

Kvalitetsmål för HbA1c-metoder i kliniskt bruk

Rekommendationen är framtagen av Equalis expertgrupper för proteinanalyser och patientnära analyser. Denna reviderade version (2.2) ersätter tidigare rekommendation Kvalitetsmål för HbA1c-metoder vid diagnostik av typ 2 diabetes version 2.1, daterad 2014-04-09.

Gruppen för proteinanalyser består av Magnus Hansson (ordförande), Jonas Bengtsson, Marcus Clarin, Magnus Förnvik Jonsson, Catarina Grindegård, Anders Larsson, Morgan Lundgren och Annika Wästerby.

Gruppen för patientnära analyser består av Jenny Apelqvist, Stina Boräng, Barbro Eriksson, Finn Thormark Fröst, Jeanette Norberg, Alexandra Ringqvist, Martin Samuelsson och Oskar Wiesner.

Equalis rekommendationer tas fram i syfte att harmonisera undersökningsresultat inom medicinsk diagnostik i Sverige. De riktar sig till hälso- och sjukvårdspersonal.

Frågor angående rekommendationen ställs till info@equalis.se.

Sammanfattning

För både patientnära analys av HbA1c och för analys vid sjukhuslaboratorier behöver noggrannheten i HbA1c-bestämningarna kontinuerligt bedömas så att det säkerställs att tillräcklig kvalitet uppnås. Rekommendationen beskriver hur interna och externa kvalitetskontroller bör användas för att bedöma analyskvaliteten och förklarar de krav som också är viktiga för att uppnå tillräcklig kvalitet. Rekommendationen innehåller även en beskrivning av fysiologiska felkällor för HbA1c. Ett instrument som används för HbA1c-analys ska ha en felmarginal som är mindre än $\pm 3,5$ mmol/mol, med 95 % sannolikhet (d.v.s. i 19 fall av 20), vid 48 mmol/mol som är diagnosgränsen för diabetes typ 2 ^[1].

Bakgrund

Sedan 1 januari 2014 kan HbA1c användas för diagnostik av diabetes typ 2 i Sverige. Förutsättningen är att ett förhöjt HbA1c-värde upprepas vid ett nytt provtagningstillfälle, eller kombineras med förhöjt fasteglukosvärde, eller förhöjt glukosvärde vid glukosbelastning. Ett villkor för klinisk användning av instrument och metoder för analys av HbA1c är att felmarginalen understiger $\pm 3,5$ mmol/mol (med 95 % sannolikhet d.v.s. i 19 fall av 20), vid diagnosgränsen 48 mmol/mol ^[1]. Tillåten felmarginal beräknas utifrån bias + $1,65 \times SD$ där maximal bias är 1,5 mmol/mol och mellanlaboratorievariationen är 2,5 % av nivån HbA1c ^[2]. Detta kvalitetsmål gäller i hela mätområdet och är speciellt viktigt i området 40–80 mmol/mol, där merparten av patientresultaten återfinns och där både diagnostik och uppföljning sker. Eftersom kvalitetsmålet tar hänsyn till både bias och imprecision, kommer kvalitetsmålet uttryckt i mmol/mol att variera beroende av nivå. I detta dokument ges riktlinjer för att avgöra om HbA1c-resultaten från ett visst instrument uppfyller kvalitetsmålen. Utgångspunkten är de kvalitetsmål som Equalis tidigare formulerat tillsammans med Svensk förening för klinisk kemi (SFKK) och Svensk förening för diabetologi (SFD) ^[3].

Hur noggrant är HbA1c-resultatet?

Ett resultat som kommer från ett laboratorieinstrument är aldrig riktigt exakt. Felmarginalen får dock inte vara för stor. Sjukhuslaboratorier lägger ner ett stort arbete på att kontinuerligt kontrollera och uppskatta hur stor felmarginalen till resultatet är. Även för patientnära HbA1c-

Expertgrupperna för proteinanalyser och patientnära analyser

instrument som används för diagnostik är det viktigt att veta hur stor felmarginalen är. I det här dokumentet beskrivs hur detta kan gå till.

Kontrollprov

För att kontrollera och följa analysinstrumentets noggrannhet ska laboratorierna använda två olika typer av kontrollprov, internkontroll och externkontroll. Kontrollprovet bör bestå av ett så patientlikt material som möjligt. Om instrumentet ger avvikande svar på kontrollprov utgås det från att det även ger avvikande svar på patientprov. Instrumentet bör då inte användas innan felet är åtgärdat.

Internkontroll

Ett provmaterial där det förväntade resultatet känns till i förväg. En internkontroll kan mätas ofta, helst vid två olika nivåer (exempelvis normal och förhöjd nivå) varje dag som det aktuella instrumentet används. Om kontrollprov mäts mindre frekvent riskeras det att fel inte upptäcks i rimlig tid och patienter kan då tvingas kallas in för förnyad provtagning och bedömning. Efter byte av reagenslot, kassetlot eller åtgärder på instrumentet bör internkontroller också mätas.

Regler och tillåtna värden för resultat från internkontroller bestäms så att de ger störst möjlighet att upptäcka förändringar i instrumentets prestanda med minsta möjliga antal falsklarm. Ofta fastställs det för varje material ett "börvärde" och en tillåten spridning, standardavvikelsen (SD). En vanlig regel är att om internkontrollen hamnar utanför börvärdet ± 2 SD två gånger i rad (oavsett sida av börvärdet) eller en gång utanför börvärdet ± 3 SD är acceptansgränsen överskriden. Om detta sker bör instrumentet inte användas innan felet åtgärdats. Om variationskoefficienten (CV) vid upprepade analyser av samma kontrollprov är $>3,0\%$ över en längre tid, bör instrumentet inte användas för diagnostik.

Om fel upptäcks och åtgärdas kan riktigheten undersökas genom interna kontroller eller parallellkörning mot en metod som uppfyller kvalitetskraven. Dessa resultat kan ligga till grund för beslut om att instrumentet åter tas i bruk för analys. Se vidare på sida 4 under avsnitt Exempel på tolkning av resultat från internkontroll.

Externkontroll

Ett provmaterial där det förväntade resultatet inte känns till i förväg. Externkontroller mäts mer sällan än internkontroller. Samtliga resultat från externkontroller bör vara inom gränserna för kvalitetsmålet som beskrivs som maximalt tillåtet fel, eller "total error", vilket tar hänsyn till både bias och metodens imprecision^[2]. Bias-värdet (genomsnittsavvikelse från det åsatta värdet för kontrollen) och mellanlaboratorievaryationen (reproducerbarhet) erhålls från Equalis rapporter efter analys av okända prov över tid vid olika HbA1c-koncentrationer^[3]. Om mer än något enstaka resultat har varit utanför gränserna för kvalitetsmålet de närmaste föregående 6–12 månaderna tyder det på att mätresultaten är opålitliga. Den genomsnittliga avvikelsen från åsatt värde (åsatt värde utgörs av medel av rapportgruppernas medelvärden) bör vara $<1,5$ mmol/mol för de 6 senaste utskicksomgångarna, vilket också beräknas och presenteras i resultatrapporten. Se vidare på sida 4 hur resultat från externkontroll tolkas.

Fastställande av internkontrollens medelvärde och kontrollgränser

Vid införandet av nytt kontrollmaterial eller byte till ny kontrollot måste kontrollens börvärde (förväntat medelvärde) fastställas. För kontrollmaterial där fabrikanten uppgivit ett riktvärde bör det verifieras och vid behov justeras. Vid fastställande av börvärde bör underlaget omfatta totalt minst fem mätvärden, helst mätta vid olika tillfällen. För kontrollmaterial utan medföljande riktvärde eller egentillverkat kontrollmaterial krävs ett mer omfattande underlag för att fastställa förväntat medelvärde.

Expertgrupperna för proteinanalyser och patientnära analyser

Observera att gränsvärden som rekommenderas av leverantören oftast är alltför vida. För verifiering av leverantörens gränser och åsättande av preliminära varnings- (medelvärde ± 2 SD) och aktionsgränser (medelvärde ± 3 SD) bör minst tio kontrollprov mätas.

Metoder med tillräcklig noggrannhet

Metoderna som används vid sjukhuslaboratorierna i landet förväntas idag klara kvalitetsmålen för intern- och externkontroller enligt ovan. Vissa patientnära instrument uppfyller kvalitetsmålen, medan andra inte gör det.

Beslut om att HbA1c-resultat från ett visst instrument eller viss metod kan användas för diagnostik måste fattas av den som är medicinskt ansvarig för HbA1c-undersökningarna, eller någon som fått detta delegerat till sig. Detta gäller såväl för sjukhuslaboratorier som för patientnära metoder. Vid osäkerhet om ifall kraven uppnås vid patientnära analys rekommenderas att prov för diabetesdiagnos skickas till sjukhuslaboratorium för analys.

Fysiologiska felkällor för HbA1c

Även med hög analyskvalitet på HbA1c-analysen finns det enstaka individer för vilka HbA1c-värdet inte alltid avspeglar den glykemiska balansen. HbA1c kan vara missvisande till exempel vid tillstånd där erythrocytomsättningen inte är normal eller för bärare av hemoglobinvarianter. Det finns även andra faktorer som för enstaka individer kan ge felaktiga, för höga eller för låga, HbA1c-värden, och i vissa fall kan då olika mätprinciper ge olika resultat.^[4] Vid oväntade resultat kan verifiering med en annan metod vara av mer värde än upprepad mätning med samma metod. Om laboratoriet vid analys av HbA1c noterar omständigheter som kan påverka tolkningen av HbA1c-resultatet bör beställande kliniker uppmärksammas på dessa omständigheter i samband med resultatrapporteringen.

Expertgrupperna för proteinanalyser och patientnära analyser

Exempel på tolkning av resultat från internkontroll

För att snabbt kunna upptäcka instrumentproblem är det viktigt att alla resultat av internkontroller noteras. Alla kontrollresultat ska bokföras och signeras. Skriftliga regler för hur resultaten ska tolkas bör finnas på varje laboratorium. En vanlig rutin är att om två resultat i följd är utanför varningsgränsen, eller ett resultat utanför aktionsgränsen, tas instrumentet ur drift tills felet avhjälpes.

Internkontroll ska göras på två nivåer. I tabellen nedan illustreras ett exempel på en nivå.

HbA1c kontroll – lot xxxx			Varningsgränser	Aktionsgränser	Tolkning	Signatur
Datum	Resultat	Börvärde	± 2 SD	± 3 SD		
1 nov	46	45	≤43 ≥48	≤42 ≥49	OK	Bl
3 nov	48	45	- ≤43 ≥48	≤42 ≥49	Varning! Mät en ny kontroll, OK om den andra kontrollen är OK. Stopp om den andra kontrollen ligger utanför varningsgräns	Bl
3 nov	45	45	- ≤43 ≥48	≤42 ≥49	OK	AK
6 nov	44	45	- ≤43 ≥48	≤42 ≥49	OK	AK
7 nov	42	45	- ≤43 ≥48	≤42 ≥49	Stopp	BL

Exempel:

Börvärde = 45,4 mmol/mol, SD = 1,14 mmol/mol, CV = 2,5 % ((SD/börvärde)x100)

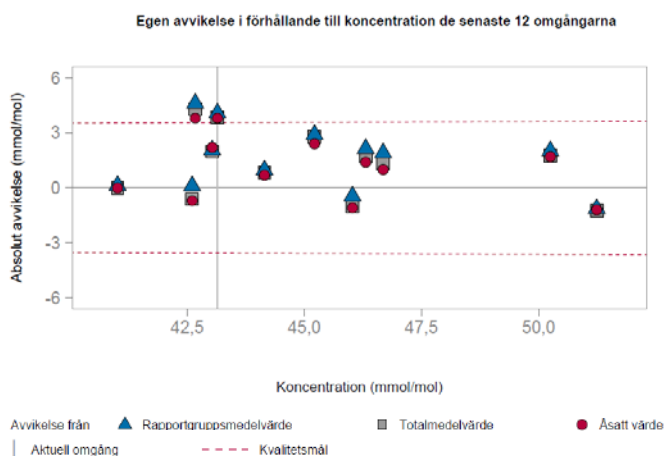
Tolkning av resultat från externkontroll

Mål för noggrannhet: Figuren till höger visar avvikelse från åsatt värde (röd punkt) för tolv omgångar för en deltagare i Equalis kvalitetssäkringsprogram för HbA1c (art.nr 12). Två resultat ligger utanför den rödmarkerade gränsen för kvalitetsmålet.

Målet är att minst 95 % av resultaten ska vara inom gränserna för kvalitetsmålet. Det betyder att enstaka resultat utanför gränserna kan förekomma. Detta gäller även om det bara mäts tio externkontroller under ett år. Nedan föreslås hur många "enstaka" resultat utanför gränserna som maximalt kan accepteras:

- För upp till tre kontrollresultat: Alla måste vara inom gränserna för kvalitetsmålet.
- För 4–9 kontrollresultat: Max ett resultat utanför gränserna för kvalitetsmålet.
- För 10–11 kontrollresultat: Max två resultat utanför gränserna för kvalitetsmålet.

I figuren ovan är två av tolv resultat utanför kvalitetsmålsgränsen, vilket alltså kan accepteras.



Expertgrupperna för proteinanalyser och patientnära analyser

Mål för systematisk avvikelse: För de sex senaste omgångarna får genomsnittsavvikelsen inte vara utanför $\pm 1,5$ mmol/mol. Värdet beräknas i resultatrapporten från Equalis.

Referenser

- [1] Lilja et al (2013) HbA1c blir kompletterande metod för diagnostik av diabetes. Samordnat införande i Sverige januari 2014. Läkartidningen 110, 2247–2248.
- [2] Equalis kvalitetsmål för extern kvalitetssäkring U040 (vers.2.6), https://www.equalis.se/media/j1dbu0ne/u040_kvalitetsm%C3%A5l_equalis_2-6.pdf
- [3] Genomförande av IFCC-kalibreringen för HbA1c – rekommendationer från SFKK och EQUALIS Revision 1 2010-08-26.
- [4] Jendle et al (2020) När HbA1C inte stämmer. Läkartidningen 117, 1–4.