

## Kvalitetsmål för HbA1c-metoder som används för diagnostik av typ 2 diabetes

Gunnar Nordin, Equalis

*Rekommendationen är framtagen av Equalis expertgrupper för proteinanalyser och patientnära analyser. Denna reviderade version (2.1) ersätter tidigare version från och med 2014-04-09.*

*Gruppen för proteinanalyser består av Aleksandra Mandic Havelka (ordförande), Karin Bolin, Lars-Olof Hansson, Magnus Jonsson, Anders Larsson, Benny Larsson, Ronald Lautner och Göran Oleröd. Gruppen för patientnära analyser består av Lena Norlund (ordförande), Helina Hansson, Pia Karlsson, Harriet Liljenbring, Maria Rotzen Östlund och Katarina Skov-Poulsen.*

*Frågor angående kvalitetskrav för HbA1c besvaras av Equalis kontor. (telefon: 018-69 31 45, e-post: info@equalis.se)*

### Hur noggrant är HbA1c-resultatet?

Ett resultat som kommer från ett laboratorieinstrument är aldrig riktigt exakt. Felmarginalen får dock inte vara för stor. Sjukhuslaboratorierna lägger ner ett stort arbete på att kontinuerligt kontrollera och uppskatta hur stor felmarginalen till resultaten är. Från och med 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 provtagningsstillfälle, kombineras med förhöjt fastglukosvärde eller kombineras med förhöjt glukosvärde vid glukosbelastning. Ett villkor är att instrumentet som används för HbA1c-analys har en felmarginal som är mindre än +/- 3,5 mmol/mol, med 95 % sannolikhet (i 19 fall av 20), vid diagnosgränsen 48 mmol/mol<sup>[1]</sup>.

Ett litet genomsnittligt fel på 2 mmol/mol för HbA1c kan betyda att 5 % för många eller 5 % för få personer får en livslång diabetesdiagnos. Därför är det viktigt att HbA1c-värdet är så riktigt som möjligt när det används för att avgöra en livslång diagnos. HbA1c-värdet ska naturligtvis vara så korrekt som möjligt även vid uppföljning av patienter med känd diabetes. Vid uppföljning av HbA1c-värdet hos en känd patient har man dock möjlighet att kontrollera uppenbart avvikande resultat, t ex genom nytt prov.

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.

I detta dokument ges några förslag till regler 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)<sup>[2]</sup>.

### Kontrollprov

Laboratorierna använder två olika typer av kontrollprov. Ett provmaterial där man i förväg känner till det förväntade resultatet kallas *internkontroll*. En internkontroll kan mätas ofta. En *externkontroll* är ett provmaterial där man i förväg inte känner till det förväntade resultatet. Externkontroller mäts mera sällan. Kontrollmaterialet för både interna och externa kontroller bör vara så patientlikt som möjligt. Om instrumentet ger avvikande svar på kontrollprov utgår man från att det även ger avvikande svar på patientprov. Instrumentet bör då inte användas för diagnostik innan felet är åtgärdat.

Resultat från externkontroll (Equalis): Samtliga resultat från externkontroller bör vara inom gränserna för kvalitetsmålen. Om mer än något enstaka resultat (se nästa sida) har varit utanför gränserna de närmaste föregående 6 – 12 månaderna tyder det på att instrumentet och mätresultaten är opålitliga. Den genomsnittliga avvikelser från värdet mätt med referensmetoden bör vara < 1,5 mmol/mol för de 6 senaste utskicksomgångarna.

## Expertgrupperna för proteinanalyser och patientnära analyser

**Resultat från internkontroll:** Man bör mäta internkontroll, helst vid två olika nivåer (exempelvis normal och förhöjd nivå) varje dag som det aktuella instrumentet används. Om man mäter kontrollprov mindre frekvent riskerar man att inte upptäcka fel i rimlig tid och kan då tvingas kalla in patienter för förnyad provtagning och bedömning.

Efter byte av reagenslot eller andra åtgärder på instrumentet bör internkontroller också mätas.

### Regler för kontrollresultat

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 fastställer man för varje material ett ”börvärde” och en tillåten spridning, standardavvikelsen (s). En vanlig regel är att om internkontrollen hamnar utanför börvärdet  $\pm 2$  s två gånger i rad (oavsett sida av börvärdet) eller 1 gång utanför börvärdet  $\pm 3$  s är acceptansgränsen överskriden, likaså om variationen är  $>3,0$  CV % över en längre tid. Om detta sker bör instrumentet inte användas innan felet åtgärdats. Observera att gränsvärden som rekommenderas av tillverkare av instrument eller kontrollmaterial oftast är allför vida.

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.

### Metoder med tillräcklig noggrannhet

Metoderna som används vid sjukhuslaboratorierna i landet förväntas idag klara kvalitetsmålen för intern- och externkontroller enligt ovan. För närvarande är det endast en mindre andel av patientnära instrument som förväntas uppfylla målen.

Den som är medicinskt ansvarig för analyserna kan fatta beslut om att andra regler än ovanstående ska gälla lokalt. Vid osäkerhet om kraven uppnås vid patientnära analys rekommenderas att prov för diabetesdiagnos skickas till sjukhuslaboratorium för analys.

### Förslag till tolkning av resultat från externkontroll

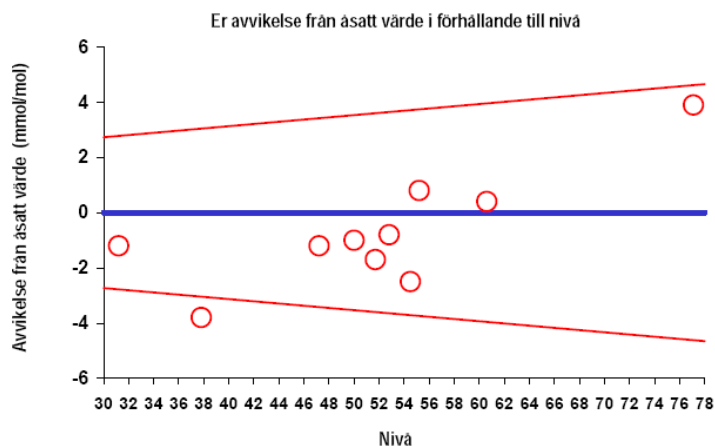
Mål för noggrannhet: Figuren till höger visar avvikelse från åsatt värde för 10 utskick för en deltagare i Equalis kvalitetssäkringsprogram för HbA1c. Ett (1) resultat ligger utanför den rödmarkerade gränsen för kvalitetsmålet.

Målet är att minst 95 % och helst 100 % av resultaten ska vara inom gränserna för kvalitetsmålet. Det betyder att enstaka resultat utanför gränserna kan förekomma. Detta gäller även om man bara mäter 11 externkontroller under ett år. Nedan föreslås hur många ”enstaka” resultat utanför gränserna som maximalt kan accepteras:

- För upp till 3 kontrollresultat: Alla måste vara inom gränserna för kvalitetsmålet.
- För 4 – 9 kontrollresultat: Maximalt ett (1) resultat utanför gränserna för kvalitetsmålet.
- För 10 – 11 kontrollresultat: Max två (2) resultat utanför gränserna för kvalitetsmålet.

I figuren ovan är ett (1) av 10 resultat utanför kvalitetsmålsgränsen, vilket alltså kan accepteras.

Mål för systematisk avvikelse: För de 6 senaste utskicken får genomsnittsavvikelsen inte vara utanför  $\pm 1,5$  mmol/mol. Värdet beräknas i resultatrapporten från Equalis.



## Expertgrupperna för proteinanalyser och patientnära analyser

**Exempel på tolkning av resultat från internkontroll**

För att snabbt kunna upptäcka instrumentproblem är det viktigt att man noterar alla resultat av internkontroller. 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 avhjälpats.

I tabellen nedan illustreras ett exempel:

HbA1c kontroll – lotxxxx			Varningsgränser	Aktionsgränser	Tolkning	Signatur
Datum	Resultat	Börvärde	$\pm 2 s$	$\pm 3 s$		
1 nov	46	45	$\leq 43 \geq 47$	$\leq 42 \geq 48$	OK	BI
3 nov	47	45	- $\leq 43 \geq 47$	$\leq 42 \geq 48$	Varning! Mät en ny kontroll, OK om den andra kontrollen är OK Stopp om den andra kontrollen ligger utanför varningsgräns	BI
3 nov	45	45	- $\leq 43 \geq 47$	$\leq 42 \geq 48$	OK	AK
6 nov	44	45	- $\leq 43 \geq 47$	$\leq 42 \geq 48$	OK	AK
7 nov	42	45	- $\leq 43 \geq 47$	$\leq 42 \geq 48$	Stopp	BL

Ex ovan medelvärde = 45,4 mmol/mol,  $s = 1,14$  mmol/mol,  $CV = 2,5 \%$   
 $CV\% = (s/medelvärde) \times 100$

**Fastställande av medelvärde och kontrollgränser**

Vid införandet av nytt kontrollmaterial eller byte till ny kontrollot måste kontrollens börvärde fastställas. För kontrollmaterial där fabrikanten uppgivit ett riktvärde bör det verifieras och vid behov justeras. Vid fastställande av börvärde bör underlaget omfatta totalt minst 5 mätvärden, helst mätta vid olika tillfällen. För kontrollmaterial utan medföljande riktvärde eller egentillverkat kontrollmaterial krävs ett mer omfattande underlag för att fastställa förväntat medelvärde.

Varnings- och aktionsgränser som uppges av leverantören är oftast för vida för att kunna användas i rutinarbetet på ett laboratorium. För verifiering av leverantörens gränser och åsättande av preliminära varnings- (medelvärde  $\pm 2 s$ ) och aktionsgränser (medelvärde  $\pm 3 s$ ) bör minst 10 kontrollprover mätas.

**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] Genomförande av IFCC-kalibreringen för HbA1c – rekommendationer från SFKK och EQUALIS Revision 1 2010-08-26.