

Globale Standardisierung von HbA1c

*Consensus Statement der
Internationalen Wissenschaftlichen Organisationen*

Dr. Cas Weykamp

Queen Beatrix Hospital, Winterswijk, The Netherlands

Network Coordinator IFCC Working Group for Standardization of HbA1c

EQA organiser HbA1c in The Netherlands,

Berlin, INSTAND, 3 July 2009

Fettsucht

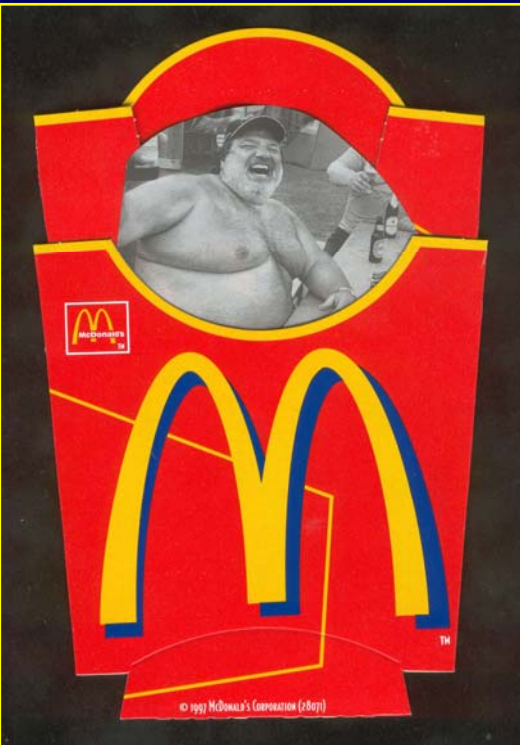
Diabetes

Spätkomplikationen

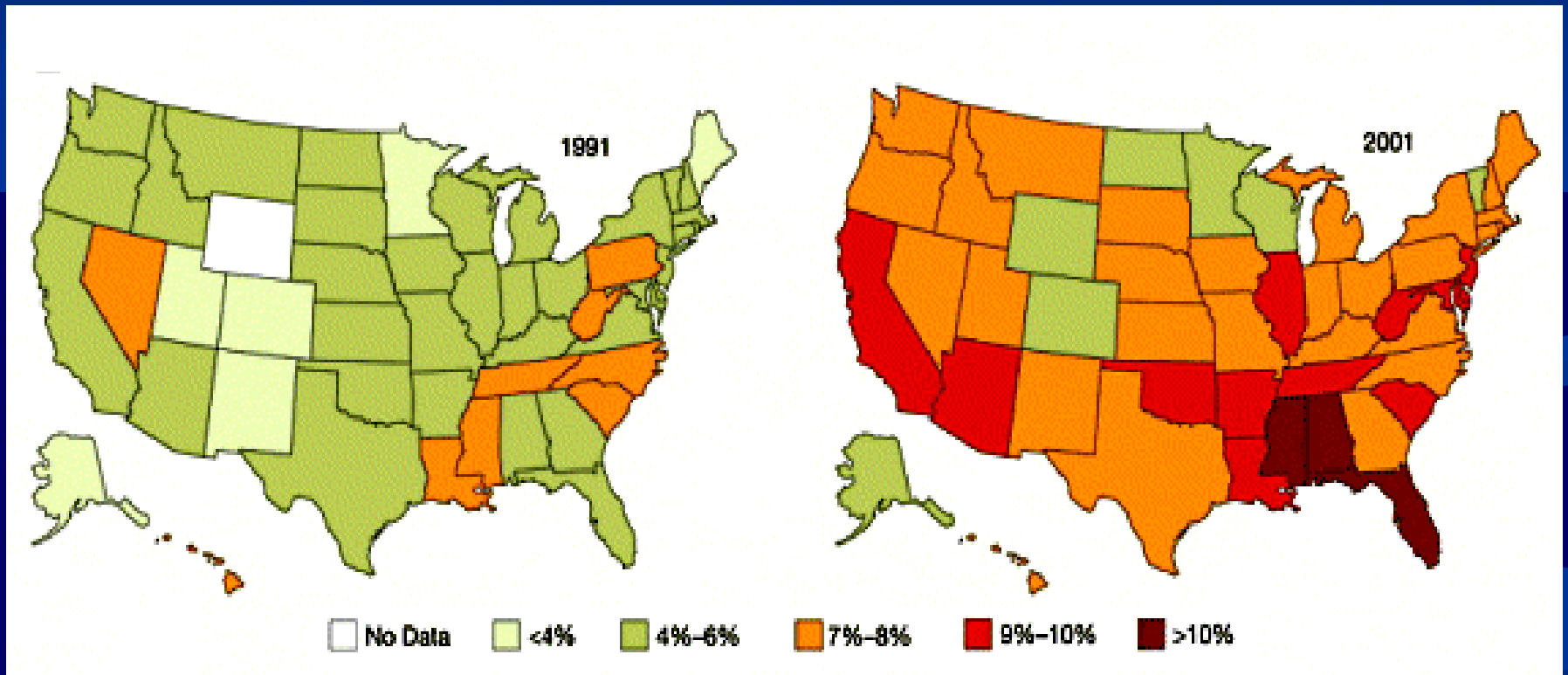
Glucose Gedächtnis

HbA1c: Risikofaktor

HbA1c: Standardisierung



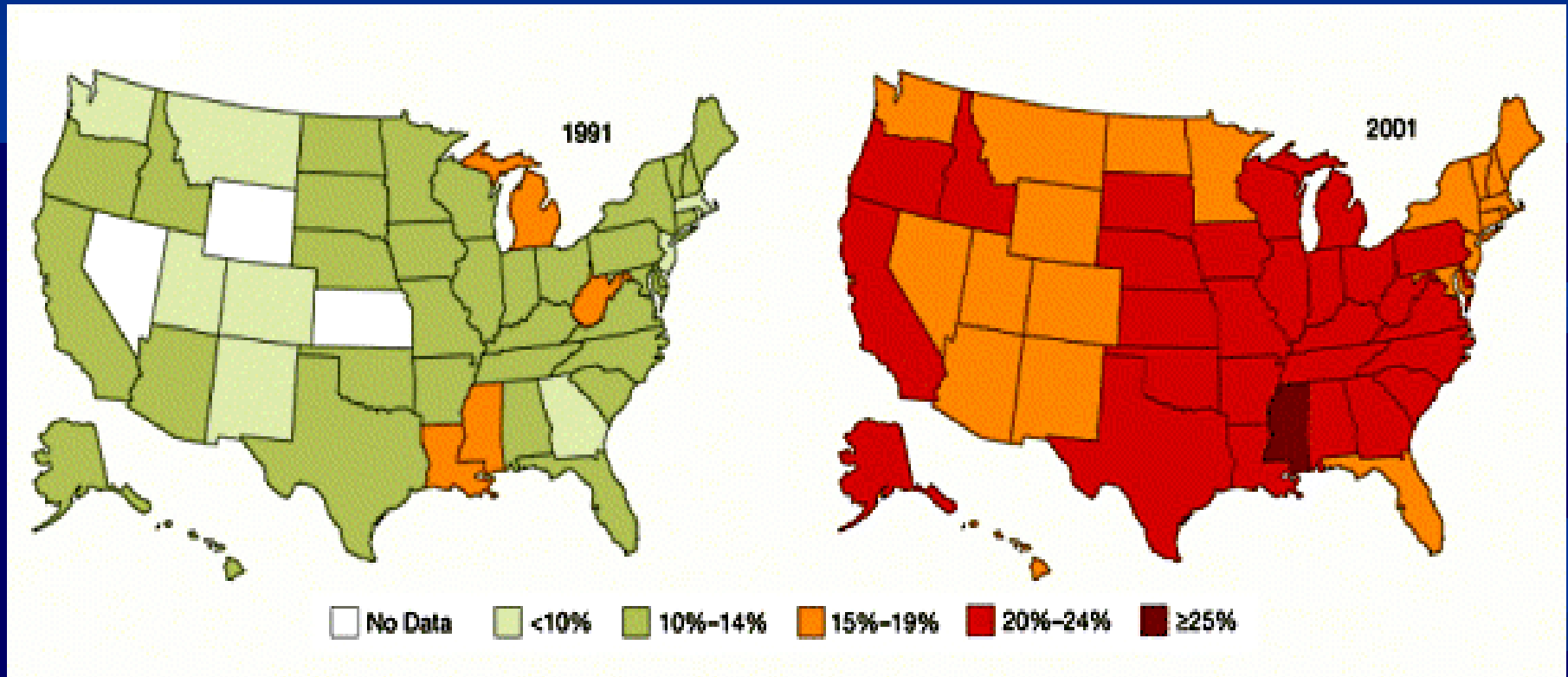
Prävalenz der Fettsucht unter den Erwachsenen der Vereinigten Staaten



JAMA 2003; 298:76

With permission of Prof. David Sacks, Harvard School of Medicine

Prävalenz der diagnostizierten Diabetesfälle unter den Erwachsenen in der USA



JAMA 2003; 298:76

With permission of Prof. David Sacks, Harvard School of Medicine

Diabetes und HbA1c: Die DCCT-Studie

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1993, by the Massachusetts Medical Society

Volume 329

SEPTEMBER 30, 1993

Number 14

THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

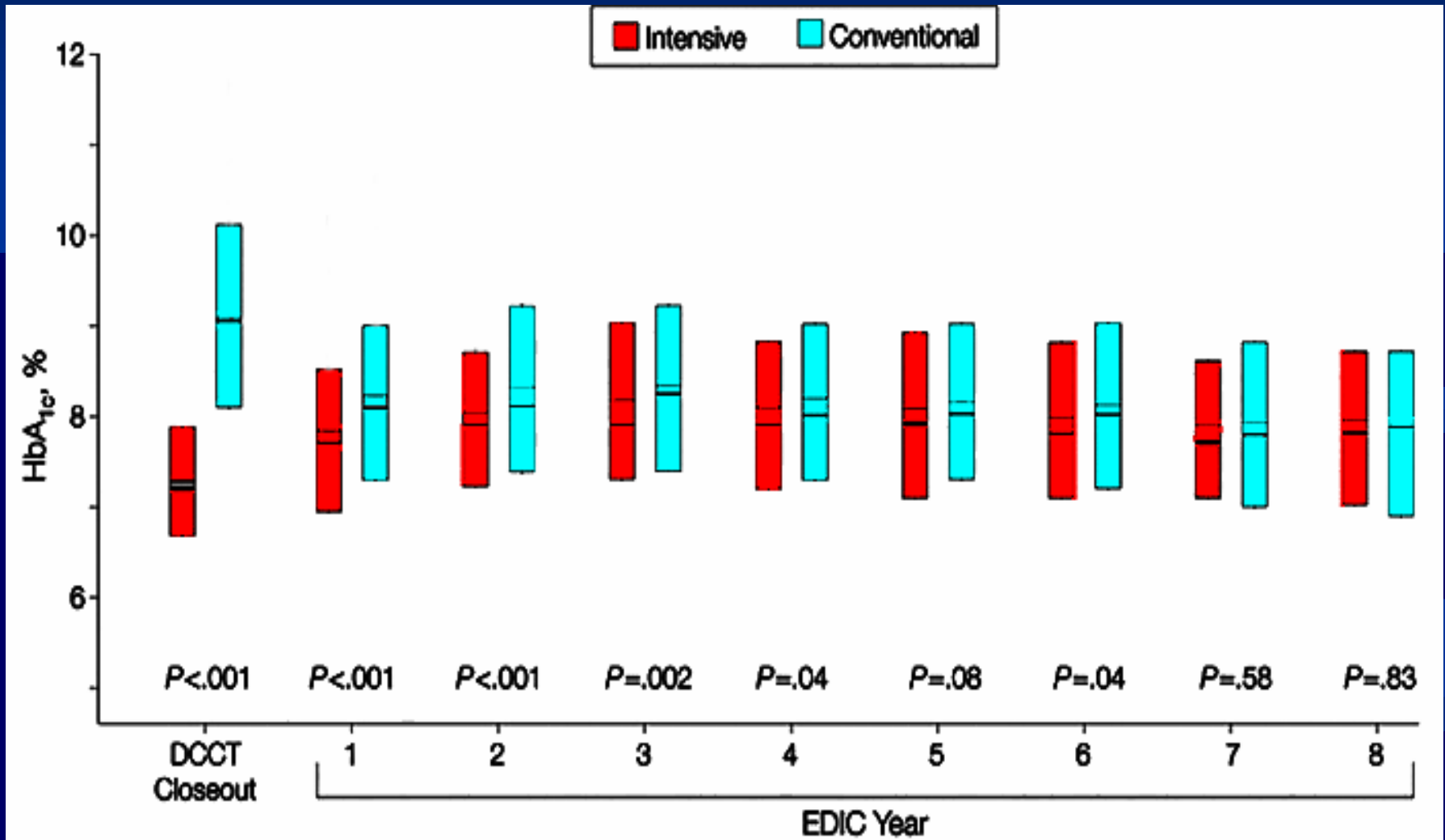
THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP*

Abstract Background. Long-term microvascular and neurologic complications cause major morbidity and mortality in patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). We examined whether intensive treatment with the goal of maintaining blood glucose concentrations close to the normal range could decrease the frequency and severity of these complications.

Methods. A total of 1441 patients with IDDM — 726 with no retinopathy at base line (the primary-prevention

interval, 62 to 85 percent), as compared with conventional therapy. In the secondary-intervention cohort, intensive therapy slowed the progression of retinopathy by 54 percent (95 percent confidence interval, 39 to 66 percent) and reduced the development of proliferative or severe nonproliferative retinopathy by 47 percent (95 percent confidence interval, 14 to 67 percent). In the two cohorts combined, intensive therapy reduced the occurrence of microalbuminuria (urinary albumin excretion of ≥ 40 mg

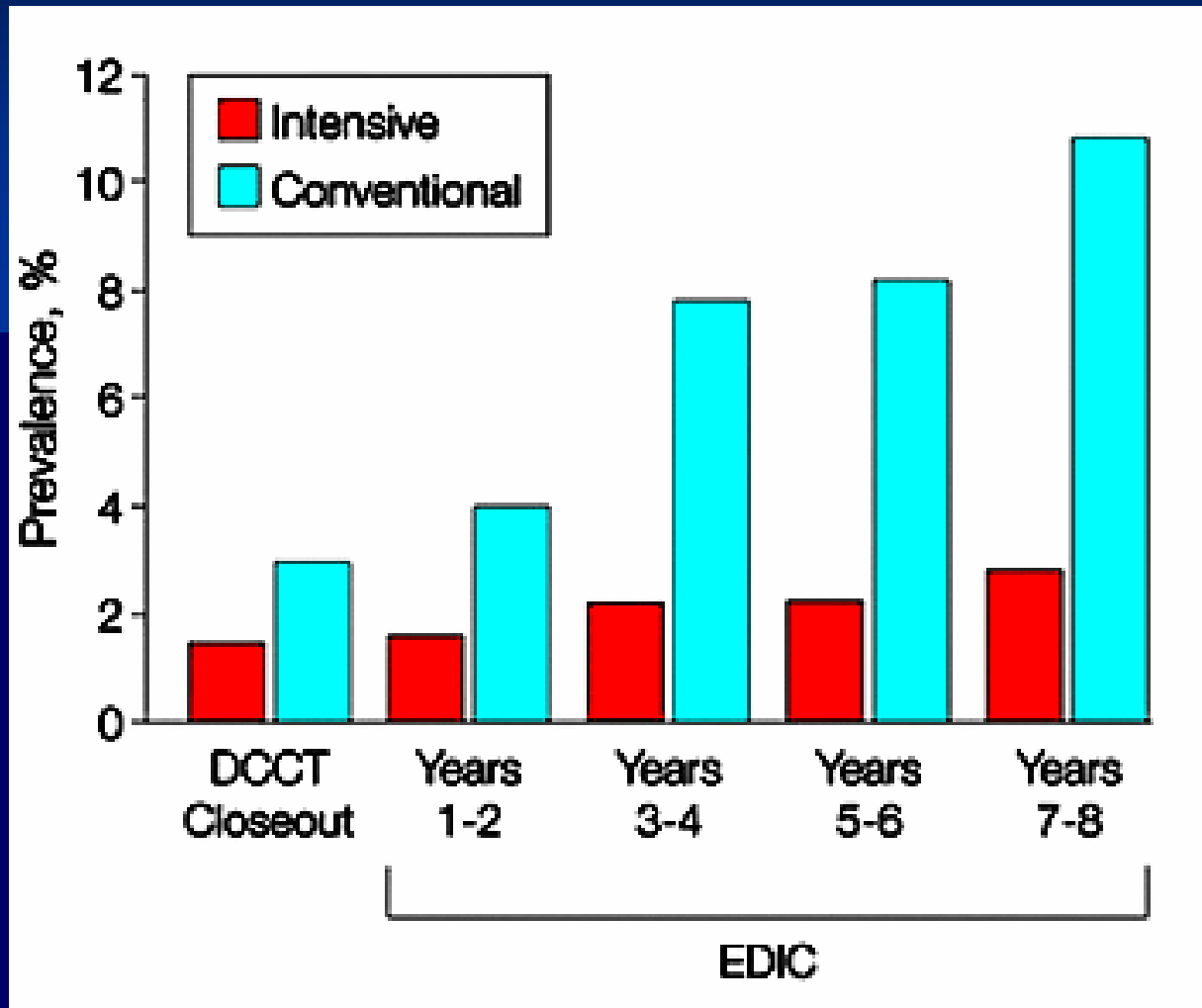
HbA1c-Werte in der EDIC-Studie



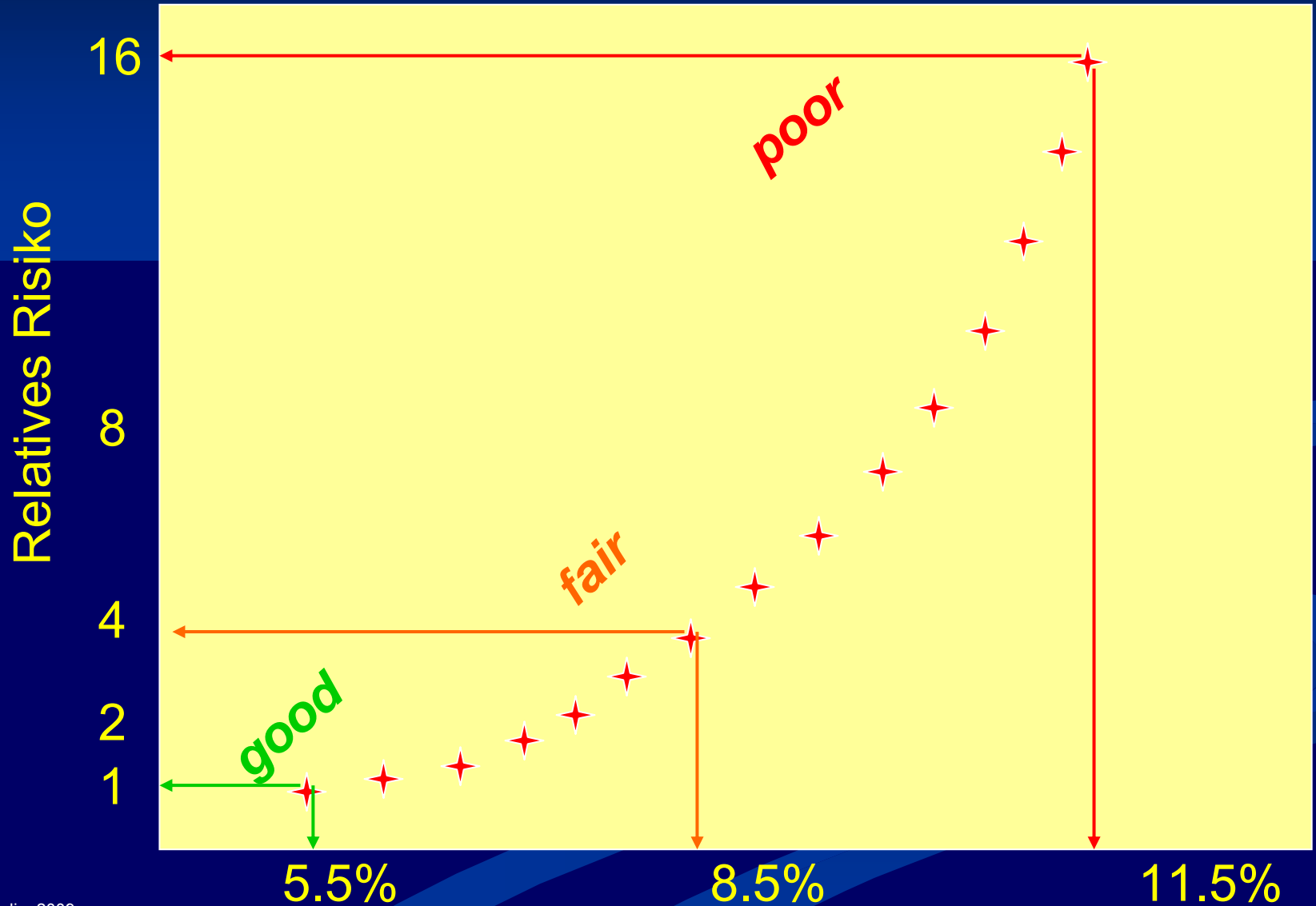
With permission of Prof. David Sacks, Harvard Medical School

JAMA 2003; 290:2159

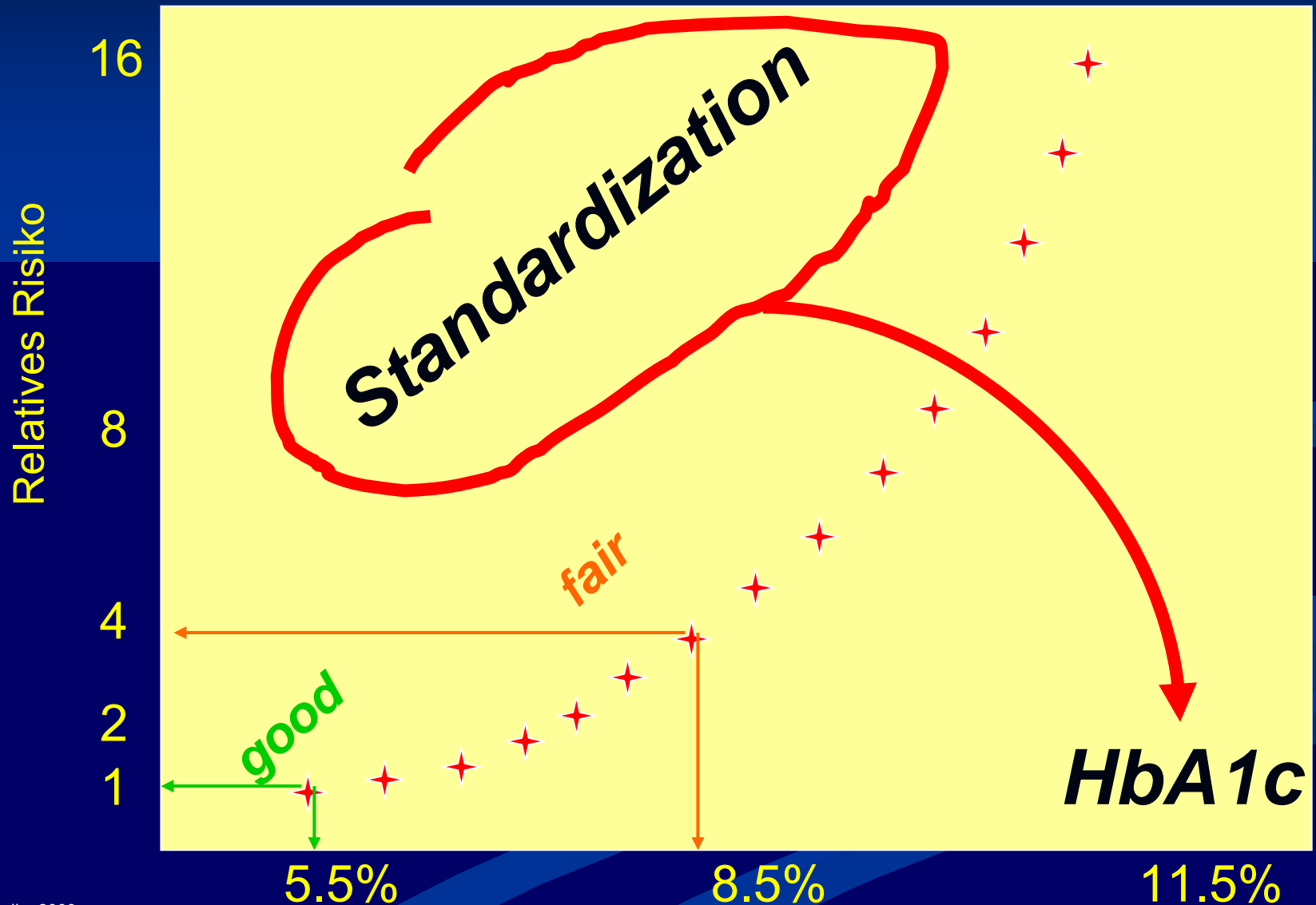
Prävalenz der Albuminurie



DCCT: HbA1C = Risikofaktor



Zuverlässiger Anzeiger für Spätschäden = zuverlässige HbA1c -Messung



Nationale Standardisierungs- bemühungen für HbA1c-Messungen

Approach

USA:

NGSP

Japan:

JDS/JSCC

Scandinavien:

Mono-S

Vergleich der nationalen Referenzmethoden

- * *willkürliches Vorgehen*
- * *unspezifisch*
- * *unterschiedliche Ergebnisse*

Konfusion

Zusammenfassung

- * *Unterschiedliche Ergebnisse von HbA1c
USA, Japan, Scandinavien, Europa*
- * *Viele Länder haben überhaupt nicht
standardisiert*
- * *Die Rückverfolgbarkeit wird im
Europäischen Recht gefordert
(IVDMD)*

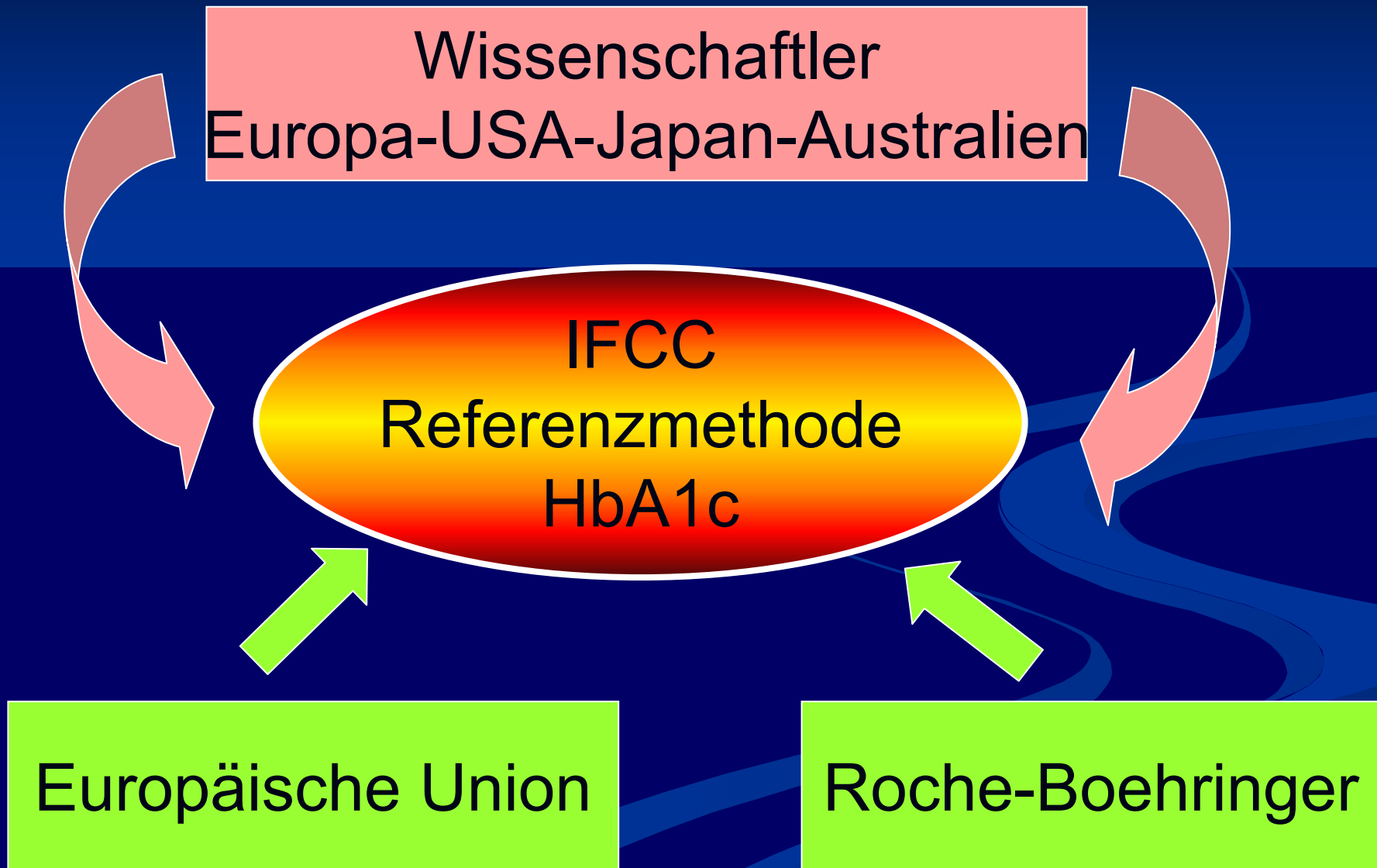
IFCC: “Das ist nicht akzeptabel”

Wir möchten eine Arbeitsgruppe.....

***.....die ein wissenschaftlich basiertes
Referenzmessverfahren entwickelt***

***.....als Bezugssystem für die weltweite
Standardisierung von HbA1c***

Wo sind die Leute zu finden für diese Aufgabe?



Vorgehen der IFCC-Arbeitsgruppe

Reines HbA1c + HbA0

Referenzmethode

weltweites Netzwerk

klinische Studien

Implementierung

Folgerungen:

- *hohe Reproduzierbarkeit über 8 Jahre*
- *Linearität*
- *enger Bezug (niedrige Messunsicherheit)*

Die Referenzmethode wird von Dr. Patricia Kaiser vorgetragen

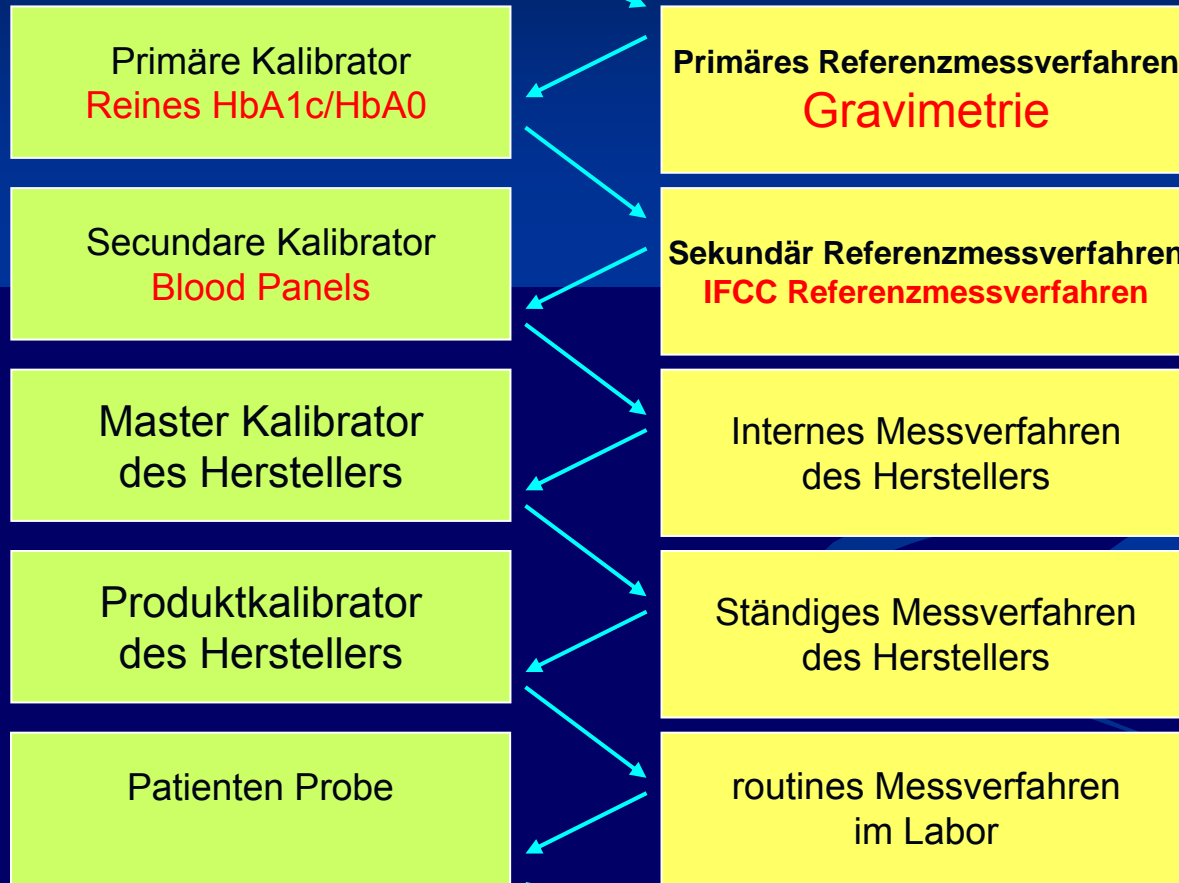
**Clin
Chem
2008**

The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: A 6-Year Progress Report

Cas Weykamp (1*), W. Garry John (2), Andrea Mosca (3)
Tadao Hoshino (4), Randie Little (5), Jan-Olof Jeppsson (6)
Kor Miedema (8), Gary Myers (9), Hans Reinauer (10)
David Sacks (11), Robbert Slingerland (8), Carla Siebelder (1)

IFCC Definition
des Analyten

Rückverfolgbarkeit-Kette für HbA1c



Interpretation
der Patientenergebnisse

IFCC Working Group at Work

reines HbA1c/HbA0

Referenzmethode

weltweites Netzwerk

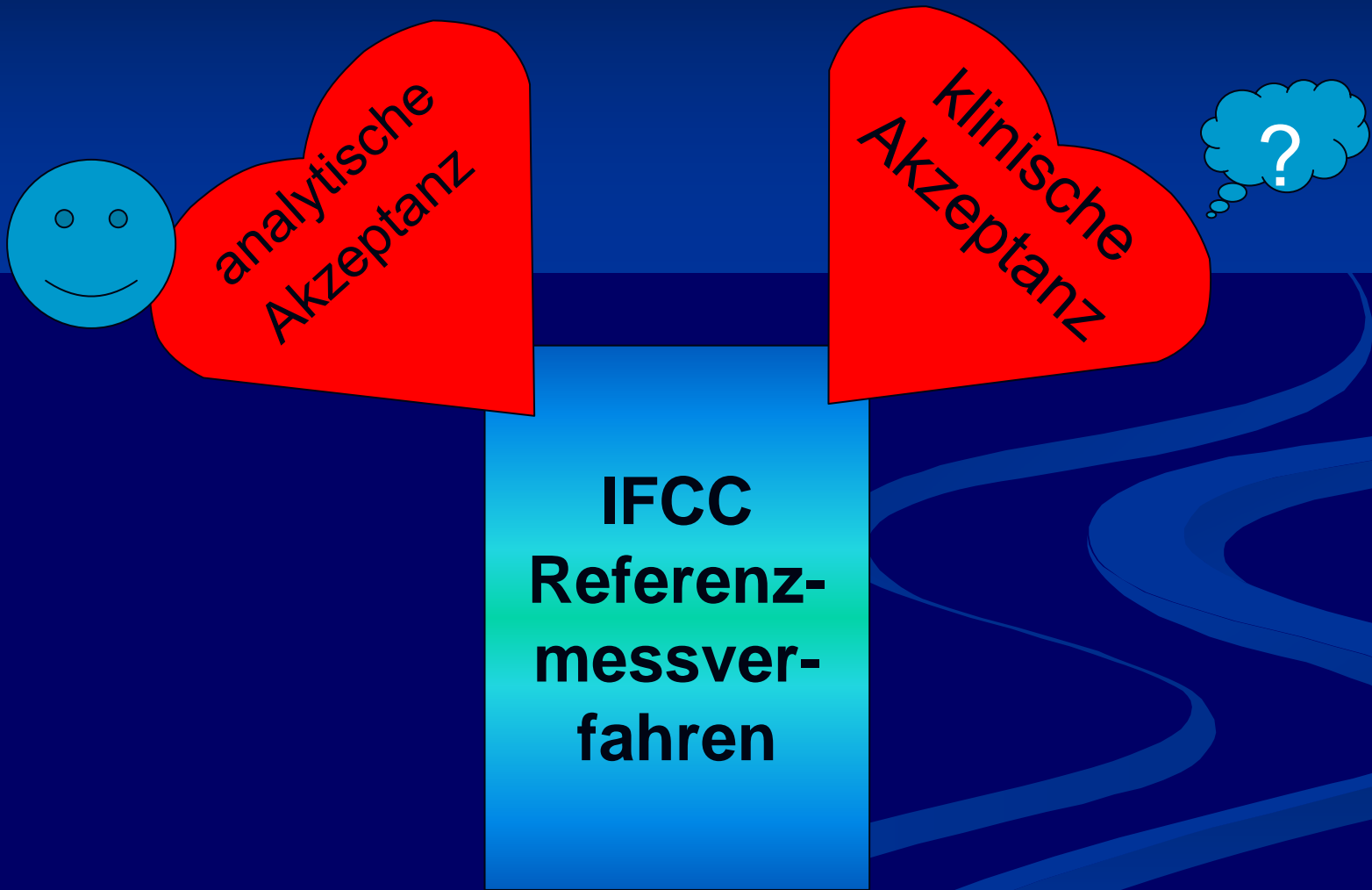
klinische Studie

Implementierung

**.....Das IFCC-Referenzmessverfahren
ist fertig für die
Implementierung.....**

aber.....

Liebt die Welt IFCC?





KAISERIN-FRIEDRICH-STIFTUNG
FÜR DAS ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSWESEN

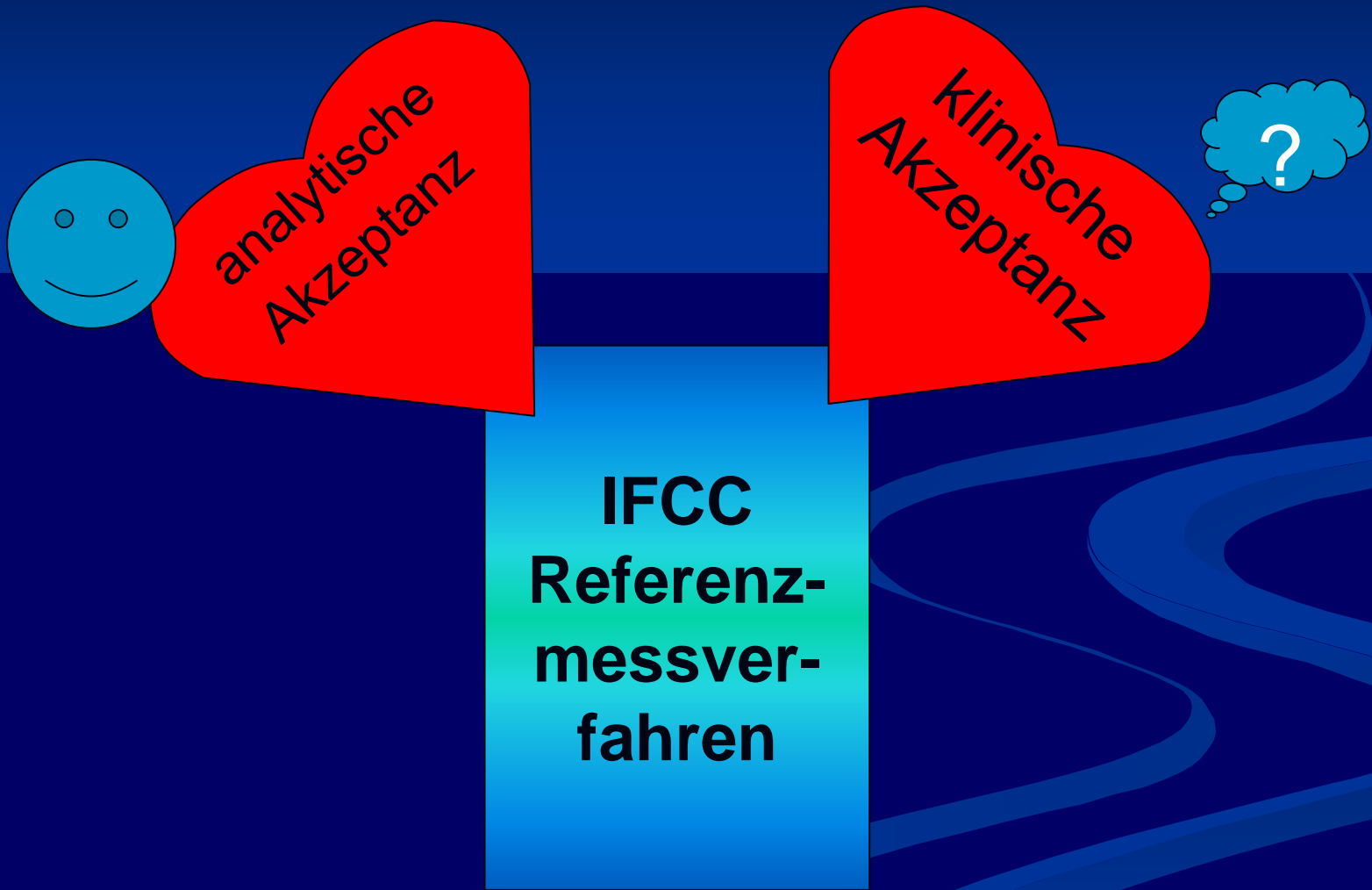
Störung

Ein Moment Bitte....





Liebt die Welt IFCC?



aber.....

die erste Debatte

aber die Einheit.....im Allgemeinen

Fahrenheit

Mark

Meilen

Pint*

mg/dL

.....

Celcius

Euro

Kilometer

Liters

$\mu\text{mol/L}$

.....

** Except Beer*

??????.....für HbA1c

Fahrenheit

Mark

Meilen

Pint

mg/dL

NGSP-Messwerte

Celcius

Euro

Kilometer

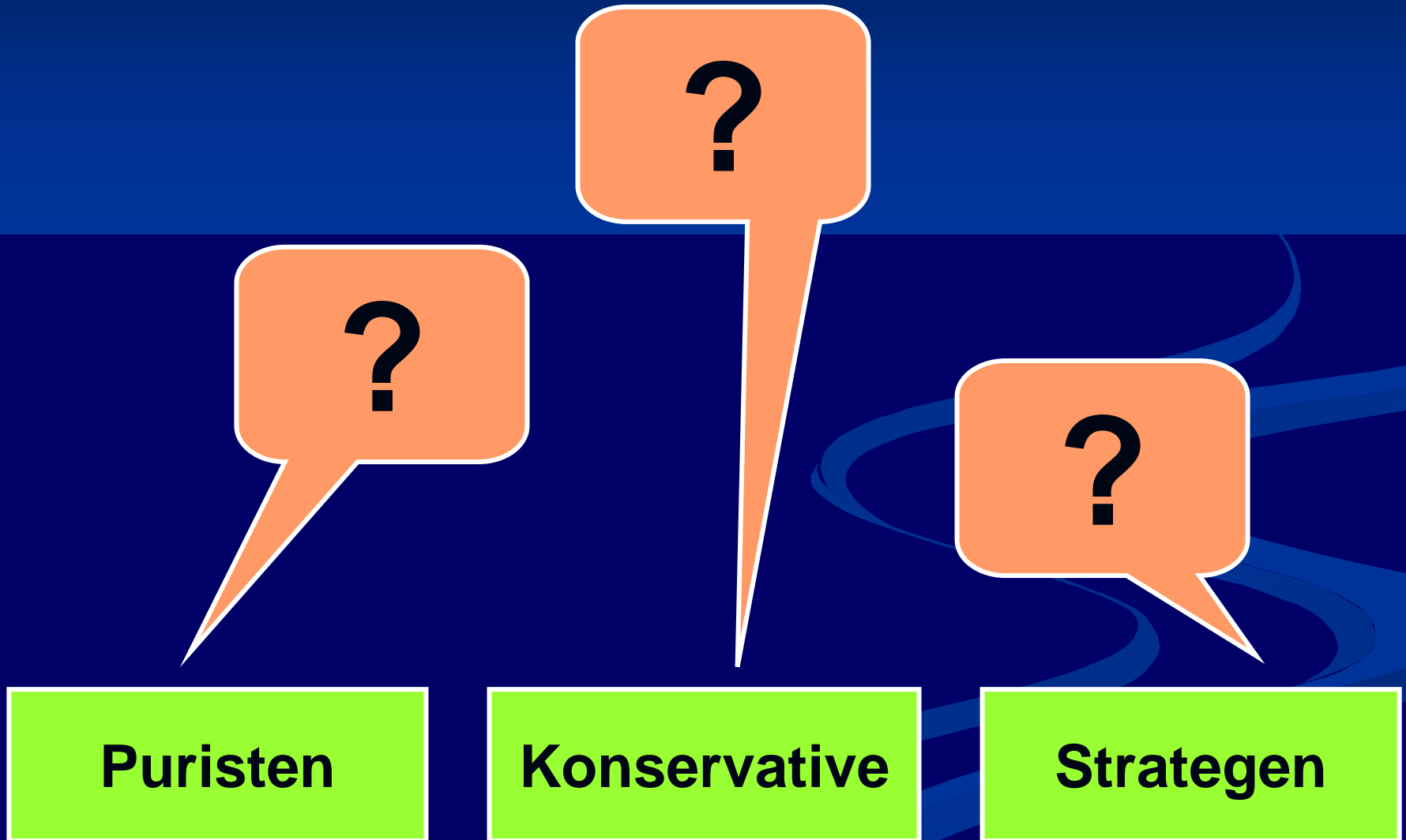
Liter

$\mu\text{mol/L}$

IFCC-Messwerte

Die Einheit ist die Frage!

Debatte um die HbA1c Einheit



Debatte über HbA1c Werte

Implementierung der IFCC Messwerte

Wir haben eine neue Methode : Verwende sie!

?

?

Puristen

Konservativen

Strategen

Debatte über die HbA1c Einheit

**Erhalte die alte
DCCT Einheit**

Wir haben uns daran gewöhnt: ändere niemals eine erfolgreiche Mannschaft!

?

Puristen

Konservativen

?

Strategen

Consensus Statement!

IFCC = International Federation Clinical Chemistry
IDF = International Diabetes Federation
EASD = European Association for Study of Diabetes
ADA = American Diabetes Association

Mailand, 4 May 2007

?

Puristen

?

Konservativen

Strategen

Consensus Statement

1. Wir stimmen überein, daß HbA1c-Analysen weltweit standardisiert werden sollen einschließlich des Referenzsystems und der Ergebnisse.
2. Wir stimmen überein, daß das IFCC Referenzsystem für HbA1c die einzige sinnvolle Basis ist, um das Messverfahren zu standardisieren.
3. Wir stimmen überein, daß die HbA1c Ergebnisse weltweit in IFCC Einheiten (mmol/mol) und in abgeleiteten Einheiten NGSP (%) berichtet werden, wobei IFCC-NGSP-Bezugsgleichung für die Umrechnung verwendet werden.
4. Wir stimmen überein, daß wenn die derzeit laufende “mittlere Plasma-Glucose-Studie” die vorgegebenen Kriterien erfüllt, eine von HbA1c abgeleitete “Mittlere Plasma-Glucose” (APG)-Werte ebenfalls berichtet werden sollen, als Interpretation der HbA1c Messwerte.
5. Wir empfehlen, daß in allen ärztlichen Leitlinien die HbA1c-Werte in IFCC Einheiten, in abgeleiteten NGSP Einheiten und als mittlere Plasma-Glucose-Werte berichtet werden.
6. Wir stimmen überein, dass diese Empfehlungen so bald wie möglich durchgeführt werden.

HbA1c Umrechnungsfaktor

HbA1c				Glucose/ Plasma (APG)*		Interpretation
Mono-S Sweden %	JDS/JSCC Japan %	NGSP US %	IFCC mmol/mol	mmol/L	mg/dL	Referenzbereich und Therapieziele
7.2	7.6	8.0	64	10.2	183	Handlungsbedarf
6.1	6.6	7.0	53	8.6	154	Therapieziel
5.0	5.6	6.0	42	7.0	126	obere Referenzgrenze
2.9	3.6	4.0	20	3.8	69	untere Referenzgrenze

HbA1c
mmol/mol
(% NGSP)

Patientenkontrollkarte

MBG*
mmol/L
(mg/dL)

64
(8.0%)

Handlungsbedarf

10.2
(183)

53
(7.0%)

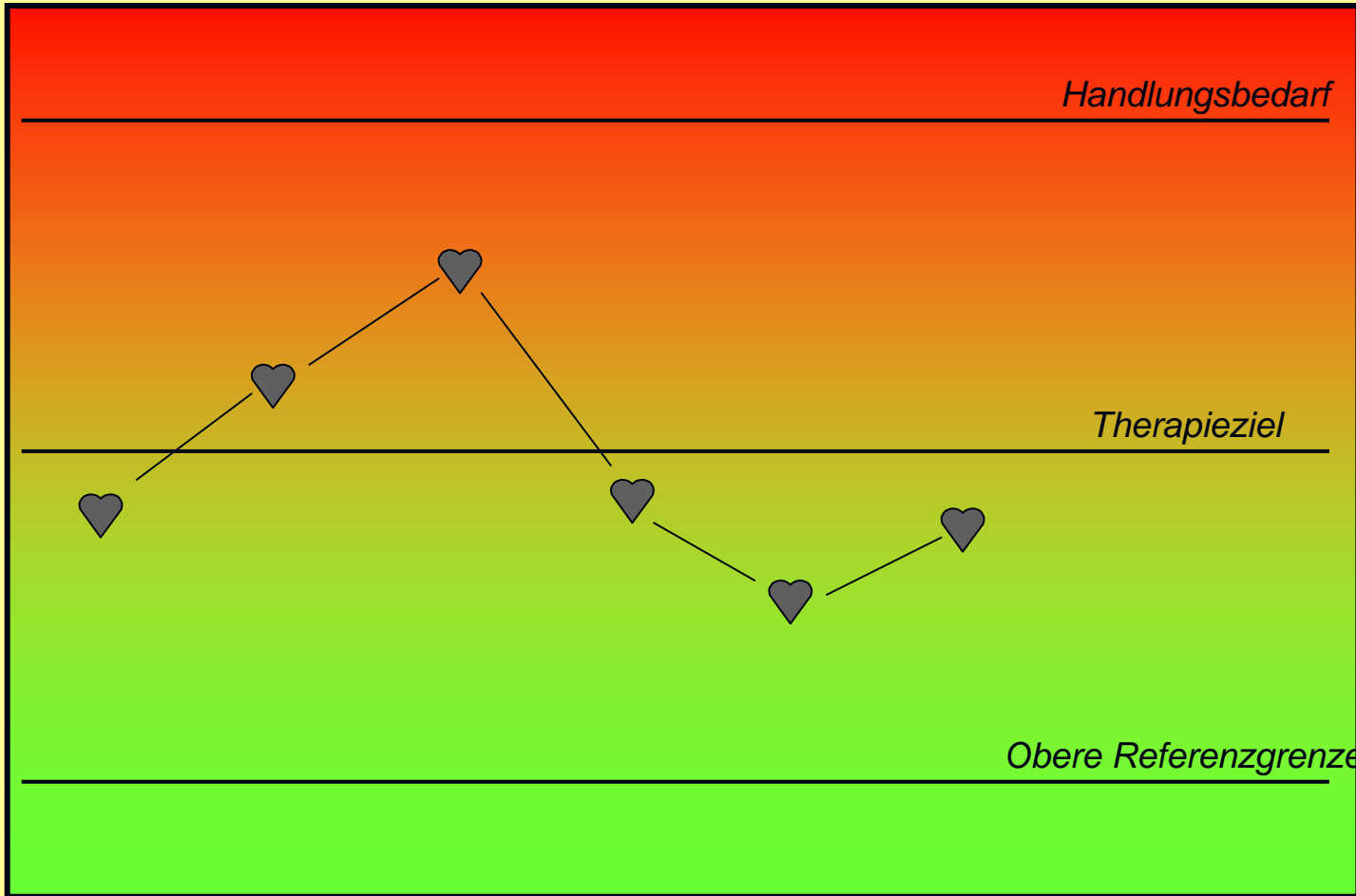
Therapieziel

8.6
(154)

42
(6.0%)

Obere Referenzgrenze

7.0
(126)



Jan 06 April 06 July 06 Oct 06 Jan 07 Apr 07 Jul 07 Oct 07

Essentials of Consensus Statement

1. HbA1c weltweit standardisiert

2. IFCC ist der Anker

3. HbA1c-Werte berichtet nach IFCC und NGSP

4. HbA1c berichtet als MBG*

5. IFCC, NGSP, eAG-ärztlichen LL

6. Implementatierung baldmöglich

*mittlerer Blutglucosespiegel

aber.....

Die zweite Debatte

Laborbericht

Glucose	5.9 mmol/L (106 mg/dL)
Na ⁺	142 mmol/L (327 mg/dL)
K ⁺	4.6 mmol/L (18 mg/dL)
HbA1c	42 mmol/mol (IFCC Einheit) 6.0 % (NGSP Einheit) 7.0 mmol/L (Mittlere Plasma-Glucose)
Harnstoff	5.6 mmol/L (34 mg/dL)
Creatinin	83 µmol/L (0.94 mg/dL)
Ca	2.1 mmol/L (8.4 mg/dL)

Laborbericht

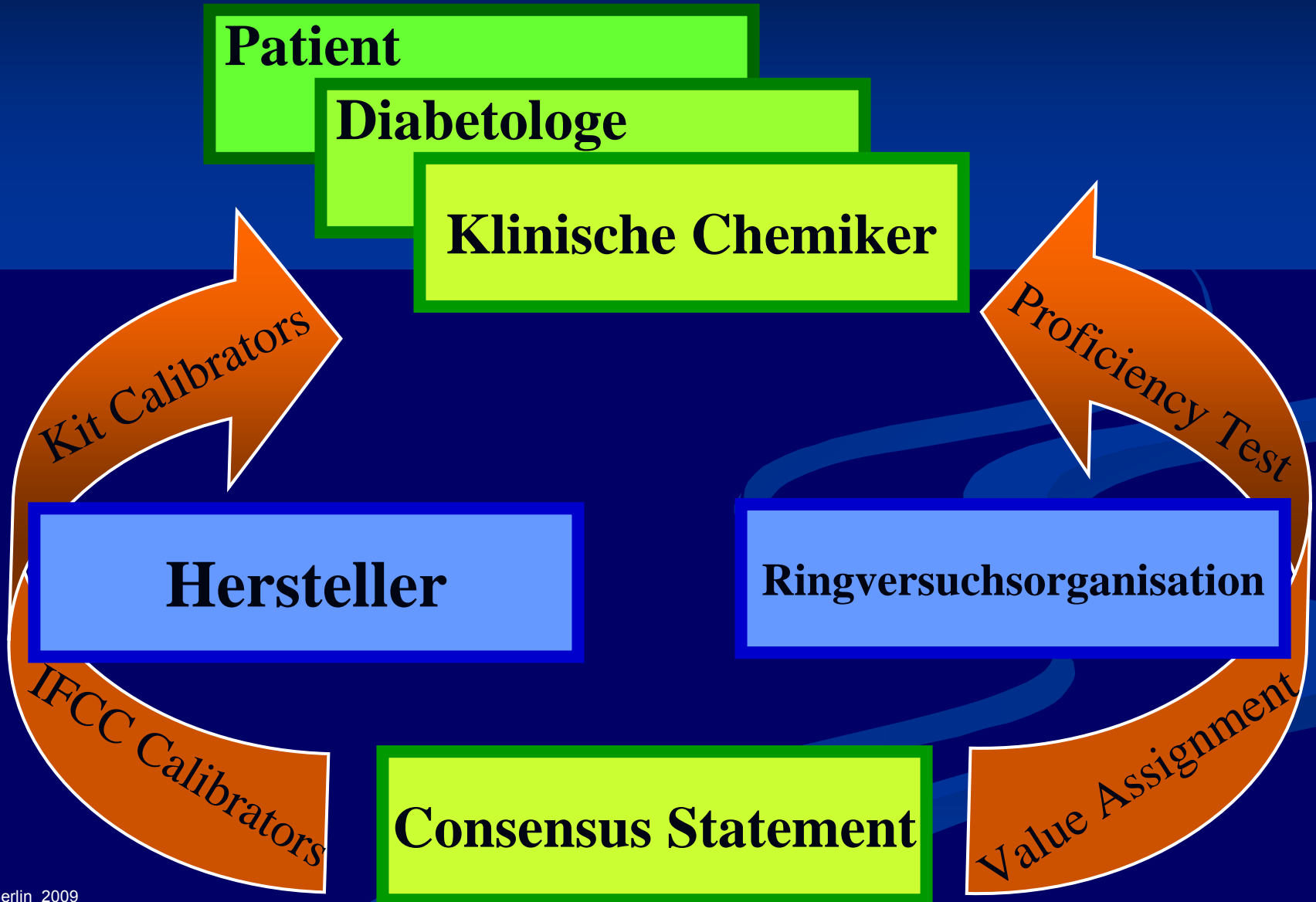
Glucose	5.9 mmol/L (106 mg/dL)
Na	142 mmol/L (327 mg/dL)
K	4.6 mmol/L (18 mg/dL)

HbA1c	42 mmol/mol (IFCC Einheit) 6.0 % (NGSP Einheit) 7.0 mmol/L (Mittlere Plasma Glucose)
-------	--

Harnstoff	5.6 mmol/L (34 mg/dL)
Creatinin	83 μ mol/L (0.94 mg/dL)
Ca	2.1 mmol/L (8.4 mg/dL)

Ein Analyt: Drei Werte

Implementierung: Mehrere Parteien sind beteiligt



Ein Analyt – drei Werte !?

IFCC
ADA
EASD
IDF



- *Das ist das, was wir wollen*

Ein Analyt drei Werte!?

**klinische
Chemiker**



- *Wissenschaftl. sinnvoll?*
- *Technisch machbar?*
- *Wollen das die Kliniker?*

Ein Analyt– drei Werte !?

Kliniker



- *Nicht zu schnell, aber unsere Meinung ist.....*

Ein Analyt – ein Wert !?

Patienten



• *Meine
Werte kennen....*

*.....Welche
Werte?*

Ein Analyt – drei Werte !?

**Hersteller/
Industrie**



Geben Sie uns Zeit

- Rückverfolgbarkeit
bis 31.12.2009

- IFCC und NGSP
“1-1-1-1”
01.01.2011

- Mittlere Blutglukose ist nicht
das Problem der analytischen
Geräte, aber der
Klinikinformationssysteme
(wie Berechnung der
glomerulären Filtrationsrate).

Was haben wir gelernt?

Es ist eine **Illusion** zu denken, dass das Consensus Statement Weltweit einheitlich eingeführt wird:

Die Standpunkte der betroffenen Länder sind zu verschieden.

Die Implementierung ist nicht die Aufgabe einer einzelnen Gruppe sondern eine **konzertierte Aktion** von allen beteiligten Parteien (Diabetologen, klinische Chemiker, Patienten, Hersteller und Ringversuchsorganisationen).

Da eine globale Implementierung nicht machbar ist, versuche zumindest eine einheitliche Implementierung auf **nationaler Ebene.**

Die Implementierung auf nationaler Ebene

- Nationales Komitee der Entscheidungsträger
- Definiere: Endgültige Lösung
Übergangsperiode
Inkrafttreten
- Die Übereinstimmung und Beteiligung der Entscheidungsträger
- Die Aufgaben der zuständigen Entscheidungsträger
- Plan für die Veröffentlichung

Entscheidung auf nationaler Ebene

Land	IFCC	NGSP	MPG	andere	Bemerkungen
UK	X	-	-	-	Transition
Italien	X	-	-	-	Transition
Deutschland	X	-	-	-	RiliBÄK
Frankreich	(X)	-	-	-	
Small EU	X	-	-	-	Transition
Japan	X	-	-	JDS	Transition
Australien	X	-	-	-	
USA	-	X	X	-	

Ein Analyt – drei Werte !?

Ringver-
suchsver-
anstalter



- *Lege die Durchführung fest*

Ringversuchsveranstalter

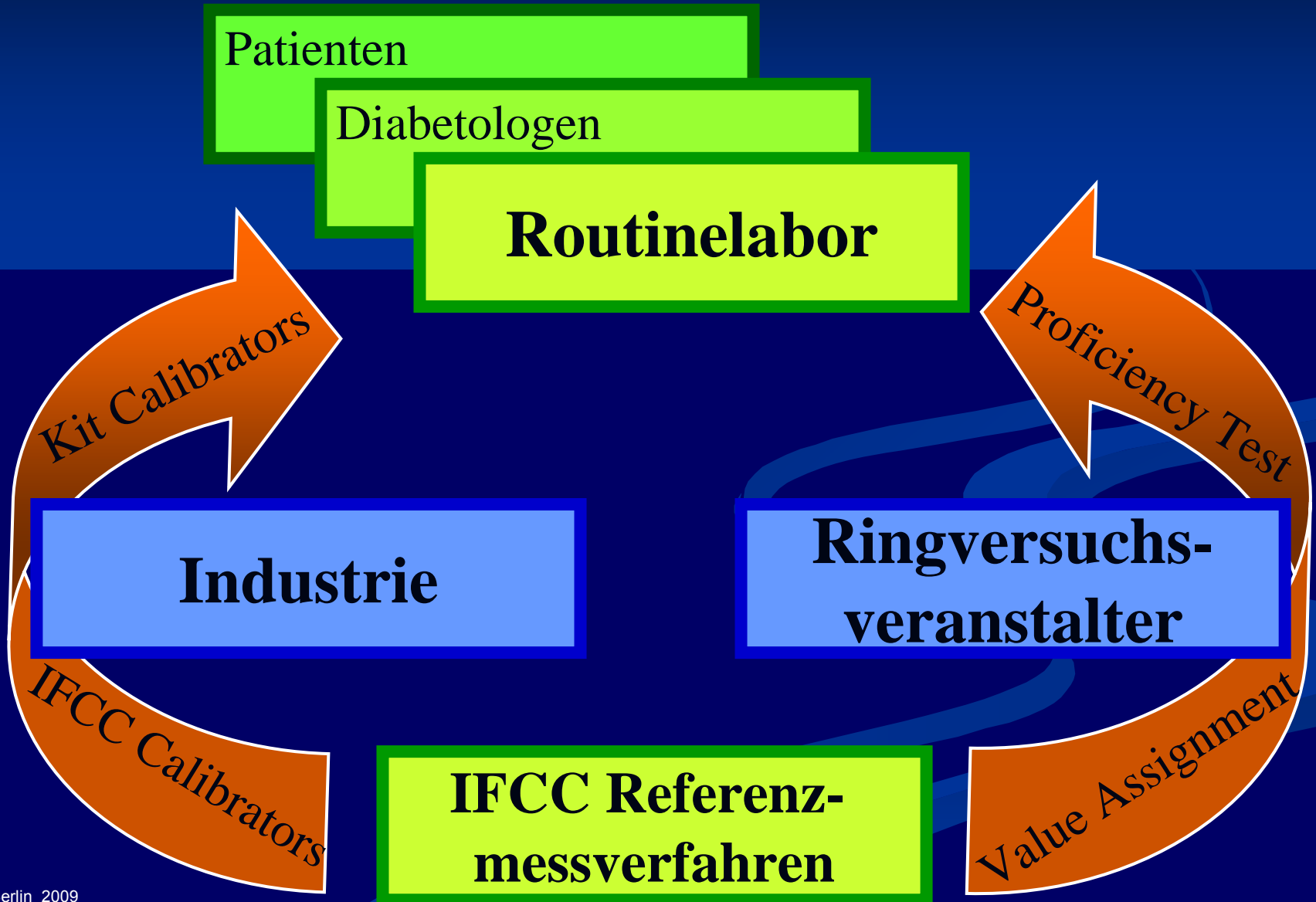
(Externes Qualitätssicherungsprogramm)



Rolle?

**Implementierung des
Consensus Statement**

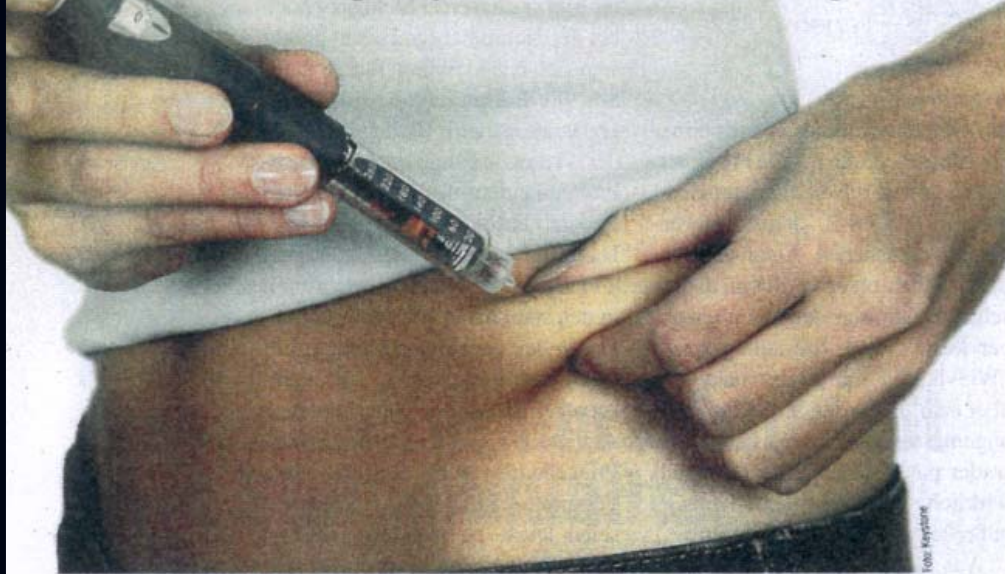
Ringversuchsveranstalter: Überwachung der Implementierung



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 Referenzmess-

*Prof. Dr. Med. Hans Reinauer und Prof. Dr. Med. Werner A. Scherbaum
Deutsches Ärzteblatt; Jg 106; Heft 17; April 2009*

Qualitätsziele in 15 Jahren

<i>Jahr</i>	<i>Abweichung vom Zielwert</i>	<i>Labor VK</i>	<i>VK zwischen den Laboratorien</i>
1993	----	5.2%	22.0%
1999	+0.3%	4.9%	11.2%
2002	-0.1%	3.4%	8.5%
2005	-0.2%	2.9%	6.9%
2008	0.0%	2.1%	4.1%

Zusammenfassung

1. Diabeteshäufigkeit nimmt zu
2. HbA1c ist die Basis für die Beurteilung der Therapie
3. HbA1c erfordert eine Standardisierung
4. Ein Referenzmessverfahren ist vorhanden
5. Eine globale Debatte über die Einheiten läuft
6. Ringversuchsveranstalter: Die Einführung der Standardisierung und der neuen Einheit in einer konzertierten Aktion
7. Ringversuchsveranstalter: Betreibe Aufklärung der Teilnehmer und überwache die Implementierung

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

The background is a solid dark blue. In the bottom right corner, there are several overlapping, wavy, light blue lines that create a sense of motion or a stylized graphic element.