

Persönliche PDF-Datei für

Lutz Heinemann, Patricia Kaiser, Guido Freckmann,
Denis Grote-Koska, Wolfgang Kerner, Rüdiger Landgraf,
Ludwig Merker, Ulrich Alfons Müller, Dirk Müller-Wieland,
Johannes Roth, et al.

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

HbA_{1c}-Messung in Deutschland: Ist die Qualität ausreichend für Verlaufskontrolle und Diagnose?

Diabetologie 2018; 13: 46–53

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:

© 2018 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 1861-9002

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

HbA_{1c}-Messung in Deutschland: Ist die Qualität ausreichend für Verlaufskontrolle und Diagnose?

Positionspapier der Kommission für Labordiagnostik in der Diabetologie der DGKL und der DDG

HbA_{1c} measurement in Germany: Is the quality sufficient for follow-up and diagnosis?

Autoren

Lutz Heinemann, Patricia Kaiser, Guido Freckmann, Denis Grote-Koska, Wolfgang Kerner, Rüdiger Landgraf, Ludwig Merker, Ulrich Alfons Müller, Dirk Müller-Wieland, Johannes Roth, Michael Spannagl, Henri Wallaschofski, Matthias Nauck

Schlüsselwörter

HbA_{1c}, Qualitätskontrolle, Ringversuche, Probenmaterial

Key words

HbA_{1c}, quality control, EQA scheme, sample material

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-125187>

Diabetologie 2018; 13: 46–53

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 1861-9002

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Lutz Heinemann

Science & Co, Kehler Str. 24, 40468 Düsseldorf

Lutz.Heinemann@profil.com

ZUSAMMENFASSUNG

Die Bestimmung des HbA_{1c}-Werts stellt eine wesentliche Labormessgröße zur Verlaufskontrolle und Therapieentscheidung bei Patienten mit Diabetes dar. Bereits aus der Verwendung des HbA_{1c}-Werts für die Verlaufskontrolle sind hohe Anforderungen an die Messqualität der Messgröße ableitbar. Der Einsatz für die Diagnostik erfordert noch expliziter eine hohe analytische Richtigkeit und Präzision. Der HbA_{1c} ist eine der Messgrößen in der Laboratoriumsmedizin, die nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) in der externen Qualitätskontrolle am Referenzmethodenwert bewertet werden können. Die seit vielen Jahren zulässige Abweichung von $\pm 18\%$ in Ringversuchen (RV) und von $\pm 10\%$ bei der internen Qualitätskontrolle konnte *de facto* von praktisch allen verschiedenen Anbietern und Methoden erfüllt werden. Allerdings führen diese weiten Grenzen für die zulässige Abweichung sowie der in der Vergangenheit übliche Einsatz von nicht für alle Systeme geeignetem Ringversuchsmaterial dazu, dass in der HbA_{1c}-Analytik fehlerhafte Messwerte bzw. fehlkalibrierte Analysegeräte in Deutschland vom Anwender nur schwer identifiziert werden können. Mit der Einführung von unprozessiertem EDTA-Frischblut hat sich die Situation

geändert. Dieses Ringversuchsmaterial kommt Patientenblut so nahe wie möglich. Artifizielle Matrixeffekte werden dadurch weitgehend vermieden. Im Sinne einer hohen Transparenz sollten auch in Deutschland die POCT-Systeme für die HbA_{1c}-Messung an RV teilnehmen und alle Daten öffentlich gemacht werden. Es besteht zudem die Zielsetzung einer Angleichung der Maßgaben zu Qualitätskriterien an internationale Vorgaben. In diesem Positionspapier wird die Notwendigkeit einer Einengung der Akzeptanzgrenzen für die interne (auf $\pm 3\%$) und externe (auf $\pm 8\%$) Qualitätskontrolle von HbA_{1c} in der Rili-BÄK dargelegt. Eine höhere Qualität bei den HbA_{1c}-Messungen sollte dazu führen, dass bei weniger Patienten eine Fehldiagnose eines Diabetes erfolgt und möglicherweise falsche, zum Teil gefährliche Schlüsse für die Therapie erfolgen. Das technisch Machbare und Marktüberlegungen dürfen gegenüber medizinischen Anforderungen keine Rolle spielen. Angeregt wird eine Verbesserung der Kommunikation aller Beteiligten durch Etablierung eines „Round Table HbA_{1c}“. Im gleichen Sinne sollte eine stärkere Einbindung der internationalen und europäischen Fachgesellschaften in den Bereichen Diabetologie (ADA/EASD) und Klinische Chemie (IFCC) in das Thema HbA_{1c}-Messung erfolgen.

ABSTRACT

Measurement of the HbA_{1c} value represents an essential laboratory measure for the follow-up and therapy decision in patients with diabetes. High demands on the measurement quality of the measured variable can already be derived from the use of the HbA_{1c} value for them. The use for diagnostic purposes requires even more for the monitoring explicit high analytical accuracy and precision. The HbA_{1c} is one of the parameters in laboratory medicine that can be evaluated according to the guidelines of the German Medical Association (Rili-BAEK) in external quality control using the reference method value. The allowed deviation of $\pm 18\%$ in external quality assessment (EQA) schemes and $\pm 10\%$ in internal quality control has been ultimately met by virtually all the different manufacturers and methods. However, these broad limits

for permissible deviations and the previously frequent/common use of EQA scheme materials that are not equally suitable for all systems, resulted in the fact that in HbA_{1c} analytics inaccurately measured values or incorrectly calibrated devices are difficult to identify in Germany. With the implementation of unprocessed fresh EDTA blood, the situation has changed. This inter-laboratory material resembles patient blood as possible. Artificial matrix effects are thereby largely avoided. In the interests of high transparency, the POCT systems for HbA_{1c} measurement in Germany should also participate in EQA scheme and all data should be made public. There is also the objective of aligning the requirements for quality criteria with international standards. This position paper out-

lines the need to narrow the acceptance limits for HbA_{1c}'s internal (to $\pm 3\%$) and external (to $\pm 8\%$) quality controls in Rili-BÄK. Higher quality in HbA_{1c} measurements should avoid misdiagnosis of diabetes as well as potentially wrong and partially dangerous therapeutic consequences. What is technically feasible and market considerations must not play a role against medical requirements. In this context, an improvement in the communication of all participants by establishing a "Round Table HbA_{1c}" is encouraged. Similarly, the involvement of the International and European medical associations in the field of diabetology (ADA/EASD) and clinical chemistry (IFCC) in the topic of HbA_{1c} measurement should be strengthened.

Zur Information: Dieses Manuskript wurde von den Mitgliedern der Kommission für Labordiagnostik in der Diabetologie (KLD) geschrieben, unter Beteiligung von zwei Mitarbeitern von INSTAND (PK und MS). Die KLD ist aus Mitgliedern der DDG und der DGKL paritätisch besetzt. Die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) verfolgt die Repräsentation, Förderung und Entwicklung der Klinischen Chemie und der Laboratoriumsmedizin in Forschung, Lehre und Krankenversorgung einschließlich der Pathobiochemie und der Molekulargenetischen Diagnostik sowie die Vereinigung der auf diesen Gebieten auf wissenschaftlicher Basis Tätigen, insbesondere von Ärzten und Naturwissenschaftlern. Als Teil öffentlicher Gesundheitspflege führt die Gesellschaft Maßnahmen durch, die der kontinuierlichen Verbesserung und Qualitätssicherung laboratoriumsdiagnostischer Untersuchungen dienen.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DSPen	Diabetesschwerpunktpraxen
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
INSTAND	Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e. V.
IV	In vitro-Diagnostik
KLD	Kommission für Labordiagnostik in der DGKL und DDG
MD	Minimal Difference
NGSP	National Hemoglobin Standardization Program
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
POCT	Point-of-Care-Testing
Rili-BÄK	Richtlinien der Bundesärztekammer
RV	Ringversuche
UKPDS	UK prospective Diabetes Study Group
VK	Variationskoeffizient

Einleitung

Seit der Publikation des „Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)“ und anderer prospektiver Langzeitstudien wie der „UK prospective Diabetes Study Group (UKPDS)“, ist das HbA_{1c} als wesentliche Labormessgröße zur Verlaufskontrolle und Therapieentscheidung des Diabetes etabliert und anerkannt [1–3]. Der HbA_{1c}-Wert spiegelt als Langzeitmarker die mittlere Blutglukosekonzentration der letzten 2–3 Monate wider.

Über viele Jahre hinweg wurde die HbA_{1c}-Messung primär zur Verlaufskontrolle genutzt, seit etwa 2010 wird dieser Wert vermehrt auch zur Diagnose des Diabetes mellitus herangezogen oder zumindest für diesen Zweck propagiert [4–6]. Bereits die Verwendung des HbA_{1c}-Werts für die Verlaufskontrolle stellt hohe Anforderungen an die Messqualität der Messgröße, da schon Änderungen von mehr als 0,5 Prozentpunkten oder 5 mmol/mol zu Therapieänderungen führen können. Der Einsatz für die Diagnostik erfordert noch expliziter eine hohe analytische Richtigkeit und Präzision. Der Einsatz für den Nutzungsbereich der Diagnostik wurde von der American Diabetes Association, anderen nationalen und internationalen diabetologischen Fachgesellschaften und der WHO eingeführt und ein Schwellenwert des HbA_{1c}-Werts von 6,5 % (48 mmol/mol) zur Diagnose eines Diabetes festgelegt, ohne eine eingehende wissenschaftliche Diskussion der damit einhergehenden Fragen und Probleme zu führen [7–10]:

- Ist die Breite der biologischen Streuung des Parameters HbA_{1c} für eine sichere Diagnose zu groß, selbst wenn die eigentliche Messung unter idealen Bedingungen erfolgt (d. h. nur einen kleinen Messfehler etc. aufweist)?
- Ist die analytische Zuverlässigkeit der verschiedenen verfügbaren HbA_{1c}-Messsysteme für diesen Einsatzzweck ausreichend und genügend standardisiert?
- Sind die HbA_{1c}-Messsysteme von ihrem Hersteller zur Diagnose vorgesehen?
- Sind die Kriterien für die zulässige Abweichung in der Richtlinie der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) für die interne und externe Qualitätskontrolle im Hinblick auf die medizinischen Erfordernisse für eine Qualitätssicherung ausreichend?

- Ein HbA_{1c} von $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) als diagnostischer Schwellenwert basiert allein auf epidemiologischen Daten zur Retinopathie.

HbA_{1c} ist eine der Messgrößen in der Laboratoriumsmedizin, die nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) in der externen Qualitätskontrolle am Referenzmethodenwert bewertet werden [11]. Die auf dem Markt verfügbaren Analysensysteme für HbA_{1c} sind in der Regel metrologisch rückgeführt auf primäres Referenzmaterial und haben damit prinzipiell eine hohe analytische Richtigkeit. Alle in Europa auf dem Markt befindlichen Systeme müssen ein CE-Zeichen aufweisen; damit müssen die Forderungen der *In-vitro*-Diagnostik(IVD)-Direktive erfüllt sein. Daher sollten in Deutschland keine unzureichend kalibrierten Systeme mehr auf dem Markt sein. Die seit vielen Jahren zulässige Abweichung von $\pm 18\%$ in Ringversuchen (RV) und von $\pm 10\%$ bei der internen Qualitätskontrolle konnte *de facto* von praktisch allen verschiedenen Anbietern und Methoden erfüllt werden. Allerdings führen diese weiten Grenzen für die zulässige Abweichung sowie der in der Vergangenheit übliche Einsatz von nicht für alle Systeme geeignetem Ringversuchsmaterial (s. u.) dazu, dass in der HbA_{1c}-Analytik fehlerhafte Messwerte bzw. fehlkalibrierte Analysegeräte in Deutschland vom Anwender nur schwer identifiziert werden können [12, 13]. Bei einer Rili-BÄK-konformen Bewertung darf in der externen Qualitätskontrolle beispielsweise bei einem HbA_{1c}-Wert von 7,0 % (53 mmol/mol) der Messwert zwischen 5,74 % (43 mmol/mol) und 8,26 % (63 mmol/mol) liegen.

In diesem Positionspapier wird die Notwendigkeit einer Einengung der Akzeptanzgrenzen für die interne und externe Qualitätskontrolle von HbA_{1c} in der Rili-BÄK dargelegt, auch mit der Zielsetzung einer Angleichung der Qualitätskriterien auf internationaler Ebene.

HbA_{1c} in Diagnostik und Therapie des Diabetes

In der Diabetologie wird der HbA_{1c}-Wert als wesentlicher Parameter zur Beurteilung der Stoffwechselkontrolle eingesetzt und ist somit ein wichtiger Bestandteil differenzierter Therapieentscheidungen [6, 14]. Therapieziele werden u. a. anhand von HbA_{1c}-Werten festgelegt und überwacht. Auch in klinischen Studien dient der HbA_{1c}-Wert meistens als primärer Endpunkt zur Beurteilung des Erfolgs verschiedener Therapien.

Die Praxisempfehlung der DDG lässt seit 2010 auch die Diagnosestellung anhand des HbA_{1c}-Werts zu. In der aktuellen Version dieser Empfehlung steht: „... die Spezifität eines HbA_{1c}-Messwerts von $\geq 6,5\%$ bzw. > 48 mmol/mol ist groß genug, damit die Diagnose Diabetes mit einer befriedigenden Sicherheit gestellt werden kann. Gleichzeitig ist die Sensitivität eines HbA_{1c}-Messwerts von $< 5,7\%$ (< 39 mmol/mol Hb) groß genug, um die Diagnose Diabetes ausreichend unwahrscheinlich zu machen.“ [6].

Wenn der HbA_{1c}-Wert deutlich erhöht ist, z. B. 8,2 % (66 mmol/mol), dann ist die Diabetesdiagnose eindeutig. Nicht selten werden im HbA_{1c}-Bereich von 6 % bis 7 % (42 bis 53 mmol/mol) aber Abweichungen zwischen verschiedenen Laboratorien in einer Höhe von 0,5 % (18 mmol/mol) und mehr beobachtet [15]. Im Bereich eines

HbA_{1c}-Werts von 5,5 – 6,5 % (37 – 48 mmol/mol) weisen viele der Untersuchten (ca. 50 %) jedoch pathologische Plasmaglukosewerte im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) auf. In dieser Situation erlaubt die HbA_{1c}-Messung ebenfalls keinen eindeutigen Ausschluss eines Diabetes. Andere Parameter (Nüchtern-/oGTT-Plasmaglukosewerte) sollten dann zur Diagnosestellung herangezogen werden [16]. Daher gilt es zum jetzigen Zeitpunkt festzustellen, dass eine Diabetesdiagnose unter alleiniger Verwendung des HbA_{1c}-Werts zu Fehldiagnosen führen kann. Diese kritischen Aussagen zur Verwendung der HbA_{1c}-Messung für die Diabetesdiagnose bedeuten nicht, dass die anderen Parameter zur Diabetesdiagnose wie Fasten-Plasmaglukose und der 2-Stundenwert nach oGTT eindeutig besser geeignet sind [6]. Der oGTT weist ebenfalls eine Reihe von methodischen Schwierigkeiten auf [17, 18]. Es ist nicht selten, dass die Diagnose eines Diabetes mit Plasmaglukosekriterien andere Patiententypen identifiziert als die mit einem HbA_{1c}-Schwellenwert von $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol).

Das Fehlen von klar definierten Referenzintervallen als Basis für die Definition eines eindeutigen Diagnosekriteriums problematisiert die aktuelle Situation. Es gilt die verschiedenen präanalytischen Einflussfaktoren auf den HbA_{1c} zu berücksichtigen [19 – 22].

Die Streuung der HbA_{1c}-Werte wird weiterhin durch die Güte der Stoffwechselkontrolle der Patienten beeinflusst: Bei einer schlechten Stoffwechselkontrolle ergibt sich eine kürzere Erythrozytenlebensdauer, was zu einem niedrigeren HbA_{1c}-Wert führt [23, 24].

Für die Praxis gilt es ein pragmatisches und klares Vorgehen bei der bisher auch international unterschätzten komplexen Situation einer Diabetesdiagnose zu erreichen. Wichtig in diesem Zusammenhang ist eine entsprechende Fortbildung der Anwender (= Hausärzte, Diabetologen/Endokrinologen, Gynäkologen und Laborärzte), auch um die Grenzen der Labordiagnostik aufzuzeigen. Einige Hersteller haben eine Zweckbestimmung für ihr HbA_{1c}-Messsystem definiert, wie z. B. „kann zur Diabetesdiagnose verwendet werden“.

Standardisierung

HbA_{1c} gehört zu den klinisch-chemischen Messgrößen, die auf internationaler Ebene standardisiert wurden. Um für die verschiedenen Messmethoden und Messsysteme eine Vergleichbarkeit zu erreichen, wurde 1996 das „National Hemoglobin Standardization Program (NGSP)“ etabliert, das die Rückführung der Werte auf DCCT-Äquivalente erlaubt. Um die Richtigkeit der Messung zu erhöhen, wurde von der „International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)“ ein Referenzsystem für HbA_{1c} etabliert, das ein Netzwerk aus Referenzlaboratorien vorhält, aus dem ein Referenzmessverfahren und Referenzmaterial zur Rekalibrierung von Analysensystemen hervorgegangen ist [25].

Die Standardisierung nach IFCC hat generell einen positiven Effekt im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der HbA_{1c}-Werte erbracht. Die Erfahrungen mit der Verwendung der HbA_{1c}-Messung zur Diabetesdiagnose und den oben aufgezeigten teilweisen Widersprüchen zum oGTT haben jedoch in den letzten 5 Jahren gezeigt, dass es sowohl aufseiten von Herstellern als auch aufseiten von Anwendern zum Teil erheblichen Verbesserungsbedarf bei der Analysequalität gibt.

Interne Qualitätskontrolle

Entsprechend der Rili-BÄK unterliegt die HbA_{1c}-Analytik, wie alle quantitativen Untersuchungen, die im medizinischen Laboratorium durchgeführt werden, der internen Qualitätskontrolle [11]. Das betrifft sowohl klinisch-chemische Analyser als auch Systeme, die in der patientennahen Sofortdiagnostik (Point-of-Care(POCT)-Systeme) eingesetzt werden. Während für Laborsysteme benutzungstägliche Kontrollproben-Einzelmessungen für die Freigabe des Analysesystems vorgeschrieben sind, muss bei Systemen der patientennahen Sofortdiagnostik mit Unit-Use-Reagenzien, bei denen benutzungstäglich elektronische/physikalische Standards angewandt werden, nur einmal wöchentlich eine Kontrollprobe analysiert werden. Für alle Systeme ist beim HbA_{1c} derzeit eine relative Abweichung des Einzelwerts vom Zielwert des Kontrollmaterials von $\pm 10\%$ zugelassen. Die Kontrollmaterialien für die interne Qualitätskontrolle werden dabei weitgehend von den Geräteherstellern passend zum Analysesystem angeboten. Inwieweit dieses Material einer Patientenprobe ähnlich ist, wie es in der Rili-BÄK gefordert ist, bleibt zu hinterfragen, nicht zuletzt auch, weil es sich um prozessierte und stabilisierte Lyophilisate oder Flüssigproben handelt. Die interne Qualitätskontrolle dient der täglichen Sicherstellung der Analysequalität im medizinischen Labor und trägt damit unmittelbar zur Patientensicherheit bei. Unter diesem Aspekt sollten für den HbA_{1c} die weit gefassten Akzeptanzgrenzen der internen Qualitätskontrolle an die aktuellen Erfordernisse für eine sichere Diagnose und Therapie angepasst werden. Eine Einengung der erlaubten relativen Abweichung des Einzelwerts vom Zielwert auf $\pm 3\%$ wäre zielführend. Dieser Wert ergibt sich aus den medizinischen Erfordernissen. Die Streuung der Messung sollte einen Variationskoeffizienten von 2% nicht übersteigen, was einer Minimal Difference bei 48 mmol/mol von 1,9 mmol/mol entspricht [6]. In der Rili-BÄK wird seit 2008 für die interne Qualitätssicherung nicht mehr der Wert für die Streuung (Variationskoeffizient), sondern in Tabelle B1, Spalte 3 die „zulässige relative Abweichung des Einzelwerts bzw. des relativen quadratischen Mittelwerts“ aufgeführt. Diese Angabe umfasst neben der Streuung auch die Abweichung in der Richtigkeit einer Messung. Bei einer Berücksichtigung einer Streuung von 2% und einer Unrichtigkeit von 2% ergibt sich daraus ein Wert von 3% für die interne Qualitätskontrolle.

Externe Qualitätskontrolle

Für HbA_{1c} ist die externe Qualitätskontrolle über die vierteljährliche Teilnahmeobligatorik an RV in der Rili-BÄK geregelt. Die Bewertung des RV erfolgt am Referenzmethodenwert. Das Referenzmethodenwertkonzept der Rili-BÄK differiert von dem Vorgehen in anderen Ländern. Bei dem deutschen Ansatz erfolgt die Bewertung im RV für HbA_{1c} an einem Zielwert, der mit einem Messverfahren höherer metrologischer Ordnung ermittelt wurde. Dieser Referenzmethodenwert mit besonders hoher Richtigkeit und Präzision kommt dem „wahren Wert“ so nahe wie derzeit technisch möglich. Da mit diesem Konzept eine „Standardisierung“ erfolgt, können so methodenunabhängig klare Vorgaben für die Akzeptanzgrenzen gemacht werden. Dabei ist zurzeit eine maximale er-

laubte Abweichung des Teilnehmerergebnisses vom Zielwert von $\pm 18\%$ festgelegt [11]. Wie auch bei der internen Qualitätskontrolle sind die Kriterien der Rili-BÄK für die externe Qualitätskontrolle aus Sicht der medizinischen Anforderungen allerdings zu weit gefasst.

In anderen Ländern werden andere Konzepte für die Bewertung bei den RV angewendet. In vielen Ländern erfolgt die Bewertung der RV-Ergebnisse auf der Basis des Konsensuswertkonzepts. Dabei wird als Bewertungsgrundlage der Median aus dem Gesamtkollektiv aller RV-Teilnehmer berechnet. Die Bewertung kann auch auf Teilkollektive bezogen sein, sofern eine Kategorisierung nach Messmethode oder Messsystem angewendet wird. Von diesem Median dürfen die Teilnehmer mit einer definierten Grenze maximal abweichen. Richtigkeit und Vergleichbarkeit der Werte über die Zeit sind bei Bezugswerten aus methodenabhängigen Teilkollektiven aber nicht sichergestellt. Niedrige Akzeptanzgrenzen sind jedoch leichter realisierbar, da Probleme mit einer schlechten Kommutabilität des RV-Materials weitgehend ausgeklammert werden. Dabei versteht man unter Kommutabilität die Fähigkeit eines Kontrollmaterials, auf einem Analysesystem äquivalente Ergebnisse wie natives Patientenmaterial zu zeigen. Die Vorgaben für die externe Qualitätskontrolle bei der HbA_{1c}-Messung liegen in vielen Ländern bei $\pm 6\%$, z. B. in den USA, den Niederlanden, England und der Schweiz; in China betragen die Akzeptanzgrenzen für die externen Qualitätskontrollen $\pm 8\%$.

Nach dem deutschen Konzept ist HbA_{1c} als laboratoriumsmedizinische Leistung nur im Zusammenhang mit einer erfolgreichen Teilnahme am RV bei den Krankenkassen abrechnungsfähig. Eine Einengung der Akzeptanzgrenzen für diese Messgröße in der externen Qualitätskontrolle erhöht dabei den Druck auf Anwender und Hersteller, sollte aber nicht dazu führen, die objektive Notwendigkeit einer Qualitätsverbesserung insbesondere im Hinblick auf die Patientensicherheit außer Acht zu lassen.

In Deutschland sind die Nutzer von Messsystemen der patientennahen Sofortdiagnostik (POCT) mit Unit-Use-Reagenzien nicht verpflichtet, an RV teilzunehmen; dagegen werden in der Schweiz alle Geräte geprüft. Im Sinne einer hohen Transparenz sollten auch in Deutschland die POCT-Systeme für die HbA_{1c}-Messung an RV teilnehmen und alle Daten öffentlich gemacht werden.

Kontrollmaterial für Ringversuche – Problem der Probenmatrix

Kommutables Kontrollmaterial zur Verfügung zu stellen ist eine der Herausforderungen für Ringversuchsanbieter. Bisher wurden in Deutschland von den Ringversuchsorganisationen prozessierte Kontrollmaterialien im HbA_{1c}-RV eingesetzt, deren Kommutabilität teils nicht gegeben war. Die Qualität der verschiedenen HbA_{1c}-Systeme ließ sich daher nicht optimal kontrollieren [26].

Mit der kürzlich erfolgten Einführung von unprozessiertem EDTA-Frischblut als RV-Material hat sich die Situation grundlegend geändert. Dieses Material kommt Patientenblut so nahe wie möglich. Artificielle Matrixeffekte werden dadurch weitgehend vermieden (► **Abb. 1**). In der Praxis gilt es zu beachten, dass die Vollblutproben nach Probenahme rasch zu versenden

sind und die Messung möglichst innerhalb von zwei Tagen nach Eintreffen der Proben beim teilnehmenden Labor durchgeführt werden muss, um Stabilitätsprobleme und Alterungseffekte bei den Kontrollproben zu vermeiden. Die Einhaltung eines engen Zeitplans bei der Verwendung von Vollblutproben hat sich in den letzten Jahren als gut praktikabel erwiesen [13]. Die Teilnehmer an den RV bekommen von den beiden RV-Organisationen detaillierte Hinweise zur korrekten Handhabung der Proben. Es liegen keine Informationen dazu vor, wie diese in der Realität im einzelnen Labor umgesetzt werden.

Die Heterogenität der HbA_{1c} Ergebnisse vergangener RV ist weitgehend eine direkte Folge des Kommutabilitätsproblems. Die Vereinheitlichung des Materials bei den Kontrollproben sollte *per se* dazu beitragen, dass bei den RV kleinere Abweichungen bei den Messergebnissen erreicht werden als bisher. Dadurch wird es einfacher für die Hersteller, niedrigere Bestehensgrenzen einzuhalten, was für die praktische Umsetzung einer Verschärfung der Bestehensgrenzen von Bedeutung ist (s. u.).

In Hinsicht auf die Bereitstellung von geeignetem Kontrollmaterial für die interne Qualitätskontrolle appellieren wir an die Hersteller der Messgeräte, entsprechende Produkte zur Verfügung zu stellen.

Konsequenzen der Verschärfung der Anforderungen an die Bestehensgrenzen

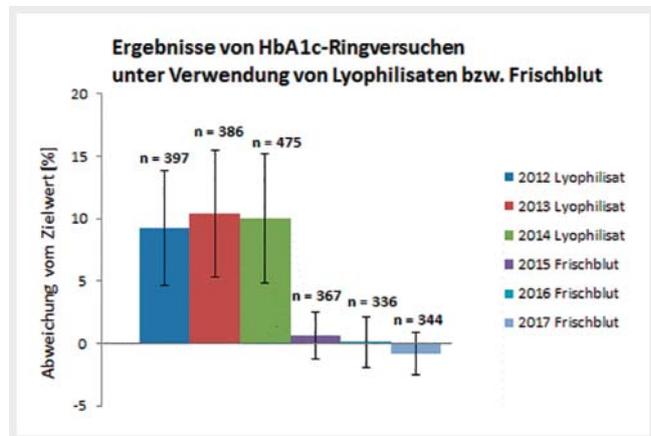
Eine Einengung der Akzeptanzgrenzen bei der externen Qualitätskontrolle in der Rili-BÄK von derzeit $\pm 18\%$ auf $\pm 8\%$ wäre beim aktuellen Stand der Technik für die meisten Hersteller und Anwender realisierbar. Bei Verwendung von geeignetem Kontrollmaterial gibt es kaum methodenabhängige Unterschiede (► **Abb. 2**), wie man beispielsweise am RV-Ergebnis von INSTAND vom Mai 2017 feststellen kann. Unter Berücksichtigung einer Akzeptanzgrenze von $\pm 8\%$ statt wie bisher von $\pm 18\%$ erlaubte Abweichung vom Referenzmethodenwert ginge dabei die Bestehensquote von 94 % auf 79 % zurück. Diese Quote könnte durch eine bessere Führung der Geräte vermutlich erhöht werden.

Alle Parteien, die an der analytischen Qualität bei der HbA_{1c}-Messung interessiert sind, vom Hersteller über den Vertreiber und die Ringversuchsorganisationen bis zum durchführenden Labor und der Arztpraxis, müssen miteinander arbeiten, um eine durchgängig gute Messqualität bei dieser für die Diabetologie so elementaren Messgröße zu erreichen. Engere RV-Grenzwerte bedeuten eine Herausforderung für alle Beteiligten.

HbA_{1c}-Messung mit Labormethoden und POCT-Systemen

Für die meisten Anwender der zurzeit auf dem Diagnostikamarkt verfügbaren Laborsysteme waren die bisherigen Vorgaben für die interne und externe Qualitätskontrolle relativ leicht zu erfüllen. Es gibt dabei deutliche Unterschiede insbesondere zwischen den POCT-Systemen selbst, die höhere Qualitätsanforderungen anscheinend unterschiedlich gut erfüllen [27, 28].

Eine erhöhte Anforderung an die Messqualität stellt somit erwartbar für manche POCT-Systeme eine höhere Hürde als für



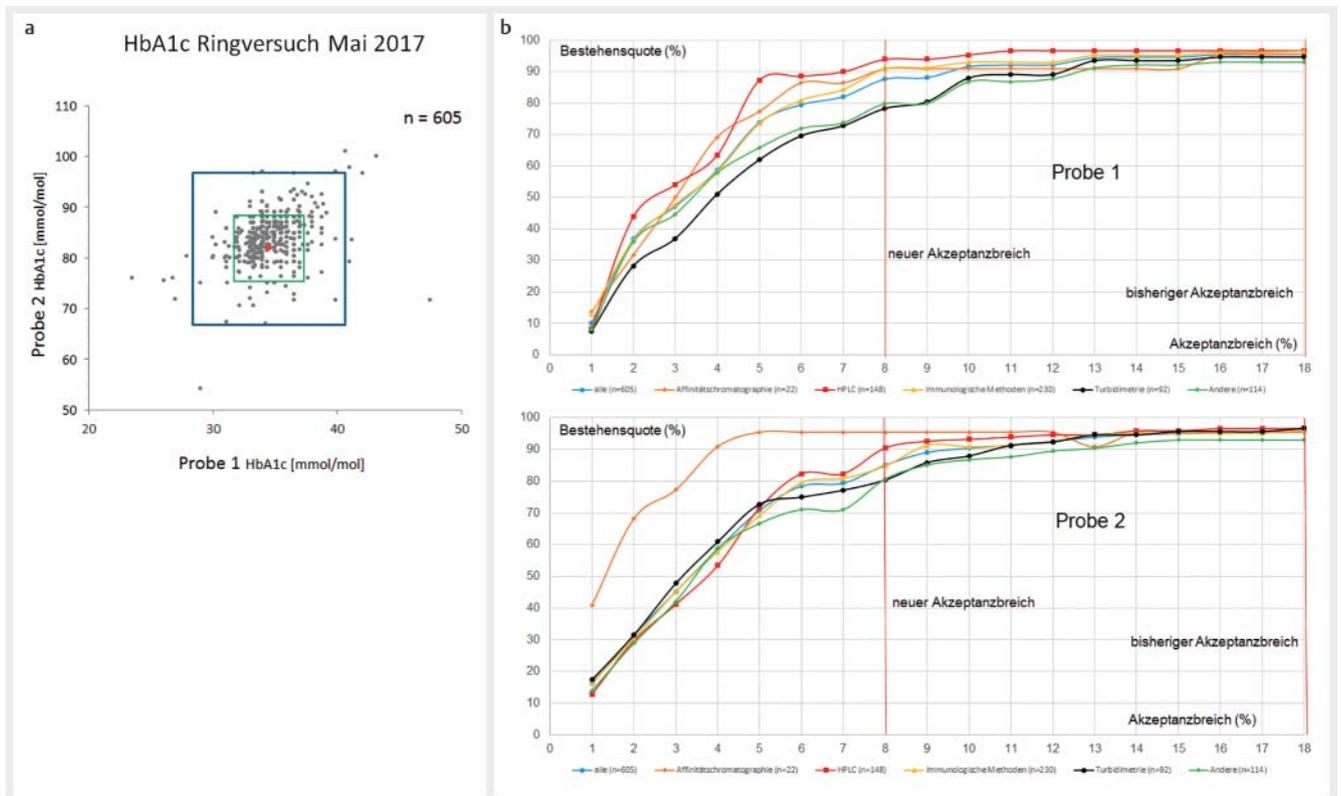
► **Abb. 1** Prozentuale Abweichung der Mittelwerte der Teilnehmer vom Referenzmethodenwert in HbA_{1c}-Ringversuchen aus dem Mai 2012 und 2013, Januar 2014 und Mai 2015, 2016 und 2017 (alle Daten stammen von INSTAND-Ringversuchen). Die eingesetzten Lyophilisatproben stammen von verschiedenen Herstellern, die EDTA-Frischblutproben jeweils von Einzelspendern. Der HbA_{1c}-Konzentrationsbereich liegt zwischen 5,2 % und 5,6 % (33,1 und 37,4 mmol/mol). Mittelwerte wurden berechnet aus den Ergebnissen der Analysegeräte von Abbott, Beckman-Coulter, Biorad, Roche, Tosoh und Menarini.

Laborsysteme dar. Damit die Vorteile von POCT-Systemen, d. h. patientennaher Einsatz und unmittelbare Verfügbarkeit der Messergebnisse, in der Praxis erhalten bleiben, sollte unserer Ansicht nach nicht der Ansatz verfolgt werden, dass diese Systeme andere Vorgaben für die RV erhalten als Laborsysteme. Es sollte ebenfalls keine Auftrennung zwischen dem diagnostischen Einsatz und der Verlaufskontrolle geben, da dies in der Praxis nicht zu überwachen ist. Zur Verbesserung der Mess- und Behandlungsqualität sollten deshalb alle am Markt befindlichen HbA_{1c}-Messsysteme – also auch die POCT-Systeme – dieselben Qualitätsmaßstäbe im Sinne der Patientensicherheit erfüllen.

Kosten der HbA_{1c}-Messung

Die mit dem Mehraufwand bei einer Verschärfung der RV-Grenzwerte verbundenen Kosten sollten von den Kostenträgern übernommen werden, d. h., die medizinischen Anforderungen an eine hohe Messqualität sollten sich bei der Kostenerstattung widerspiegeln. Für eine zuverlässige Diagnose und eine gute Therapie ist eine HbA_{1c}-Messung mit hoher Güte von erheblicher klinischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung.

Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern weist Deutschland ein ausgesprochen niedriges Erstattungsniveau für Labor Diagnostik auf. Dies stellt eine Schwierigkeit für Neuentwicklungen und die Umsetzung von Qualitätsansprüchen dar. Eine Übersicht zu der Kostensituation und anderen Aspekten (wie Marktanteile von Herstellern oder Labor-/POCT-Systeme) im europäischen und internationalen Umfeld fehlt bisher.



► **Abb. 2** HbA_{1c}-Ringversuchsergebnisse für EDTA-Frischblutproben von INSTAND aus dem Mai 2017. Im Youden-Plot **a** dargestellt sind die Ergebnisse von Probe 1 und 2 des Gesamtkollektivs (graue Punkte) von 605 Teilnehmern und der Referenzmethodenwert (roter Punkt). Der HbA_{1c}-Zielwert von Probe 1 ist 5,3 % (34,5 mmol/mol) und von Probe 2 9,7 % (82,1 mmol/mol). Die Akzeptanzgrenze für die Abweichung vom Zielwert von ± 18 % ist als blauer Rahmen, die Akzeptanzgrenze von ± 8 % als grüner Rahmen dargestellt. Eindeutige Ausreißer wurden entfernt, d. h. Proben, bei denen z. B. eine Vertauschung oder ein Fehler bei den Einheiten vorlag. In **b** sind diese Ergebnisse nochmals nach den verschiedenen im Ringversuch verwendeten Analysemethoden getrennt dargestellt. (Hinweis: Diese Abbildungen sind als Beispiel gedacht. Die Ergebnisse können bei einem anderen Ringversuch geringfügig anders aussehen)

Zusammenfassung und Forderungen

Die Kommission für Labordiagnostik in der Diabetologie unterstützt – getrieben von der medizinischen Notwendigkeit – die Absenkung der Vorgaben für die zulässige Abweichung bei den RV bei der HbA_{1c}-Messung in Deutschland durch die BÄK in einem Schritt von ± 18 % auf ± 8 %. Dabei sollte parallel eine Absenkung der Vorgaben für die interne Qualitätskontrolle von ± 10 % auf ± 3 % erfolgen.

Eine höhere Qualität bei den HbA_{1c}-Messungen wird dazu führen, dass bei weniger Patienten eine Fehldiagnose eines Diabetes erfolgt und möglicherweise falsche, zum Teil gefährliche Schlüsse für die Therapie erfolgen.

Das technisch Machbare und Marktüberlegungen dürfen gegenüber medizinischen Anforderungen keine Rolle spielen. Daher sollte es keine Unterschiede in den Vorgaben zur Qualitätskontrolle für „zentrale“ oder „patientennahe“ Analytik geben, also keine Unterschiede auf der Basis der jeweiligen Zweckbestimmung.

Die Diskussion in diesem Positionspapier bezieht sich vorrangig auf die HbA_{1c}-Messung. Es gilt sie ebenfalls für die Glukosemessung und andere Biomarker in der Diagnostik und Therapie des Diabetes zu führen.

Die angestrebte Verschärfung der Vorgaben zur Qualitätssicherung wird Konsequenzen für alle Beteiligten haben, d. h. für die Hersteller, Labore, Ärzte sowie nichtärztliches Assistenzpersonal und nicht zuletzt für die Patienten. Nach unserer Kenntnis gibt es derzeit keine öffentlich zugänglichen Informationen darüber, ob und in welchem Ausmaß die HbA_{1c}-Messung in Deutschland überhaupt für diagnostische Zwecke eingesetzt wird. Ungelöst bleibt dabei der eher arbiträr international festgesetzte Schwellenwert von HbA_{1c} von 6,5 % (48 mmol/mol).

Allerdings ist der „HbA_{1c}-Markt“ insgesamt intransparent. Damit das Thema „Qualität der HbA_{1c}-Messung“ im Bewusstsein aller Beteiligten bleibt und entsprechende Informationen zeitnah zur Verfügung stehen, sollten systematische Auswertungen und Darstellungen der Ergebnisse von RV einmal im Jahr erfolgen und publiziert werden. Angeregt wird in diesem Zusammenhang eine deutliche Verbesserung der Kommunikation aller Beteiligten durch Etablierung eines „Round Table HbA_{1c}“ unter Leitung der KLD. Im gleichen Sinne sollte eine stärkere Einbindung der internationalen und europäischen Fachgesellschaften im Bereich der Diabetologie (ADA/EASD) und der Labormediziner/klinischen Chemiker (IFCC) in das Thema HbA_{1c}-Messung erfolgen.

Interessenkonflikt

LH ist Anteilseigner der Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, und von ProSciento, San Diego, USA. Er ist Berater einer Reihe von Firmen, die neue diagnostische und therapeutische Optionen für die Diabetestherapie entwickeln.

PK hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Manuskript. Sie ist Angestellte von INSTAND, Düsseldorf.

GF ist Ärztlicher Leiter und Geschäftsführer des IDT (Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm), das klinische Studien zu Medizinprodukten für die Diabetestherapie auf eigene Initiative oder im Auftrag für verschiedene Firmen durchführt. GF/IDT erhielt bzw. erhält Vortrags-/Beratungshonorare von Abbott, Ascensia, Bayer, Berlin-Chemie, Becton-Dickinson, Dexcom, LifeScan, Menarini Diagnostics, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Sensile und Ypsomed.

DGK hat keine Interessenkonflikte. Er ist Angestellter des Instituts für Klinische Chemie, Med. Hochschule Hannover.

WK erklärt keine Interessenskonflikte zu haben.

RL erklärt folgende potenzielle Interessenkonflikte: Advisory Boards: Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma; Vortragshonorare: AstraZeneca, Bayer Vital, Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma, MSD, Sanofi

LM ist angestellter Arzt bei der MVZ DaVita Dormagen GmbH. Er erhält bzw. erhielt Vortrags- und/oder Beraterhonorare von folgenden Firmen: AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Merck Inc, MSD Sharp&Dohme, NovoNordisk, Praxisnetz Dormagen, Servier. Er erklärt, keinen potentiellen Interessenskonflikt mit dem vorliegenden Manuskript zu sehen. UAM hat seit 2010 keine persönlichen Honorare oder Reisekosten von pharmazeutischen Unternehmen erhalten. Seine Arbeitsgruppe erhielt Forschungsunterstützung von Fresenius Medical Care, VDBD, Diabeteszentrum Thüringen e.V., Haemopharm, NOVO Nordisk, Abbott, Pfizer Pharma, European Association for the Study of Diabetes auf ein Drittmittelkonto des Universitätsklinikums Jena.

DMW hat Honorare für Vorträge und Advisory Boards folgender Firmen erhalten: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, NovoNordisk, Sanof. Er ist Präsident der DDG.

JR erklärt keine Interessenkonflikte.

MS hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Manuskript. Er ist Vorstandsvorsitzender von Instand, Düsseldorf

HW erklärt keine Interessenkonflikte.

MN erklärt folgende potenzielle Interessenkonflikte: Advisory Board: Becton Dickinson; Vortragshonorare: Boehringer Ingelheim, Roche Diagnostics, Siemens; Ringversuchsleiter bei INSTAND e. V.; Mitglied des Präsidiums der DGKL und des Stiftungsbeirats des RfB; Berufung von der BÄK zum Mitglied des Beirats und von D1 zur Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen.

Literatur

- [1] Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676–1685
- [2] Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995; 310: 83–88
- [3] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865
- [4] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl. 1): S11–S66
- [5] John WG. Use of HbA_{1c} in the diagnosis of diabetes mellitus in the UK. The implementation of World Health Organization guidance 2011. *Diabet Med* 2012; 29: 1350–1357
- [6] Nauck M, Petersmann A, Müller-Wieland D et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2017; 12 (Suppl. 2): S94–S100
- [7] Kowall B, Rathmann W. HbA_{1c} for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 477–491
- [8] Kowall B, Rathmann W, Landgraf R. Is HbA_{1c} a valid and feasible tool for the diagnosis of diabetes? *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93: 314–316
- [9] Landgraf R, Kowall B, Rathmann W. HbA_{1c} – ein Alleskönner? *Der Diabetologe* 2011; 7: 335–346
- [10] Hanas R, John G. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Clin Chem* 2010; 56: 1362–1364
- [11] Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2014; 111: A1583–A1618
- [12] Kaiser P, Spannagl M, van Campenhout C et al. HbA_{1c}: EQA in Germany, Belgium and the Netherlands using fresh whole blood samples with target values assigned with the IFCC reference system. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 1769–1775
- [13] Kaiser P, Peetz D, Spannagl M. Qualitätssicherung in der Diabetologie: HbA_{1c}-Ringversuche – etabliert mit kommutablen Probenmaterial. *Diabetologie* 2016; 12: 1–4
- [14] Rathmann W, Kowall B, Tamayo T et al. Hemoglobin A1c and glucose criteria identify different subjects as having type 2 diabetes in middle-aged and older populations: the KORA S4 / F4 Study. *Ann Med* 2012; 44: 170–177
- [15] Roth J, Muller N, Lehmann T et al. Comparison of HbA_{1c} Measurements using 3 Methods in 75 Patients Referred to One Outpatient Department. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017. doi:10.1055/s-0043-110053
- [16] Müller-Wieland D, Petermann A, Nauck M et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus (DDG Praxisempfehlung). *Diabetologie* 2016; 11: S78–S81
- [17] Köbberling J, Kerlin A, Creutzfeldt W. The reproducibility of the oral glucose tolerance test over long (5 years) and short periods (1 week). *Klin. Wochenschr* 1988; 58: 527–530
- [18] Balion CM, Raina PS, Gerstein HC et al. Reproducibility of impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG) classification: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1180–1185
- [19] Dagogo-Jack S. Pitfalls in the use of HbA_{1c} as a diagnostic test: the ethnic conundrum. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 589–595
- [20] Harada K, Sumida K, Yamaguchi Y et al. Relationship between the accuracy of glycemic markers and the chronic kidney disease stage in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2014; 82: 107–114
- [21] Chen HS, Wu TE, Lin HD et al. Hemoglobin A(1c) and fructosamine for assessing glycemic control in diabetic patients with CKD stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 867–874
- [22] Heinemann L, Deiss D, Siegmund T et al. Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes (DDG Praxisempfehlung). *Diabetologie und Stoffwechsel* 2017; 12 (Suppl. 2): S242–S262
- [23] Cohen RM, Franco RS, Khera PK et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA_{1c}. *Blood* 2008; 112: 4284–4291
- [24] Sayinalp S, Sozen T, Usman A et al. Investigation of the effect of poorly controlled diabetes mellitus on erythrocyte life. *J Diabetes Complications* 1995; 9: 190–193
- [25] Andreis E, Appel M, Küllmer KA. Kalibrierung von Messsystemen zur Blutzuckerselbstkontrolle. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2013; 22: 149–155

- [26] Mosca A, Weykamp C. Feasibility of an EQAS for HbA_{1c} in Italy using fresh blood samples. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: e151 –e153
- [27] Leters-Westra E, Slingerland RJ. Three of 7 hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet generally accepted analytical performance criteria. *Clin Chem* 2014; 60: 1062 – 1072
- [28] Hirst JA, McLellan JH, Price CP et al. Performance of point-of-care HbA_{1c} test devices: implications for use in clinical practice – a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 167 – 180