linear

As the computed p-value is greater than the significance level $\alpha=0,1$, one cannot reject the null hypothesis H0.

- Passing-Bablok regresjonsanalyse med ekskluderte verdier.

Summary statistics:							
Variable	Observations	Obs. with missing	Obs. without	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
Sysmex CS-5	46	0	46	19,700	164,200	38,498	23,975
ACL TOP 750	46	0	46	23,600	150,500	48,389	25,924
Model coefficients:							
	Value	Lower bound 90%	Upper bound 90%				
Intercept	-2,181	-5,849	1,100				
Slope coeffic	0,827	0,750	0,911				
Predictions and residuals:							
	ACL TOP 750	Sysmex CS-5100	Difference	Pred(Sysmex CS-5100)	Residuals	Perpendicular residuals	
Obs1	41,000	27,500	-13,500	31,709	-4,209	-3,244	
Obs2	28,700	28,500	-0,200	21,542	6,958	5,363	
Obs3	32,000	22,800	-9,200	24,270	-1,470	-1,133	
Obs4	36,600	35,400	-1,200	28,072	7,328	5,648	
Obs5	34,100	21,100	-13,000	26,006	-4,906	-3,781	
Obs6	37,100	37,600	0,500	28,486	9,114	7,025	
Obs7	38,900	32,600	-6,300	29,973	2,627	2,025	
Obs8	34,900	27,300	-7,600	26,667	0,633	0,488	
Obs9	30,700	24,200	-6,500	23,195	1,005	0,774	
Obs10	34,600	24,600	-10,000	26,419	-1,819	-1,402	
Obs11	43,800	29,200	-14,600	34,024	-4,824	-3,718	
Obs12	32,200	24,100	-8,100	24,435	-0,335	-0,258	
Obs13	61,000	49,700	-11,300	48,241	1,459	1,125	
Obs14	31,000	22,400	-8,600	23,443	-1,043	-0,804	
Obs15	27,200	19,700	-7,500	20,302	-0,602	-0,464	
Obs16	37,600	26,900	-10,700	28,899	-1,999	-1,541	
Obs17	30,900	24,800	-6,100	23,361	1,439	1,109	
Obs18	26,800	24,200	-2,600	19,972	4,228	3,259	
Obs19	41,100	28,300	-12,800	31,792	-3,492	-2,691	
Obs20	32,000	23,000	-9,000	24,270	-1,270	-0,979	
Obs21	36,300	26,900	-9,400	27,824	-0,924	-0,712	
Obs22	23,600	21,200	-2,400	17,327	3,873	2,986	
Obs23	36,000	22,100	-13,900	27,576	-5,476	-4,221	
Obs24	37,500	28,300	-9,200	28,816	-0,516	-0,398	
Obs25	52,700	39,400	-13,300	41,380	-1,980	-1,526	
Obs26	48,300	36,400	-11,900	37,743	-1,343	-1,035	
Obs27	44,200	38,800	-5,400	34,354	4,446	3,427	
Obs28	80,100	60,300	-19,800	64,029	-3,729	-2,874	
Obs29	47,600	35,700	-11,900	37,165	-1,465	-1,129	
Obs30	40,300	32,400	-7,900	31,131	1,269	0,978	
Obs31	46,400	31,400	-15,000	36,173	-4,773	-3,679	
Obs32	47,900	37,000	-10,900	37,413	-0,413	-0,318	
Obs33	35,800	31,000	-4,800	27,411	3,589	2,766	
Obs34	43,000	44,400	1,400	33,362	11,038	8,507	
Obs35	38,700	33,000	-5,700	29,808	3,192	2,460	
Obs36	150,500	164,200	13,700	122,221	41,979	32,356	
Obs37	92,200	74,500	-17,700	74,031	0,469	0,362	
Obs38	67,700	60,400	-7,300	53,779	6,621	5,103	
Obs39	126,600	76,000	-50,600	102,465	-26,465	-20,399	
Obs40	39,700	31,600	-8,100	30,635	0,965	0,744	
Obs41	54,900	43,800	-11,100	43,199	0,601	0,463	
Obs42	69,600	55,700	-13,900	55,350	0,350	0,270	
Obs43	111,700	80,400	-31,300	90,149	-9,749	-7,514	
Obs44	47,600	37,500	-10,100	37,165	0,335	0,258	
Obs45	42,900	35,700	-7,200	33,280	2,420	1,865	
Obs46	51,900	38,900	-13,000	40,719	-1,819	-1,402	



Test of linearity / (Two-tailed test):

Max(Cusum	6,000
Max(Cusum	8,301
p-value (Two	0,414
alpha	0,1

Test interpretation:

H0: The relationship between the two variables is linear

Ha: The relationship between the two variables is not linear

As the computed p-value is greater than the significance level $\alpha=0,1$, one cannot reject the null hypothesis H0.

- Bland-Altman differanseplott med alle verdier.

Summary statistics:							
Variable	Observations	with missing	without missing	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
Sysmex CS-5100	49	0	49	19,700	346,300	49,069	56,033
ACL TOP 750	49	0	49	23,600	208,000	56,749	41,842

t-test for two paired samples / Two-tailed test:

90% confidence interval on the difference between the means:
] 1,210; 14,149 [

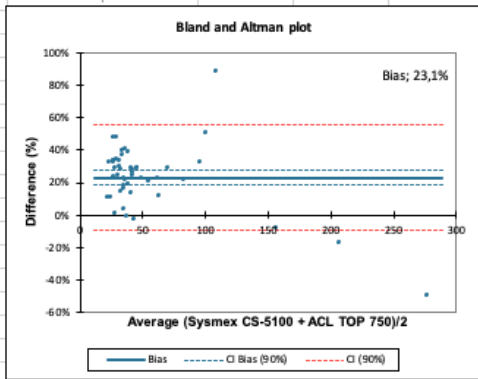
Difference	7,680
t (Observed value)	1,991
t (Critical value)	1,677
DF	48
p-value (Two-tailed)	0,052
alpha	0,1

Test interpretation:
 H0: The difference between the means is equal to 0.
 Ha: The difference between the means is different from 0.
 As the computed p-value is lower than the significance level alpha=0,1, one should reject the null hypothesis H0, and accept the alternative hypothesis Ha.

Bland-Altman analysis:

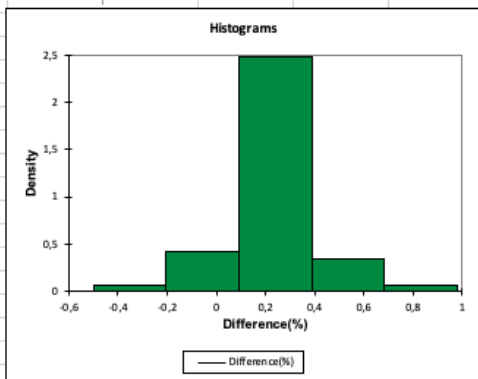
Bias	23,09 %
Standard error	19,87 %
CI Bias (90%)] 18,33%; 27,85% [
CI (Differences (%)):] -9,59% ; 55,77% [

Table of averages and differences (%):									
Average (Sysmex CS-5100 + ACL)	Difference (%) <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td>								
34,250	39,42 %								
28,600	0,70 %								
27,400	33,58 %								
36,000	3,33 %								
27,600	47,10 %								
37,350	-1,34 %								
35,750	17,62 %								
31,100	24,44 %								
27,450	23,68 %								
29,600	33,78 %								
36,500	40,00 %								
28,150	28,77 %								
55,350	20,42 %								
26,700	32,21 %								
23,450	31,98 %								
32,250	33,18 %								
27,850	21,90 %								
25,500	10,20 %								
34,700	36,89 %								
27,500	32,73 %								
31,600	29,75 %								
22,400	10,71 %								
29,050	47,85 %								
32,900	27,96 %								
46,050	28,88 %								
42,350	28,10 %								
41,500	13,01 %								
70,200	28,21 %								
41,650	28,57 %								
36,350	21,73 %								
38,900	38,56 %								
42,450	25,68 %								
33,400	14,37 %								
43,700	-3,20 %								
35,850	15,90 %								
207,350	-17,70 %								
157,350	-8,71 %								
83,350	21,24 %								
64,050	11,40 %								
101,300	49,95 %								
35,650	22,72 %								
49,350	22,49 %								
62,650	22,19 %								
277,150	-49,90 %								
96,050	32,59 %								
42,550	23,74 %								
39,300	18,32 %								
45,400	28,63 %								
109,650	87,82 %								



Pearson correlation coefficient (Average (Sysmex CS-5100 + ACL TOP 750)/2 x Difference (%))

Correlation -0,49
 CI (90%)
] -0,652 ; -0,286 [



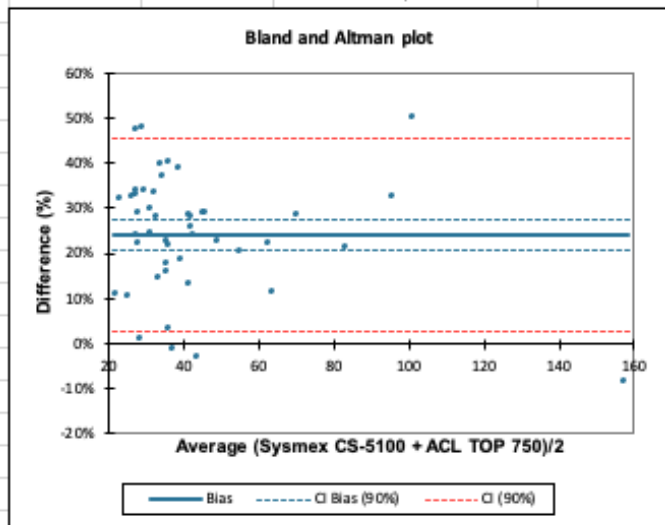
- **Bland-Altman differanseplott med ekskluderte verdier.**

Summary statistics:							
Variable	Observations	with missing	without missir	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
Sysmex CS-5	46	0	46	19,700	164,200	38,498	23,975
ACL TOP 750	46	0	46	23,600	150,500	48,389	25,924
t-test for two paired samples / Two-tailed test:							
90% confidence interval on the difference between the means:							
] 7,666; 12,116 [
Difference	9,891						
t (Observed)	7,466						
t (Critical val)	1,679						
DF	45						
p-value (Two	< 0,0001						
alpha	0,1						
Test interpretation:							
H0: The difference between the means is equal to 0.							
Ha: The difference between the means is different from 0.							
As the computed p-value is lower than the significance level alpha=0,1, one should reject the null hypothesis H0, and accept the alternative hypothesis Ha.							
Bland-Altman analysis:							
Bias	24,16 %						
Standard err	13,09 %						
CI Bias (90%] 20,92%; 27,40% [
Confidence interval (Differences (%)):							
] 2,62%; 45,69% [

Table of averages and differences (%):

Average (Sysmex CS-5100 + .Difference (%)

34,250	39,42 %
28,600	0,70 %
27,400	33,58 %
36,000	3,33 %
27,600	47,10 %
37,350	-1,34 %
35,750	17,62 %
31,100	24,44 %
27,450	23,68 %
29,600	33,78 %
36,500	40,00 %
28,150	28,77 %
55,350	20,42 %
26,700	32,21 %
23,450	31,98 %
32,250	33,18 %
27,850	21,90 %
25,500	10,20 %
34,700	36,89 %
27,500	32,73 %
31,600	29,75 %
22,400	10,71 %
29,050	47,85 %
32,900	27,96 %
46,050	28,88 %
42,350	28,10 %
41,500	13,01 %
70,200	28,21 %
41,650	28,57 %
36,350	21,73 %
38,900	38,56 %
42,450	25,68 %
33,400	14,37 %
43,700	-3,20 %
35,850	15,90 %
157,350	-8,71 %
83,350	21,24 %
64,050	11,40 %
101,300	49,95 %
35,650	22,72 %
49,350	22,49 %
62,650	22,19 %
96,050	32,59 %
42,550	23,74 %
39,300	18,32 %
45,400	28,63 %



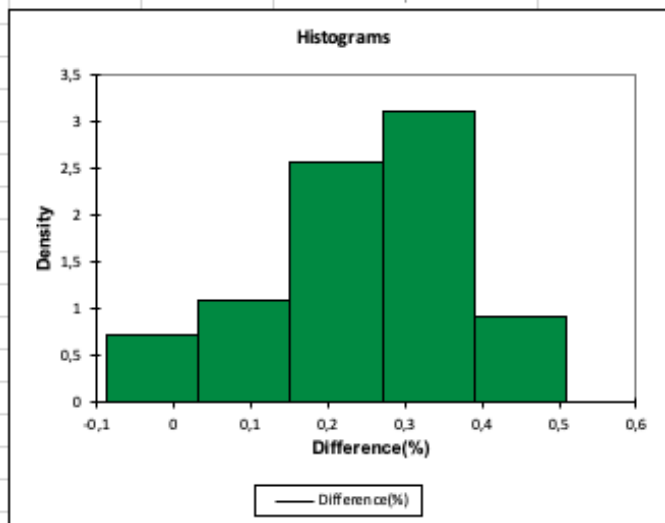
Pearson correlation coefficient

(Average (Sysmex CS-5100 + ACL TOP 750)/2 x Difference (%)):

Correlation -0,192

CI (90%)

] -0,418 ; 0,057 [



Vedlegg 7: Rådata og beregninger for etablering av referanseområde

- Rådata fra testing av 202 referanseindivider for etablering av referanseområde for APTT på Sysmex CS-5100

Prøvenummer	Kjønn	Alder	APTT(sek)	Merknad	Prøvenummer	Kjønn	Alder	APTT(sek)	Merknad
1	M	57	26,4		51	M	23	24,1	
2	M	35	26,5		52	M	50	24,6	
3	K	54	24,6		53	K	20	23,0	P
4	M	38	26,6		54	M	64	23,9	
5	K	36	24,2		55	K	44	25,7	Hommonspiral
6	M	56	22,8		56	K	39	24,3	
7	M	34	24,3		57	M	22	22,1	
8	K	28	24,0	P	58	K	23	23,5	P
9	M	31	25,9		59	K	24	23,9	P
10	M	29	27,0		60	K	23	23,1	P
11	K	56	23,3		61	M	51	22,1	
12	K	30	24,2	P	62	M	67	23,9	
13	K	33	25,8		63	K	61	25,6	P
14	K	23	26,1	P	64	K	25	25,3	P
15	M	32	28,0		65	M	58	21,8	
16	K	42	26,3	P	66	M	22	27,8	
17	K	67	26,0		67	M	64	23,7	
18	M	46	27,2		68	K	41	21,0	P
19	M	20	23,8		69	K	30	22,2	P
20	K	20	26,7	P	70	K	37	26,9	Hommonspiral
21	M	40	25,9		71	K	21	22,1	
22	K	28	24,7	P	72	M	36	24,5	
23	K	37	25,2	P	73	M	67	23,8	
24	M	31	26,9		74	M	24	26,5	
25	K	33	26,5	P	75	M	35	23,9	
26	M	51	24,5		76	K	37	25,8	
27	K	27	23,3	P	77	M	53	25,3	
28	K	28	23,2	P	78	K	24	24,1	P
29	K	22	26,0	P	79	K	22	26,8	P(pstav)
30	M	20	24,7		80	K	25	23,6	
31	M	30	22,9		81	K	27	26,5	P(hommonspiral)
32	K	53	25,4	P	82	M	38	24,0	
33	K	23	23,3	P	83	K	24	22,2	P
34	K	25	24,7	P	84	M	30	28,4	
35	M	48	24,5		85	M	28	25,3	
36	K	47	25,6		86	K	37	24,7	P(hommonspiral)
37	K	24	21,6	Spiral	87	K	22	25,5	
38	K	28	23,5		88	M	40	22,3	
39	M	37	22,6		89	K	52	22,6	P
40	M	60	25,3		90	K	48	24,4	P
41	K	23	27,1		91	M	26	22,9	
42	K	36	25,8		92	K	58	23,6	
43	K	37	20,3	P-sprøyte	93	K	23	23,6	
44	K	58	22,2		94	M	66	23,4	
45	M	47	27,8		95	K	49	24,8	
46	M	56	23,9		96	M	56	22,8	
47	M	40	23,4		97	M	66	25,4	
48	K	56	24,8	Østrogenplaster	98	k	27	22,0	P
49	K	43	22,2	P	99	k	28	28,3	P
50	M	25	23,4		100	K	22	23,9	P

Prøvenummer	Kjønn	Alder	APTT(sek)	Merknad	Prøvenummer	Kjønn	Alder	APTT(sek)	Merknad
101	M	31	25,4		151	K	31	28,3	
102	K	23	25,0		152	K	34	21,2	
103	M	48	25,3		153	K	30	23,8	P
104	M	34	26,6		154	M	50	23,5	
105	K	48	25,0		155	M	60	24,3	
106	K	21	24,6		156	M	56	25,7	
107	K	54	23,0	P	157	M	46	25,9	
108	M	23	27,3		158	M	26	27,1	
109	M	27	25,8		159	M	21	24,7	
110	K	65	21,0	P	160	M	52	22,7	
111	M	28	29,9		161	M	42	21,6	
112	M	43	26,2		162	M	42	25,3	
113	M	46	24,8		163	M	21	26,4	
114	K	26	23,9	P	164	M	49	24,0	
115	K	56	25,2		165	K	26	26,4	
116	K	23	25,3	P	166	K	30	25,3	P
117	M	60	26,4		167	K	33	27,8	
118	K	52	28,3	P	168	K	56	24,2	
119	K	44	27,4		169	K	52	25,2	
120	K	23	28,4	P	170	M	34	23,9	
121	M	25	26,0		171	K	26	26,4	
122	K	34	21,7	P	172	M	45	24,2	
123	K	58	26,7		173	M	51	25,1	
124	K	61	26,5	P	174	M	25	23,5	
125	K	49	21,0		175	M	31	29,7	
126	K	27	23,6		176	M	26	22,0	
127	M	46	23,1		177	K	29	23,7	
128	M	25	27,1		178	K	25	21,1	P
129	K	27	22,7	P	179	K	57	24,5	
130	M	26	23,5		180	M	62	22,3	
131	K	50	22,9	P	181	K	48	24,9	
132	K	22	24,6		182	K	52	27,5	P vagifem kap
133	K	66	22,8		183	K	68	22,6	
134	K	63	24,2	P	184	M	56	24,6	
135	K	26	24,5	P	185	K	22	20,3	P
136	K	30	23,1	P	186	M	23	24,6	
137	K	27	26,9		187	M	68	22,2	
138	K	27	23,4		188	M	25	25,1	
139	M	46	23,9		189	M	41	26,5	
140	M	20	25,1		190	M	24	27,9	
141	M	51	25,7		191	M	24	25,7	
142	K	31	25,9	P(minipille)	192	M	49	23,8	
143	K	22	25,1		193	M	23	27,0	
144	M	66	25,4		194	M	33	23,8	
145	M	66	24,3		195	M	48	25,3	
146	K	23	24,4	P	196	M	36	27,9	
147	K	32	25,5		197	M	27	25,8	
148	M	46	26,1		198	M	51	24,3	
149	K	44	26,8		199	M	50	23,4	
150	M	51	23,8		200	M	51	26,0	
					201	M	41	20,8	
					202	M	33	24,2	

- Rangerte APTT-verdier fra testing av 202 referanseindivider for etablering av referanseområde for APTT på Sysmex CS-5100

Rank	APTT (Sek)	Rank	APTT (Sek)	Rank	APTT (Sek)	Rank	APTT (Sek)
1	20,3	52	23,5	103	24,6	154	26,0
2	20,3	53	23,5	104	24,6	155	26,0
3	20,8	54	23,5	105	24,7	156	26,0
4	21,0	55	23,6	106	24,7	157	26,1
5	21,0	56	23,6	107	24,7	158	26,1
6	21,0	57	23,6	108	24,7	159	26,2
7	21,1	58	23,6	109	24,7	160	26,3
8	21,2	59	23,7	110	24,8	161	26,4
9	21,6	60	23,7	111	24,8	162	26,4
10	21,6	61	23,8	112	24,8	163	26,4
11	21,7	62	23,8	113	24,9	164	26,4
12	21,8	63	23,8	114	25,0	165	26,4
13	22,0	64	23,8	115	25,0	166	26,5
14	22,0	65	23,8	116	25,1	167	26,5
15	22,1	66	23,8	117	25,1	168	26,5
16	22,1	67	23,9	118	25,1	169	26,5
17	22,1	68	23,9	119	25,1	170	26,5
18	22,2	69	23,9	120	25,2	171	26,5
19	22,2	70	23,9	121	25,2	172	26,6
20	22,2	71	23,9	122	25,2	173	26,6
21	22,2	72	23,9	123	25,3	174	26,7
22	22,2	73	23,9	124	25,3	175	26,7
23	22,3	74	23,9	125	25,3	176	26,8
24	22,3	75	23,9	126	25,3	177	26,8
25	22,6	76	24,0	127	25,3	178	26,9
26	22,6	77	24,0	128	25,3	179	26,9
27	22,6	78	24,0	129	25,3	180	26,9
28	22,7	79	24,1	130	25,3	181	27,0
29	22,7	80	24,1	131	25,3	182	27,0
30	22,8	81	24,2	132	25,4	183	27,1
31	22,8	82	24,2	133	25,4	184	27,1
32	22,8	83	24,2	134	25,4	185	27,1
33	22,9	84	24,2	135	25,4	186	27,2
34	22,9	85	24,2	136	25,5	187	27,3
35	22,9	86	24,2	137	25,5	188	27,4
36	23,0	87	24,3	138	25,6	189	27,5
37	23,0	88	24,3	139	25,6	190	27,8
38	23,1	89	24,3	140	25,7	191	27,8
39	23,1	90	24,3	141	25,7	192	27,8
40	23,1	91	24,3	142	25,7	193	27,9
41	23,2	92	24,4	143	25,7	194	27,9
42	23,3	93	24,4	144	25,8	195	28,0
43	23,3	94	24,5	145	25,8	196	28,3
44	23,3	95	24,5	146	25,8	197	28,3
45	23,4	96	24,5	147	25,8	198	28,3
46	23,4	97	24,5	148	25,8	199	28,4
47	23,4	98	24,5	149	25,9	200	28,4
48	23,4	99	24,6	150	25,9	201	29,7
49	23,4	100	24,6	151	25,9	202	29,9
50	23,5	101	24,6	152	25,9		
51	23,5	102	24,6	153	26,0		

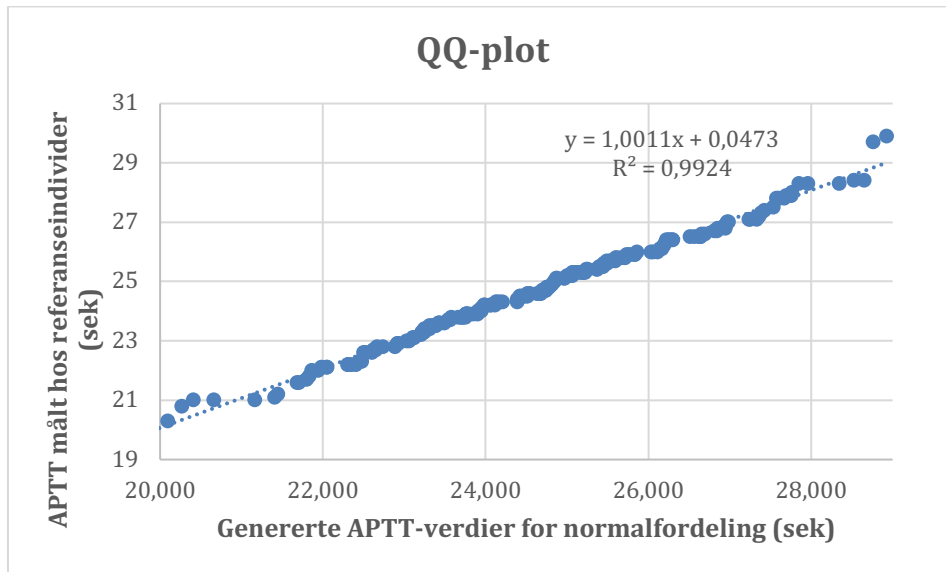
- Rangerte APTT-verdier fra testing av 202 referanseindivider for etablering av referanseområde for APTT på Sysmex CS-5100 sortert etter kjønn.

Kvinner				Menn			
Rank	APTT	Rank	APTT	Rank	APTT	Rank	APTT
1	20,3	52	24,6	1	20,8	51	24,7
2	20,3	53	24,6	2	21,6	52	24,7
3	21,0	54	24,6	3	21,8	53	24,8
4	21,0	55	24,7	4	22,0	54	25,1
5	21,0	56	24,7	5	22,1	55	25,1
6	21,1	57	24,7	6	22,1	56	25,1
7	21,2	58	24,8	7	22,2	57	25,3
8	21,6	59	24,8	8	22,3	58	25,3
9	21,7	60	24,9	9	22,3	59	25,3
10	22,0	61	25,0	10	22,6	60	25,3
11	22,1	62	25,0	11	22,7	61	25,3
12	22,2	63	25,1	12	22,8	62	25,3
13	22,2	64	25,2	13	22,8	63	25,4
14	22,2	65	25,2	14	22,9	64	25,4
15	22,2	66	25,2	15	22,9	65	25,4
16	22,6	67	25,3	16	23,1	66	25,7
17	22,6	68	25,3	17	23,4	67	25,7
18	22,7	69	25,3	18	23,4	68	25,7
19	22,8	70	25,4	19	23,4	69	25,8
20	22,9	71	25,5	20	23,4	70	25,8
21	23,0	72	25,5	21	23,5	71	25,9
22	23,0	73	25,6	22	23,5	72	25,9
23	23,1	74	25,6	23	23,5	73	25,9
24	23,1	75	25,7	24	23,7	74	26,0
25	23,2	76	25,8	25	23,8	75	26,0
26	23,3	77	25,8	26	23,8	76	26,1
27	23,3	78	25,8	27	23,8	77	26,2
28	23,3	79	25,9	28	23,8	78	26,4
29	23,4	80	26,0	29	23,8	79	26,4
30	23,5	81	26,0	30	23,9	80	26,4
31	23,5	82	26,1	31	23,9	81	26,5
32	23,6	83	26,3	32	23,9	82	26,5
33	23,6	84	26,4	33	23,9	83	26,5
34	23,6	85	26,4	34	23,9	84	26,6
35	23,6	86	26,5	35	23,9	85	26,6
36	23,7	87	26,5	36	24,0	86	26,9
37	23,8	88	26,5	37	24,0	87	27,0
38	23,9	89	26,7	38	24,1	88	27,0
39	23,9	90	26,7	39	24,2	89	27,1
40	23,9	91	26,8	40	24,2	90	27,1
41	24,0	92	26,8	41	24,3	91	27,2
42	24,1	93	26,9	42	24,3	92	27,3
43	24,2	94	26,9	43	24,3	93	27,8
44	24,2	95	27,1	44	24,3	94	27,8
45	24,2	96	27,4	45	24,5	95	27,9
46	24,2	97	27,5	46	24,5	96	27,9
47	24,3	98	27,8	47	24,5	97	28,0
48	24,4	99	28,3	48	24,6	98	28,4
49	24,4	100	28,3	49	24,6	99	29,7
50	24,5	101	28,3	50	24,6	100	29,9
51	24,5	102	28,4				

- Målte APTT-verdier for 202 referanseindivider og genererte verdier for normalfordeling med middelværdi på 24,69 sekunder og standardavvik på 1,84.

APTT verdier for 202 referanseindivider				Genererte APTT-verdier for normalfordeling			
20,3	23,5	24,6	25,9	19,8	23,3	24,5	25,8
20,3	23,5	24,6	25,9	20,1	23,4	24,6	25,8
20,8	23,5	24,6	26,0	20,3	23,4	24,7	25,9
21,0	23,5	24,6	26,0	20,4	23,4	24,7	26,0
21,0	23,6	24,7	26,0	20,7	23,4	24,7	26,1
21,0	23,6	24,7	26,0	21,2	23,4	24,7	26,1
21,1	23,6	24,7	26,1	21,4	23,4	24,7	26,1
21,2	23,6	24,7	26,1	21,4	23,5	24,7	26,2
21,6	23,7	24,7	26,2	21,7	23,5	24,7	26,2
21,6	23,7	24,8	26,3	21,7	23,6	24,7	26,2
21,7	23,8	24,8	26,4	21,8	23,6	24,8	26,2
21,8	23,8	24,8	26,4	21,8	23,7	24,8	26,2
22,0	23,8	24,9	26,4	21,9	23,7	24,8	26,3
22,0	23,8	25,0	26,4	21,9	23,7	24,8	26,3
22,1	23,8	25,0	26,4	22,0	23,7	24,8	26,3
22,1	23,8	25,1	26,5	22,0	23,8	24,9	26,5
22,1	23,9	25,1	26,5	22,0	23,8	24,9	26,6
22,2	23,9	25,1	26,5	22,3	23,8	25,0	26,6
22,2	23,9	25,1	26,5	22,3	23,8	25,0	26,6
22,2	23,9	25,2	26,5	22,3	23,8	25,0	26,6
22,2	23,9	25,2	26,5	22,4	23,8	25,0	26,6
22,2	23,9	25,2	26,6	22,4	23,8	25,1	26,6
22,3	23,9	25,3	26,6	22,4	23,8	25,1	26,7
22,3	23,9	25,3	26,7	22,5	23,8	25,1	26,8
22,6	23,9	25,3	26,7	22,5	23,9	25,1	26,8
22,6	24,0	25,3	26,8	22,5	23,9	25,1	26,9
22,6	24,0	25,3	26,8	22,6	23,9	25,1	26,9
22,7	24,0	25,3	26,9	22,6	23,9	25,2	26,9
22,7	24,1	25,3	26,9	22,6	23,9	25,2	26,9
22,8	24,1	25,3	26,9	22,7	23,9	25,2	27,0
22,8	24,2	25,3	27,0	22,7	24,0	25,2	27,0
22,8	24,2	25,4	27,0	22,9	24,0	25,2	27,0
22,9	24,2	25,4	27,1	22,9	24,0	25,3	27,2
22,9	24,2	25,4	27,1	22,9	24,1	25,4	27,3
22,9	24,2	25,4	27,1	22,9	24,1	25,4	27,3
23,0	24,2	25,5	27,2	23,0	24,1	25,4	27,4
23,0	24,3	25,5	27,3	23,1	24,1	25,4	27,4
23,1	24,3	25,6	27,4	23,1	24,1	25,4	27,4
23,1	24,3	25,6	27,5	23,1	24,2	25,5	27,5
23,1	24,3	25,7	27,8	23,1	24,2	25,5	27,6
23,2	24,3	25,7	27,8	23,2	24,4	25,5	27,6
23,3	24,4	25,7	27,8	23,2	24,4	25,5	27,7
23,3	24,4	25,7	27,9	23,2	24,4	25,6	27,7
23,3	24,5	25,8	27,9	23,2	24,4	25,6	27,8
23,4	24,5	25,8	28,0	23,2	24,4	25,6	27,8
23,4	24,5	25,8	28,3	23,3	24,5	25,7	27,9
23,4	24,5	25,8	28,3	23,3	24,5	25,7	28,0
23,4	24,5	25,8	28,3	23,3	24,5	25,7	28,3
23,4	24,6	25,9	28,4	23,3	24,5	25,7	28,5
23,5	24,6	25,9	28,4	23,3	24,5	25,8	28,7
			29,7				28,8
			29,9				28,9

- **APTT målt hos referanseindivider plottet mot genererte APTT-verdier for normalfordeling med middelerverdi på 24,69 sekunder og standardavvik på 1,84.**



$$\text{Korrelasjonskoeffisient} = \sqrt{R^2} = 0,996$$

- Rådata og beregninger i EQS 30759 for analysering av HemosIL Normal Control på ACL Top 750 instrument 2 fra 2015.

Vurdere presisjon

Prinsipp

Et prøvemateriale analyseres 2 ganger per dag i løpet av flere dager. Repeterbarheten regnes ut fra spredningen mellom parallellene. Et uttrykk for den totale upresisjonen ("innen-laboratorie-presisjon") utregnes også, basert på alle målinger. Regnemåten er i tråd med CLSI EP15-A2. Referanse: Cheser D. Evaluating assay precision. Clin Biochem Rev 2008; 29: S23-S26. Hvis øvre grense for 90% konfidensintervallet for CV er mindre enn tillatt CV, kommer meldingen "Godkjent!", i motsatt fall "Ikke akseptabelt". Obs! Dagnummer og begge replikat-resultater MÅ oppgis for hver dag man har resultater, og KUN for de dagene!

Analyse	APTT	Kontrollmateriale:	HemosIL Normal Control
Dato, tidsperiode	26.05.15-05.08 15		
Tillatt CV repeterbarhet	1,2 %		
Tillatt CV totalt	2,2 %		

Dag nr	Replik 1	Replik 2	Gjennomsnitt	Kvadratsum_r	Kvadratsum_m
1	29,3	29,6	29,4500	0,0450	0,0000
2	29,0	29,5	29,2500	0,1250	0,0383
3	29,0	29,8	29,4000	0,3200	0,0021
4	29,1	29,2	29,1500	0,0050	0,0874
5	29,3	29,5	29,4000	0,0200	0,0021
6	29,1	29,5	29,3000	0,0800	0,0212
7	29,6	29,3	29,4500	0,0450	0,0000
8	29,4	29,3	29,3500	0,0050	0,0091
9	29,5	29,6	29,5500	0,0050	0,0109
10	29,3	29,2	29,2500	0,0050	0,0383
11	29,5	29,6	29,5500	0,0050	0,0109
12	29,2	29,2	29,2000	0,0000	0,0603
13	29,2	29,1	29,1500	0,0050	0,0874
14	29,2	29,6	29,4000	0,0800	0,0021
15	29,4	29,1	29,2500	0,0450	0,0383
16	29,5	29,8	29,6500	0,0450	0,0418
17	29,9	29,9	29,9000	0,0000	0,2064
18	29,5	29,8	29,6500	0,0450	0,0418
19	29,1	29,3	29,2000	0,0200	0,0603
20	29,8	29,9	29,8500	0,0050	0,1635
21	29,4	29,5	29,4500	0,0050	0,0000
22	29,8	29,5	29,6500	0,0450	0,0418
23	29,9	29,7	29,8000	0,0200	0,1256

Antall dager	23
Gjennomsnitt totalt	29,4457
df repeterbarhet	23,0000
sr2	0,0424
sb2	0,0495
df totalt	38,1726

	90% konfidensintervall for SD og CV			
SD repeterbarhet	0,2059	0,1665	0,2729	
CV repeterbarhet	0,70 %	0,57	0,93 %	Godkjent!
SD totalt	0,2659	0,2249	0,3294	
CV totalt	0,90 %	0,76	1,12 %	Godkjent!

- **Rådata og beregninger i EQS 30759 for analysing av HemosIL Abnormal High Control på ACL Top 750 instrument 2 fra 2015.**

Vurdere presisjon

Prinsipp

Et prøvemateriale analyseres 2 ganger per dag i løpet av flere dager. Repeterbarheten regnes ut fra spredningen mellom parallellene.
 Et uttrykk for den totale upresisjonen ("innen-laboratorie-presisjon") utregnes også, basert på alle målinger. Regnemåten er i tråd med CLSI EP15-A2.
 Referanse: Cheser D. Evaluating assay precision. Clin Biochem Rev 2008; 29: S23-S26.
 Hvis øvre grense for 90% konfidensintervallet for CV er mindre enn tillatt CV, kommer meldingen "Godkjent!", i motsatt fall "Ikke akseptabelt".
 Obs! Dagnummer og begge replikat-resultater MÅ oppgis for hver dag man har resultater, og KUN for de dagene!

Analyse APTT Kontrollmateriale: HemosIL Abnormal High
 Dato, tidsperiode 26.05.15-05.08 15
 Tillatt CV repeterbarhet 1,2 %
 Tillatt CV totalt 2,2 %


Dag nr	Replikat 1	Replikat 2	Gjennomsnitt	Kvadratsum_r	Kvadratsum_m
1	56,0	55,3	55,6500	0,2450	0,3705
2	55,2	55,3	55,2500	0,0050	1,0175
3	55,4	56,0	55,7000	0,1800	0,3121
4	55,7	55,4	55,5500	0,0450	0,5022
5	54,9	55,1	55,0000	0,0200	1,5843
6	56,3	56,0	56,1500	0,0450	0,0118
7	56,5	56,0	56,2500	0,1250	0,0001
8	56,3	55,6	55,9500	0,2450	0,0953
9	57,2	57,0	57,1000	0,0200	0,7078
10	55,4	54,3	54,8500	0,6050	1,9844
11	55,3	56,2	55,7500	0,4050	0,2588
12	55,4	55,6	55,5000	0,0200	0,5756
13	56,7	56,3	56,5000	0,0800	0,0582
14	56,1	56,0	56,0500	0,0050	0,0436
15	56,1	56,3	56,2000	0,0200	0,0034
16	55,9	56,4	56,1500	0,1250	0,0118
17	56,9	56,4	56,6500	0,1250	0,1531
18	57,1	58,3	57,7000	0,7200	2,0774
19	56,4	55,9	56,1500	0,1250	0,0118
20	58,0	57,2	57,6000	0,3200	1,7991
21	56,1	56,4	56,2500	0,0450	0,0001
22	57,5	58,1	57,8000	0,1800	2,3756
23	58,6	57,8	58,2000	0,3200	3,7687

Antall dager 23
 Gjennomsnitt totalt 56,2587
 df repeterbarhet 23,0000
 sr2 0,1750
 sb2 0,8056
 df totalt 26,7369

90% konfidensintervall for SD og CV

SD repeterbarhet	0,4183	0,3383	0,5545	
CV repeterbarhet	0,74 %	0,60	0,99 %	Godkjent!
SD totalt	0,9450	0,7836	1,2461	
CV totalt	1,68 %	1,39	2,21 %	Ikke akseptabelt

- Presisjonstesting av ACL Top 750 i perioden 03.01.2021-03.03.2021



Quality Control Report (Mean, CV and SD) grouped by lot, test and analyser

From: 03.01.2021 To: 05.07.2021

Control code: Any Lot number: Any
 Analyser: Any Lot date: Any
 Test: 0477 Level: Any
 Decimal places: 3 Sector: Any
 Analyser family: Any

Control code	Lot number	Lot date	Level	Ctrl DS	Calc. SD	Delta SD	Ctrl mean	Calc. mean	Delta mean	# of meas.	CV
NKP	19388	05.06.2021	1								
	Test 0477	P-APTT	Analyser								
			ACL Top 1	0.762	1.278	0.516	38.100	38.830	0.730	44	3.290 %
			ACL Top 2	0.762	0.903	0.141	38.100	38.745	0.645	64	2.332 %
			Test summary (all analysers)	0.762	1.067	0.305	38.100	38.780	0.680	108	2.751 %
OKP	19820	05.05.2021	2								
	Test 0477	P-APTT	Analyser								
			ACL Top 1	1.034	0.855	-0.175	51.700	51.202	-0.498	42	1.670 %
			ACL Top 2	1.034	0.915	-0.119	51.700	51.411	-0.289	64	1.779 %
			Test summary (all analysers)	1.034	0.893	-0.141	51.700	51.328	-0.372	106	1.740 %

Printed on: 05.07.2021 1:34:34 PM #900056 Page: 1/1