

Hvilke HbA1c-metoder er gode (nok)?

NORSK kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (NOKLUS) har undersøkt analysekvaliteten på flere HbA1c-metoder. Dokumentasjonen er basert på resultater fra ekstern kvalitetsvurdering.

Av NINA GADE CHRISTENSEN,
daglig leder i NOKLUS

Artikkelen er basert på en presentasjon på Diabetesforum i Oslo i 2008, men er ajourført med data fra ekstern kvalitetsvurdering i regi av NOKLUS i 2008 – 2010. I denne perioden har det vært seks utsendelser á to nivåer til mindre laboratorier og dobbelt så mange til større laboratorier.

Kontrollmateriale og fasitetablering

Det ideelle utgangspunktet for ekstern kvalitetsvurdering er å benytte kontrollmaterialer med pasientlik matrix og få etablert fasit med en referansemetode. Da kan ekstern kvalitetsvurdering også benyttes til metodevalidering. Resultater fra alle som benytter samme metode kan inngå i beregningen av metodens presisjon, beregnet som gjennomsnittlig intern reproducerbarhet og reproducerbarheten mellom laboratorier. Man kan få et mål på metodens uriktighet ved å beregne eventuelle avvik fra sann verdi og man kan få et mål på metodens totalfeil. Disse beregningene gir et bilde av den generelle analysekvaliteten for instrumentet/metoden. De sier ikke noe om kvaliteten på analyseringen ved det

enkelte laboratorium, men gir et bilde av hvor godt instrumenttypen gjennomsnittlig fungerer i praksis.

Kontrollene som NOKLUS benytter til HbA1c er fersktappet EDTA-blod fra personer med eller uten diabetes. Nivået av HbA1c blir det som naturlig finnes i prøvene. Konsentrasjonen av HbA1c i kontrollene fra NOKLUS har i den aktuelle perioden variert fra 4,98 til 7,88 HbA1c (%) for utsendelser til mindre laboratorier og fra 4,98 til 9,48 HbA1c (%) for større laboratorier.

Alle kontroller blir sendt til European Reference Laboratory for Glycohemoglobin (ERL) i Nederland for fasitbestemmelse på metode kalibrert etter prinsipp gitt av International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Verdiene blir oppgitt både i henhold til IFCC, og omregnet med "Masterlikning" for å gi verdier tilsvarende nivået som ble benyttet av The Diabetes Control and Complications Trial Research Group i USA (DCCT). DCCT-verdien betegnes også NGSP-verdi etter National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) som arbeider for harmonisering av HbA1c-metoder (1).

Alle aktuelle HbA1c-metoder som benyttes i Norge er sporbare til IFCC, men blir oppgitt med verdier tilsvarende DCCT/NGSP.

Krav til analysekvalitet

I 1999 var det en konferanse i Stockholm der temaet var kvalitetsmål innen laboratoriemedisin. Denne resulterte i "Stockholm consensus" (3) med følgende hierarkiske modell for å sette krav til analysekvalitet.

- 1) Krav basert på hvilken effekt analytisk kvalitet har på kliniske avgjørelser i spesifikke kliniske situasjoner.
- 2) Krav basert på hvilken effekt analytisk kvalitet har på kliniske avgjørelser i alminnelighet.
 - a) Basert på biologisk variasjon.
 - b) Basert på klinikernes mening.
- 3) Publiserte profesjonelle anbefalinger.
 - a) Nasjonale eller internasjonale ekspertgrupper.
 - b) Lokale ekspertgrupper.
- 4) Mål satt av
 - a) Myndighetene.
 - b) Organisasjoner innen Ekstern kvalitetsvurdering.
- 5) Mål basert på "State of the art"
 - a) Beregninger fra Ekstern kvalitetsvurdering.
 - b) Litteratur om aktuelle metoder.

Jo høyere opp på denne listen, desto

$$\text{Masterlikning: HbA1c}_{(\text{DCCT/NGSP})} = 0,0915 \cdot \text{HbA1c}_{(\text{IFCC})} + 2,15 \quad (2)$$

Tabell 1 Oversikt over instrumenter som inngår i vurderingen. Point of Care-instrumenter er merket med POC.

Instrument/metode	POC	Produsent	Antall pr 2010	Symbol i figurer
Afinion	POC	Axis-Shield PoC	599	◆
DCA 2000/2000+/Vantage	POC	Siemens/Bayer	616	▲
NycoCard HbA1c	POC	Axis-Shield PoC	45	●
Architect		Abbott	7	●
BioRad Variant		BioRad	8	▲
Cobas m/TinaQuant		Roche	21	◆
G7/G8 HPLC Tosoh		Tosoh	8	■

bedre er kravene fundert. Kravene som er benyttet i denne artikkelen er i kategoriene 1 til 3. Følgende kilder har vært benyttet:

- National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) (1).
- American Diabetes Association (ADA) (4).
- Helsedirektoratets Nasjonale faglige retningslinjer (NFR) (5).
- Biologisk variasjon (6).

Analysekvalitet

Instrumentene/metodene som inngår i vurderingen er vist i tabell 1.

Presisjon

Intern reproduserbarhet (dag til dag):

Ved ekstern kvalitetsvurdering i regi av NOKLUS, skal deltakerne analysere kontrollene i duplikat, helst to ulike dager innen analyseperioden på fire dager.

Differansen mellom duplikatene er et svært usikkert estimat av den enkelte deltakers interne reproduserbarhet, men kombineres differansen mellom duplikatmålingene fra alle som benytter samme metode, vil det gi et godt estimat av metodens interne reproduserbarhet, gitt at antall deltakere ikke er for lavt. Variasjonskoeffisienten (CV(%)) beregnes ut fra følgende formel:

$$CV(\%) = \sqrt{\frac{\sum diff^2}{2n}} \cdot 100\% \cdot \frac{1}{\bar{x}}$$

Forklaring av formelen:

diff = differansen mellom duplikatmålingene fra den enkelte deltaker

n = antall differanser som inngår i beregningen

x = gjennomsnittet av alle målingene som inngår i beregningen.

Krav til intern reproduserbarhet kan blant annet baseres på medisinske kriterier eller på biologisk variasjon. ADA (4) og NFR (5) har satt kravet til CV(%) ≤ 3, mens biologisk variasjon

tilsier en CV(%) ≤ 1,7 (6).

Se Figur 1 A og B

Det er kun NycoCard HbA1c (POC) som ikke tilfredsstillt kravene fra ADA/NFR. Metoden har for stor impresisjon. Den gjennomsnittlige bruker av denne metoden får en CV (%) på ca 4. Metoden viser noe bedre presisjon i det viktige området 7 – 8 HbA1c (%). De øvrige POC-instrumentene; Afinion og DCA, samt Architect, tilfredsstillt kravene fra ADA/NFR, men ikke kravene basert på biologisk variasjon. BioRad Variant, Cobas m/TinaQuant og G7/G8 HPLC Tosoh tilfredsstillt begge kravene.

Reproduserbarhet mellom laboratorier som benytter samme metode:

Reproduserbarheten mellom laboratoriene er beregnet fra enkeltverdier fra hver deltaker som benytter samme metode.

ADA (4) har satt krav til at det skal gi en CV(%) ≤ 5.

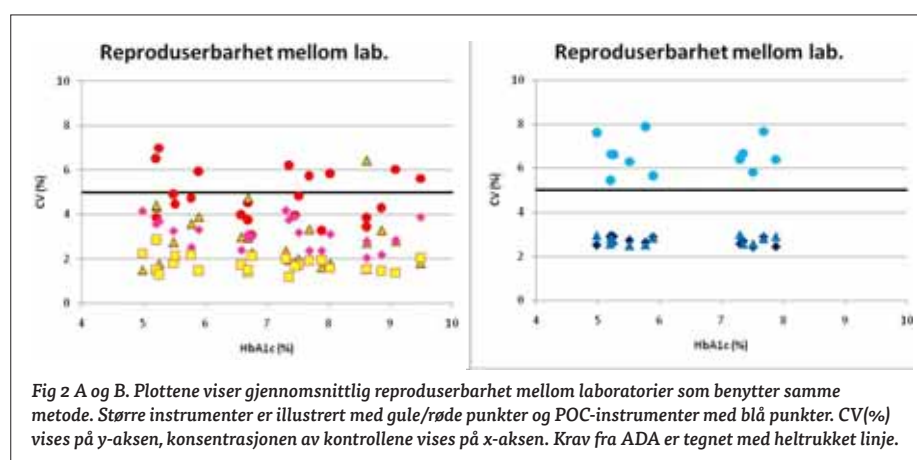
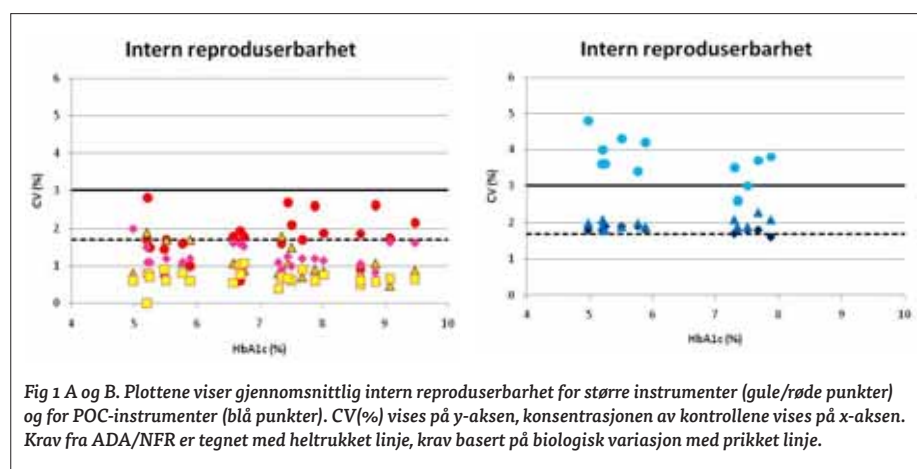
Se Figur 2 A og B

Laboratorier som benytter NycoCard

HbA1c (POC) har større impresisjon mellom laboratoriene enn krav fra ADA tilsier. Det samme gjelder delvis Architect, der kravene tilfredsstillt for noen utsendelser, for andre ikke. Det er med andre ord stor usikkerhet i presisjonsberegningene. Det er kun syv deltakere som benytter Architect og det kan forklare dette. BioRad Variant har også få deltakere, og presisjonsberegningene varierer en god del her også, men impresisjonen er, med ett unntak, innenfor kravene. De øvrige instrumentene har en impresisjon som ligger godt innenfor kravet.

Riktighet

Når kontrollmaterialet er pasientlikt (kommutabelt) og fasit fra referansemetode foreligger, kan metodenes riktighet beregnes. Avviket mellom medianen innen de ulike metodegruppene og fasit fra referansemetoden beregnes i HbA1c-enheter. Avvikene er vurdert mot krav



basert på biologisk variasjon (6).

Se Figur 3 A og B

Den biologiske variasjon for HbA_{1c} er liten, og krav basert på disse blir derfor snevre. Ingen instrumenter/metoder tilfredsstillt dette kravet. De større instrumentene gir generelt for høye verdier. Architect viser størst avvik, i størrelsen +0,4 til +0,6 for verdier > 6 HbA_{1c} (%), mens Cobas m/TinaQuant viser best samsvar og verdier > 6 HbA_{1c} (%) gir godt samsvar. Av POC-instrumentene viser DCA-serien best samsvar.

Totalfeil i forhold til sann verdi for pasienten

NGSP (1) har satt krav til totalfeil som tilsier at avviket mellom målt verdi og sann verdi for pasienten ikke skal overskride 0,75 HbA_{1c} (%) i det kritiske området mellom 7 og 8 HbA_{1c} (%). I beregning av totalfeil inngår derfor avvik for metoden, intraindividuell biologisk variasjon (5) og intern reproduserbarhet.

$$\text{Totalfeil} = |\text{Avvik}| + 1,65 \cdot \sqrt{CV_{ibv}^2 + CV_{int\ rep}^2} \cdot M / 100\%$$

Feilen er beregnet med $p=0,05$.

Avvik er beregnet i HbA_{1c}-enheter
1,65 er z-verdi for ensidig 95 % konfidensintervall

CV_{ibv} = intraindividuell biologisk variasjon

$CV_{int\ rep}$ = intern reproduserbarhet

M = Medianen for gruppen

Se Figur 4 A og B

Av de store instrumentene er det igjen Architect som ikke tilfredsstillt kravene. For POC-instrumenter gir NycoCard HbA_{1c} (POC) verdier delvis innenfor og delvis utenfor kravene. Dette er kanskje litt overraskende siden NycoCard HbA_{1c} (POC) stort sett har gitt verdier utenfor krav til både presisjon og riktighet. Men, i aktuelt område for vurdering av totalfeil, er intern reproduserbarhet nesten

innenfor kravene og avviket er også delvis akseptabelt.

Konklusjon

Krav til presisjon og totalfeil tilfredsstillt både av instrumenter benyttet på større laboratorier og av POC-instrumenter. Kravene til riktighet benyttet i denne artikkelen, er meget strenge, og ingen av instrumentene/metodene tilfredsstillt disse ved alle utsendelsene. Totalt sett vurderes Afinion, DCA 2000/2000+/Vantage, BioRad Variant, Cobas m/TinaQuant og G7/G8 HPLC Tosoh som gode (nok), mens NycoCard HbA_{1c} (POC) og Architect ikke er det. Det er relativt få deltakere med Architect, så usikkerheten i beregningene er rimelig stor, men siden verdiene viser jevnt over for stor upresisjon og stort avvik, er det likevel god grunn til å trekke denne konklusjonen. ■

Referanser

- 1) <http://www.ngsp.org/news.asp>
- 2) Geistranger A, et al. Statistical Methods for Monitoring the Relationship between the IFCC Reference Measurement Procedure for Hemoglobin A_{1c} and the Designated Comparison Methods in the United States, Japan and Sweden. *Clinical Chemistry* 2008, 54:8: 1379-1385
- 3) <http://www.eqalm.org/Symposium09/Final/Stockholm%20Consensus%20document.pdf> (jan. 2011)
- 4) Twomey PJ et al. Issues to consider when attempting to achieve the American Diabetes Association clinical quality requirement for haemoglobin A_{1c}. *Current Medical research and opinion*, 2003, 19:8: 719-723
- 5) Helsedirektoratet. Nasjonale kliniske retningslinjer. Diabetes. Forebygging, diagnostikk og behandling. 2009, 15-1674: 121
- 6) <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (jan. 2011)

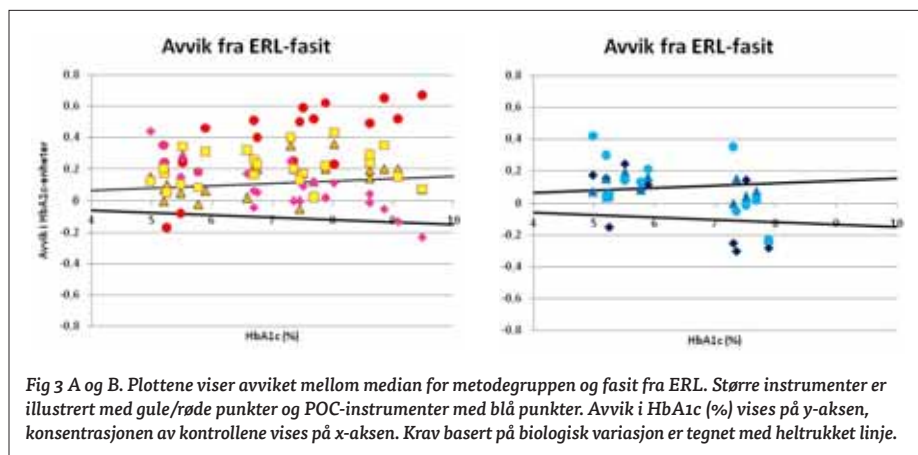


Fig 3 A og B. Plottene viser avviket mellom median for metodegruppen og fasit fra ERL. Større instrumenter er illustrert med gule/røde punkter og POC-instrumenter med blå punkter. Avvik i HbA_{1c} (%) vises på y-aksen, konsentrasjonen av kontrollene vises på x-aksen. Krav basert på biologisk variasjon er tegnet med heltrukket linje.

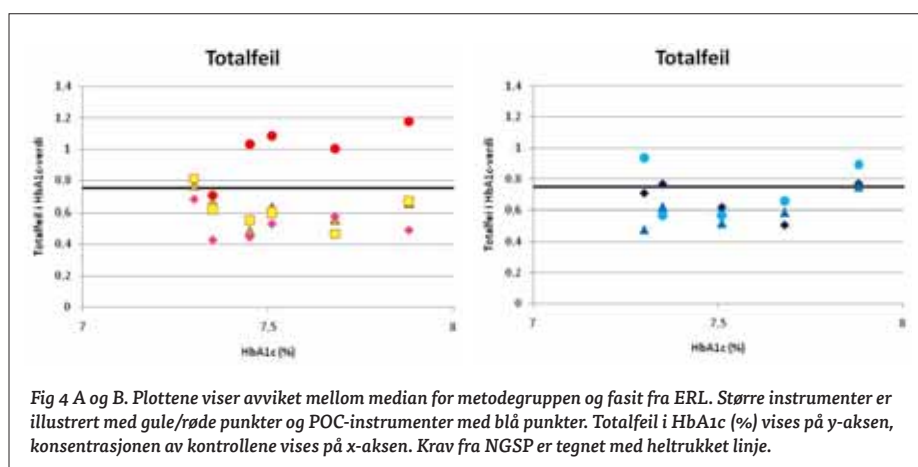


Fig 4 A og B. Plottene viser avviket mellom median for metodegruppen og fasit fra ERL. Større instrumenter er illustrert med gule/røde punkter og POC-instrumenter med blå punkter. Totalfeil i HbA_{1c} (%) vises på y-aksen, konsentrasjonen av kontrollene vises på x-aksen. Krav fra NGSP er tegnet med heltrukket linje.