



Genomförande av IFCC-kalibreringen för HbA_{1c} – rekommendationer från SFKK och EQUALIS Revision 1 2010-08-26

Sammanfattning av ändringar i denna revision

Följande delar av dokumentet har förändrats i denna revision.

- Omräkningsfunktionen mellan enheterna har ny adress; <http://www.hba1c.nu> (sidan 4).
- Referensintervallet har korrigerats, åldersgruppen >50 år ska vara ≥50 år (sidan 4).

Syfte med dokumentet

Detta dokument riktar sig till de laborativa verksamheterna med ansvar för kalibrering och/eller svarsrapportering avseende HbA_{1c}. Rekommendationerna är baserade på den internationella principöverenskommelsen från 2007 om att införa IFCC-kalibrering och IFCC-enhet "world-wide" och på den nationella överenskommelse från 2009-2010 som SFKK och EQUALIS medverkat i.

Bakgrund

HbA_{1c}, som mått på glukoskontrollen, är den viktigaste biokemiska variabeln för att behandla och följa patienter med diabetes mellitus. Det föreligger en stark koppling mellan HbA_{1c}-värdet, den metabola kontrollen och risken för komplikationer (1,2). Det finns flera metoder att mäta HbA_{1c} och olika sätt att kalibrera dessa metoder. Under flera år har man arbetat för att ta fram en internationell gemensam kalibrering och att förbättra den analytiska kvaliteten. En sammanfattning av dessa ansträngningar har nyligen publicerats i Klinisk Biokemi i Norden (3).

En internationellt accepterad referensmetod för HbA_{1c} publicerades 2002 och omräkningsekvationer mellan referensmetoden och då befintliga kalibreringssystem har validerats (4). Det finns ett internationellt samarbete där tolv laboratorier har satt upp referensmetoden och deltar i ett IFCC-nätverk för att åsätta värden på sekundära HbA_{1c}-kalibrerare (5). De sekundära kalibratorerna är sedan tillgängliga för reagensleverantörerna.

Vid ett konsensus-möte i Milano 2007 gjordes en internationell överenskommelse som innebar att alla mätresultat för HbA_{1c} skall vara spårbara till IFCC-kalibreringen och att alla resultat skall rapporteras enligt den nya IFCC-enheten, mmol/mol (6). Under en övergångsperiod skall resultaten även rapporteras med den nuvarande enheten. Alla leverantörer av HbA_{1c}-metoder har accepterat att genomföra IFCC kalibreringen senast den 31 december 2009.

På initiativ av Svensk Förening för Diabetologi har en nationell arbetsgrupp med företrädare för SFKK, EQUALIS, de kliniska specialiteterna, diabetessjuksköterskorna och Svenska Diabetesförbundet bildats och tagit fram nationella riktlinjer för genomförandet i Sverige (7). SFKK och EQUALIS har i uppdrag att samordna förberedelserna så att de laborerande verksamheterna inför IFCC-kalibreringen och IFCC-enheten på ett likartat sätt och vid en gemensam tidpunkt. EQUALIS har också i uppdrag att monitorera den analytiska kvaliteten och bevaka att nuvarande goda kvalitet behålls eller till och med förbättras.



Målsättning med rekommendationerna

Målsättningen med dessa rekommendationer är att:

- övergången till IFCC-kalibrering och rapportering genomförs samtidigt i hela landet
- rapporteringen av resultat blir densamma i hela landet
- ytterligare förbättra den analytiska kvaliteten
- vara ett stöd och sprida kunskap om övergången

Rekommendationer

För att genomföra sitt uppdrag ger härmed SFKK och EQUALIS följande rekommendationer till alla laborerande verksamheter.

- **Kalibrering**
Alla laborerande verksamheter uppmanas att snarast verifiera den nya kalibreringen för respektive metod som används och delta i den rapportering som görs i EQUALIS regi. För närvarande är kalibratorer för IFCC-kalibrering tillgängliga från Tosoh och Roche medan BioRad:s har blivit försenade. När det gäller de patientnära metoderna så är även de försenade. För de som använder Mono S-metoden finns två sätt att uppnå spårbarhet till IFCC. Om metoden är välkontrollerad, erhålls IFCC-värdet direkt genom att tillämpa ekvationen som beskriver det aktuella förhållandet mellan Mono S- och IFCC-metoden. Om metoden behöver kalibreras, så kan EQUALIS tillhandhålla CE-märkt kalibreringsmaterial för att uppnå Mono S-nivå, varefter IFCC-värdet kan beräknas.
- **Datasystem**
Alla laborerande verksamheter uppmanas att förbereda sina laboratorieinformationssystem (LIS) för dubbelrapportering av HbA_{1c}-resultaten. Likaså måste man se till att respektive journaldatasystem förbereds för dubbelrapportering av HbA_{1c}-resultaten.
- **Tidpunkt**
Övergången till IFCC-kalibrering och IFCC-enheten görs den 1 september 2010.
- **Rapportering**
HbA_{1c}-resultaten ska rapporteras i samma format vid alla laboratorier. Överst skall IFCC-rapporteringen, utan decimal, med enheten "mmol/mol" finnas. Under denna rapporteras HbA_{1c}-värdet i den gamla enheten "% " med en decimal (som Mono S-kalibrering). Dubbelrapporteringen görs under en övergångsperiod som avslutas den 31 december 2010. Den fullständiga nomenklaturen, inklusive NPU-koder, framgår av tabellen nedan. Skrivsättet "HbA1c", utan nedsänkta tecken, rekommenderas vid svarsrapportering och överföring av laboratorieresultat till journalsystemen.

NPU kod	Fullständigt, beskrivande, namn	Enhet	Trivialnamn
NPU27300	Hemoglobin betakedja(Blod)—N-(1-deoxifruktos-1-yl)hemoglobin betakedja; substansfraktion	mmol/mol	B—HbA1c (IFCC)
NPU03835	Hemoglobin(Fe;Blod)—Hemoglobin A1c(Fe); substansfraktion	%*	B—HbA1c (Mono S)

*) Principiellt finns det ingen enhet till den här storheten, men i praktiken har NPU-koden använts med "% " som enhet.

"Medelplasmaglukos"

HbA_{1c} ska inte räknas om och rapporteras som ett "estimated average glucose" (eAG) (6). Det

finns ett signifikant samband mellan HbA_{1c} och medelplasmaglukos men den stora individuella variation som föreligger gör att det inte finns någon konsensus för att använda detta begrepp i kliniken. Dessutom finns det sannolikt en risk att eAG numeriskt kan blandas samman med resultat för P-Glukos.

Kvalitetsmål

IFCC-kalibreringen ger förutsättningar för att ytterligare förbättra den analytiska kvaliteten. Vi föreslår att de analytiska kvalitetsmålen skärps, och att målet beskrivs som maximalt tillåtet fel, eller ”total error” (8), vilket tar hänsyn till både bias och metodens imprecision. Bias-värdet (genomsnittsavvikelse från det åsatta värdet för kontrollen) och mellanlaboratorievariationen (reproducerbarhet) erhålls från EQUALIS rapporter efter analys av okända prov med poolat patientmaterial över tid vid olika HbA_{1c}-koncentrationer. En sammanfattning av hur kvalitetsmålen beräknats framgår av tabellen nedan.

Felkomponent	HbA_{1c} (IFCC)	HbA_{1c} (Mono S)
Maximal bias	+/- 1,5 mmol/mol	+/- 0,14 %-enheter
Mellanlaboratorievariation	2,5 % CV	2 – 2,3 % CV*
Tillåtet fel = bias + 1,65 x SD	<u>Nivån HbA_{1c} = 52 mmol/mol:</u> 1,5 + 1,65 x 0,025 x 52 = 3,6 mmol/mol <u>Nivån HbA_{1c} = 94 mmol/mol:</u> 1,5 + 1,65 x 0,025 x 94 = 5,4 mmol/mol	<u>Nivån HbA_{1c} = 6,0 %:</u> 0,14 + 1,65 x 0,021 x 6,0 = 0,35 %-enheter <u>Nivån HbA_{1c} = 10,0 %:</u> 0,14 + 1,65 x 0,021 x 10,0 = 0,49 %-enheter

*) Variation, uttryckt som CV%, blir numeriskt lägre med Mono S-enheter än med IFCC-enheter, eftersom kvoten SD/HbA_{1c} blir mindre med Mono S-enheter jämfört med IFCC-enheter.

Kvalitetsmålen ovan illustreras grafiskt i figur 1 och 2 för IFCC- respektive Mono S-kalibrering.

- **Kvalitetsövervakning**

Den analytiska kvaliteten skall följas noggrant och avvikelser skall hanteras skyndsamt i samarbete med leverantörer och EQUALIS. Verksamhetschef och analysansvarig för HbA_{1c} vid respektive laborerande verksamhet kommer att få en årlig rapport från EQUALIS där det framgår hur kvalitetskraven har uppfyllts under året.

- **Omräkningsekvationer**

Formlerna nedan skall användas vid omräkning av resultat mellan IFCC- respektive Mono S-enheten. Formler för omräkning till NGSP (DCCT)-enheten anges också. Den sistnämnda enheten är den som för närvarande används i USA och flera andra länder. När resultat rapporteras med NGSP (DCCT)-enhet blir de numeriskt cirka 1 %-enhet högre jämfört med Mono S.

$$\text{HbA}_{1c} \text{ (IFCC) (mmol/mol)} = 10,45 \times \text{HbA}_{1c} \text{ (Mono S) (\%)} - 10,62$$

$$\text{HbA}_{1c} \text{ (Mono S) (\%)} = 0,0957 \times \text{HbA}_{1c} \text{ (IFCC) (mmol/mol)} + 1,016$$

$$\text{HbA}_{1c} \text{ (IFCC) (mmol/mol)} = 10,93 \times \text{HbA}_{1c} \text{ (NGSP) (\%)} - 23,54$$

$$\text{HbA}_{1c} \text{ (NGSP) (\%)} = 0,0915 \times \text{HbA}_{1c} \text{ (IFCC) (mmol/mol)} + 2,153$$

$$\text{HbA}_{1c} \text{ (Mono S) (\%)} = 1,046 \times \text{HbA}_{1c} \text{ (NGSP) (\%)} - 1,236$$

$$\text{HbA}_{1c} \text{ (NGSP) (\%)} = 0,956 \times \text{HbA}_{1c} \text{ (Mono S) (\%)} + 1,182$$



Omräkningstabell

För att lätt se relationen mellan enheterna för olika HbA_{1c}-värden kan tabell 1 användas som hjälpmedel i introduktionsskedet. En elektronisk konverteringsfunktion finns tillgänglig på <http://www.hba1c.nu>

Referensintervall

Nuvarande referensintervall för HbA_{1c} i Sverige, som är uppdelat i två åldersgrupper, kommer från "Kristianstadstudien" och är här omräknade till IFCC-enheter (9). Referensintervallen är beräknade enligt den centrala 95-percentilen. För tydlighetens skull, åldersgränsen innebär att från och med den dag som individen fyller femtio, så tillhör hon/han kategorin ≥ 50 år.

Ålder (år)	HbA_{1c} IFCC (mmol/mol)	HbA_{1c} Mono S (%)
< 50	27 – 42	3,6 – 5,0
≥ 50	31 – 46	4,0 – 5,4

Behandlingsmålet för diabetes mellitus är HbA_{1c} (Mono S) mindre än 6 % vilket motsvarar HbA_{1c} (IFCC) 52 mmol/mol. Dock ska behandlingsmålet sättas individuellt utifrån en klinisk nytto- och riskbedömning (10).

Den 9 mars 2010 och revision 26 augusti 2010

Per Bjellerup

Ordförande SFKK

Gunnar Nordin

VD EQUALIS

Jan-Olof Jeppsson

Ledamot av IFCC:s arbetsgrupp
för HbA_{1c}-standardisering



Referenser

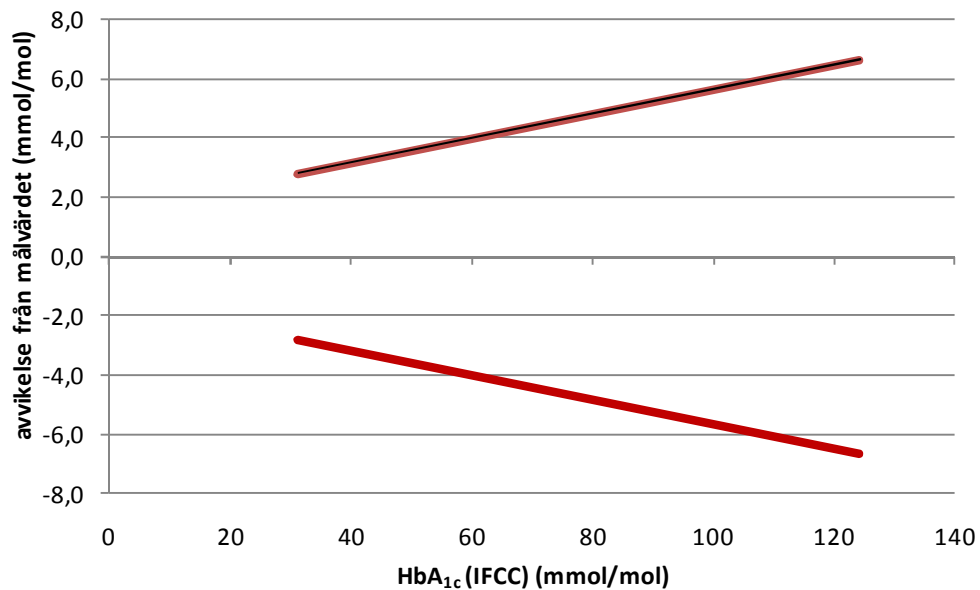
1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-88.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-11.
3. Nordin G, Jeppsson JO. HbA_{1c} new standardization and new unit. *Klinisk Biokemi i Norden* 2008(3): 8-16.
4. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, Miedema K, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Thienpont L, Umemoto M, Weykamp C. Approved IFCC Reference Method for Measurement of HbA_{1c} in Human Blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(1):78-89.
5. Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson JO, Goodall I, Miedema K, Myers G, Reinauer H, Sacks DB, Slingerland R, Siebelder C. The IFCC Reference Measurement System for HbA_{1c}: a 6-year progress report. *Clin Chem.* 2008 Feb;54(2):240-8.
6. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A_{1c} Measurement. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and International Diabetes Federation Consensus Committee. *Diabetes Care* 2007;30: 2399-400.
7. Minnesanteckningar från planeringsmöte för IFCC-kalibrering.
[http://composit.dimea.se/filebank/files/20100209\\$075232\\$fil\\$xHxfE5T02TkTg09AHvM2.pdf](http://composit.dimea.se/filebank/files/20100209$075232$fil$xHxfE5T02TkTg09AHvM2.pdf)
(Alternativt: Tillgängliga på EQUALIS hemsida www.equalis.se).
8. Hyltoft Petersen, P, Stöckl, D, Westgard, JO, Sandberg, S, Linnet, K, Thienpont, L. (2001). Models for Combining Random and Systematic Errors. Assumptions and Consequences for different Models. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(7): 589-595.
9. Bäck SE, Nilsson JE, Fex G, Jeppsson JO, Rosen U, Tryding N, von Schenck H, Norlund L. Towards common reference intervals in clinical chemistry. An attempt at harmonization between three hospital laboratories in Skåne, Sweden. *Clin Chem Lab Med.* 1999 May;37(5):573-92.
10. Socialstyrelsen, Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 – Stöd för styrning och ledning.
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2010/2010-1-1> (sida 25).



Tabell 1. Omräkningstabell för HbA_{1c} från Mono S-nivå till IFCC-nivå och NGSP-nivå. Siffrorna är avrundade till heltal (IFCC) respektive 1 decimal (NGSP). Observera att det på grund av avrundnings-effekter, kan bli något annorlunda resultat om man beräknar Mono S-resultat från IFCC-värden eller NGSP-värden.

B-HbA _{1c} Mono S (%)	B-HbA _{1c} IFCC (mmol/mol)	B-HbA _{1c} NGSP (%)	B-HbA _{1c} Mono S (%)	B-HbA _{1c} IFCC (mmol/mol)	B-HbA _{1c} NGSP (%)
2,5	16	3,6	9,0	83	9,8
3,0	21	4,1	9,5	89	10,3
3,5	26	4,5	10,0	94	10,7
4,0	31	5,0	10,5	99	11,2
4,5	36	5,5	11,0	104	11,7
5,0	42	6,0	11,5	110	12,2
5,5	47	6,4	12,0	115	12,7
6,0	52	6,9	12,5	120	13,1
6,5	57	7,4	13,0	125	13,6
7,0	63	7,9	13,5	130	14,1
7,5	68	8,4	14,0	136	14,6
8,0	73	8,8	14,5	141	15,0
8,5	78	9,3	15,0	146	15,5

Figur 1. Grafisk illustration av föreslagna kvalitetsmål för HbA_{1c} uttryckt med IFCC-enhet (mmol/mol).



Figur 2. Grafisk illustration av föreslagna kvalitetsmål för HbA_{1c} uttryckt med Mono S-enhet (%).

