

DIABETES MELLITUS

Neuer Referenzstandard für HbA_{1c}

Laboratorien, Kliniken und niedergelassene Praxen müssen Werte für glykiertes Hämoglobin jetzt in einer neuen Einheit angeben. Sie wird international verwendet.



Verfahren – rückverfolgbar und genauer ist (4). So stellte die IFCC bezüglich des NGSP-Standards fest: Die in der Hochdruckflüssigkeitschromatografie (HPLC) aufgetrennte, für die HbA_{1c}-Bestimmung maßgebliche Fraktion war mit anderen Hämoglobinkomponenten verunreinigt und damit ungenau.

Referenzpräparation enthält HbA₀ plus HbA_{1c}

Die neue Referenzpräparation für HbA_{1c} ist durch eine Mischung aus reinem HbA₀ und HbA_{1c} gebildet worden, das neue Referenzmessverfahren besteht aus einer HPLC, gekoppelt mit Massenspektrometrie (LC-MS/MS). Eine internationale Gruppe von Laboratorien wacht durch fortlaufende Vergleichsmessungen zwischen diesen Referenzlaboratorien darüber, dass die Zuverlässigkeit des Messverfahrens erhalten bleibt. Mittlerweile haben die internationalen Diabetesorganisationen ein Consensus-Statement zur neuen Standardisierung von HbA_{1c} abgegeben und damit die Notwendigkeit einer weltweiten Umstellung auf den neuen HbA_{1c}-Standard bekräftigt.

In der neuen Richtlinie der Bundesärztekammer (BÄK) zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen 2008 wurde festgelegt, dass alle quantitativen Untersuchungen in medizinischen Laboratorien der internen Qualitätskontrolle unterliegen (5).

Der externen Qualitätskontrolle (Ringversuche) unterliegen diejenigen Analyte, die in der Richtlinie in den Anlagen 1 a–d beziehungsweise B 1 a–c aufgeführt sind. Diese Analyte werden seit dem 1. Januar 2009 nach den Bewertungsgrenzen der neuen Richtlinie bewertet. Die neue Richtlinie zur Qualitätssicherung war am 1. April 2008 in Kraft getreten, mit einer Übergangs-

Der Anteil des glykierten Hämoglobins im Blut gilt als der beste Parameter für die Beurteilung der Qualität der Blutglucoseeinstellung eines Patienten im Zeitraum der vorausgegangenen acht bis zwölf Wochen. Seit Veröffentlichung der DCCT-Studie (Diabetes Control and Complication Trial) (1) hat sich die Messung einer Subfraktion des glykierten Hämoglobins, des HbA_{1c}-Werts, als Goldstandard im Diabetesmanagement durchgesetzt.

Ein niedrigerer HbA_{1c}-Wert ist bei einem Patienten mit Typ-I-Diabetes mit einem niedrigeren Risiko für mikrovaskuläre Schäden und langfristig auch für makrovaskuläre Folgeerkrankungen, wie einer diabetischen Retinopathie, assoziiert. In ähnlicher Weise war auch in der UKPDS-Studie (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (2) ein höherer HbA_{1c}-Wert beim Typ-II-Diabetes mit einem höheren Risiko für diabetesbedingte Langzeitkomplikationen verbunden. Für Patienten mit Diabetes haben die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften Zielwerte für den HbA_{1c} empfohlen, die jedoch individuell festgelegt werden sollen. Sie haben auch im Benchmark beim Vergleich verschiedener Diabe-

teszentren eine Bedeutung. Bei Patienten mit Typ-II-Diabetes wird in der Regel ein HbA_{1c}-Wert von unter sieben Prozent gefordert (3).

Neuer Standard ermöglicht internationale Vergleichbarkeit

Um die Vergleichbarkeit der Analysenwerte zu erreichen, wurde 1996 in der DCCT-Studie das National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) als Bezugssystem für HbA_{1c} eingerichtet. Obgleich der Standard aus analytischer Sicht kritisch zu bewerten war, hat die Standardisierung dazu geführt, dass alle auf dem Markt befindlichen HbA_{1c}-Analysesysteme einheitlich nach NGSP kalibriert worden sind und dadurch eine Vergleichbarkeit der Analysenwerte erreicht wurde. Dieser NGSP-HbA_{1c}-Standard war ein sogenannter Consensus-Standard ohne Bezug zur Richtigkeit und Rückverfolgbarkeit auf einen internationalen Standard höherer Zuverlässigkeit.

Die International Federation for Clinical Chemistry (IFCC) hatte dann eine Arbeitsgruppe gegründet zur Erarbeitung eines internationalen Standards für HbA_{1c} auf der Basis eines Referenzmessverfahrens, welches – im Gegensatz zu dem früheren

frist von 24 Monaten. Innerhalb dieses Zeitraums ist die **interne Qualitätskontrolle** auch von HbA_{1c} auf die neue Einheit und die neue Standardisierung umzustellen. In der neuen Anlage B 1 a ist der HbA_{1c}-Wert mit der neuen Einheit, und zwar mmol/mol, aufgeführt.

Die externe Qualitätskontrolle von HbA_{1c} wurde also auf der Basis eines verbesserten, internationalen Referenzmessverfahrens (6) am 1. Januar dieses Jahres auf die neue Einheit und die neuen Bewertungsgrenzen umgestellt.

Konsequenzen für Labors, Kliniken und ärztliche Praxen

Die Umstellung der internen und externen Qualitätskontrolle bedeutet für Kliniken, ärztliche Praxen und medizinische Laboratorien: Die interne Qualitätskontrolle in den Laboratorien und Kliniken ist mit der neuen Einheit und den neuen Bewertungsgrenzen spätestens bis zum 31. März 2010 nach Tabelle B 1 a der Richtlinie der BÄK einzuführen (4). Damit ändern sich auch die orientierenden numerischen Entscheidungsgrenzen für die Stoffwechselführung der diabetischen Patienten.

Den alten HbA_{1c}-Werten in Prozenten (NGSP) entsprechen die HbA_{1c}-Werte in mmol/mol wie folgt:

alt		neu
6,0 %	entspricht	42 mmol/mol
6,5 %	entspricht	48 mmol/mol
7,0 %	entspricht	53 mmol/mol
7,5 %	entspricht	58 mmol/mol

Der Referenzbereich für Gesunde ist 20 bis 42 HbA_{1c} [mmol/mol].

Die medizinischen Laboratorien haben ihre **interne Qualitätskontrolle** in Zusammenarbeit mit den Herstellern der Geräte und Reagenzien auf die neue HbA_{1c}-Einheit mmol/mol (HbA₀ + HbA_{1c}) spätestens bis zum Ende der Übergangsfrist am 31. März 2010 umzustellen.

Die Umrechnung von Prozent HbA_{1c} in HbA_{1c} mmol/mol (HbA₀ + HbA_{1c}) erfolgt nach der Formel:
HbA_{1c} (mmol/mol) = (% HbA_{1c} - 2,15) × 10,929

Bei der **externen Qualitätskontrolle**, den Ringversuchen also, ist die Umstellung auf die neue Einheit in Deutschland zum 1. Januar 2009 erfolgt, und die Ringversuchsorganisationen bewerten die Versuche auf dieser neuen Basis. Der Erste im Januar 2009 ergab, dass etwa 60 Prozent der teilnehmenden Laboratorien die HbA_{1c}-Ergebnisse in der neuen Einheit angegeben haben. Bei den übrigen Teilnehmern rechnete die Ringversuchsorganisation die von den Labors angegebenen Prozent(NGSP)-Werte in mmol/mol um. Diesem Vorgehen hatte der zuständige Beirat der BÄK zugestimmt, mit einer Übergangsphase von einem halben Jahr. Im ersten Ringversuch haben circa 90 Prozent der Laboratorien bei beiden versandten Proben ein richtiges Ergebnis erzielt.

Auch die Deutsche Diabetes-Gesellschaft ist informiert. Eine internetbasierte Umrechnung von der alten Einheit (Prozent) in die neue (mmol/mol) wird für den Patientengebrauch auch auf www.diabetes-deutschland.de angeboten. Wir empfehlen allen Laboratorien und Ärzten, zunächst die Ergebnisse der HbA_{1c}-Messung in der alten (Prozent) und in der neuen Einheit (mmol/mol) anzugeben.

Die Umstellung auf die IFCC-Kalibrierung und die neue Einheit wird weltweit angestrebt. In Großbritannien zum Beispiel soll sie

ab 1. Juni dieses Jahres erfolgen, und zwar – wie in Deutschland – mit einer Übergangsfrist. ■

*Prof. Dr. med. Hans Reinauer
Instand e. V., Düsseldorf**

*Prof. Dr. med. Werner A. Scherbaum
Universitätsklinikum Düsseldorf*

LITERATUR

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. *NEJM* 1993; 329: 977–86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
3. Scherbaum WA (Hrsg. im Auftrag der DDG): Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Aktualisierte Version 2008. Diabetologie und Stoffwechsel 2008; S2: S127–S205.
4. Mosca A, Goodall I, Hoshino T, Jeppson JO, John WG, Litle RR, Miedema K, Myers GL, Reinauer H, Sacks DB, Weykamp CW: Global standardization of glycated hemoglobin measurement: The position of the IFCC working group. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1077–80.
5. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(7): 341–55.
6. Kaiser P, Akerboom T, Reinauer H: Modified HPLC-electrospray ionization/mass spectrometry method for HbA_{1c} based on IFCC reference measurement procedure. *Clinical Chemistry* 2008; 54: 1018–22.

*Instand ist die Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien und führt im Auftrag der Bundesärztekammer Ringversuche durch.

WAS DIE WERTE HBA₀ UND HBA_{1c} BEDEUTEN

Die Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut ist nur eine Momentaufnahme zur Beurteilung des Glucosespiegels im Nüchternzustand oder nach dem Essen.

Die Bestimmung von glykiertem Hämoglobin (HbA_{1c}) erlaubt dagegen eine retrospektive Abschätzung der Glykämie, bei der mittlere Blutglucosekonzentrationen über Zeiträume von mehreren Wochen integriert werden. Die Halbwertszeit der Hämoglobine wird durch die Erythrozytenlebenszeit bestimmt, die 100 bis 120 Tage beträgt.

Das Ausmaß der Glykierung hängt neben der Lebensdauer des Hämoglobins im Wesentlichen von Ausmaß und Dauer der Hyperglykämie des

Diabetikers ab. Die Glykierung ist eine irreversible Reaktion. Ausgangsprodukt ist v. a. das native (unglykierte) HbA₀ (α2/β2). Durch Glykierung der β-Kette des Hb mit verschiedenen Kohlenhydraten entstehen die Unterfraktionen HbA_{1a1}, Hb_{1a2}, HbA_{1b} und HbA_{1c}. Die Summe dieser Unterfraktionen wird HbA₁ bezeichnet.

Die größte Fraktion der glykierten Hämoglobine ist HbA_{1c}, bei dem am N-terminalen Ende der β-Kette Glucose irreversibel angebunden ist. Dieses HbA_{1c} ist die Basis für das Referenzmessverfahren und für die Kalibrierung, wie sie die Arbeitsgruppe der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) erarbeitet hat.

Werner A. Scherbaum