Wie genau ist die HbA_{1c}-Messung?

Interview mit Dr. Roman Fried, Verein für medizinische Qualitätskontrolle

Auf der Grundlage grosser Studien gelten bei Typ-2-Diabetikern HbA_{1c}-Werte von 7 Prozent als akzeptabel und von 6,5 Prozent als ideal. Doch wie exakt sind die Messwerte, die in Praxis-, Spital und Privatlaboratorien ermittelt werden? Wir sprachen mit Dr. Roman Fried vom Verein für medizinische Qualitätskontrolle, der für die Ringversuche von mehr als 3500 Schweizer Laboratorien verantwortlich ist.

Ars Medici: Herr Dr. Fried, laut einer Publikation im «American Journal of Clinical Pathology»* beträgt die Abweichung des HbA_{1c}-Werts bei verschiedenen Tests im Praxislabor und im Zentrallabor im Mittel 0,6 Prozent, doch sogar Abweichungen bis zu 1,4 Prozent kamen vor. Angesichts dieser grossen Unschärfe scheint ein therapeutischer Entscheid aufgrund dieser Messwerte kaum möglich. Was meinen Sie dazu?

Dr. phil. Roman Fried: Es geht hier um zwei Aspekte, zum einen um die Exaktheit des gemessenen Werts und zum anderen um die Unterschiede zwischen verschiedenen Laboratorien. In der Schweiz haben wir in beiderlei Hinsicht keine grossen Probleme mit der HbA_{1c}-Messung. Das liegt daran, dass hierzulande – anders als in den USA, auf die sich die von Ihnen genannte Studie bezieht – der Markt wesentlich homogener ist. Im Praxislabor werden die Geräte Afinion™, NycoCard® oder DCA2000 beziehungweise DCA-Vantage verwendet. In den Spital- und Privatlaboratorien werden oft Reagenzien von Roche eingesetzt, die wir bei den Ringversuchen unter der Gruppe Cobas Intergra® zusammengefasst haben. Die Messungenauigkeit ist beim Afinion, beim DCA und bei den grösseren Geräten immer kleiner als ±0,5 Prozent HbA_{1c}. Einzig beim NycoCard, das mehrere manuelle Pipetterschritte benötigt, liegt die Messungenauigkeit bei ±1 Prozent HbA_{1c}.

Ars Medici: Selbst 0,5 Prozent potenzielle Abweichung vom wahren Messwert sind viel, gerade dann, wenn sie nahe an einem Grenzwert liegt. Wie soll man das in der Praxis beurteilen?

Fried: In der Praxis sieht es so aus, dass die Ärztinnen und Ärzte völlig zu Recht eher den Verlauf als den absoluten HbA_{1c}-Wert beurteilen, wenn dieser sich im therapeutisch fraglichen Bereich um die 7 Prozent bewegt. Das heisst, dass eine Abweichung von der letzten Messung um weniger als 0,5 Prozent nicht zwingend relevant ist, sondern der Trend über einen längeren Zeitraum betrachtet werden muss. Hat sich das HbA_{1c} seit der letzten Kontrolle aber um 0,5 Prozent oder mehr verändert, ist das in der Regel eine relevante Veränderung, zumindest wenn man mit Geräten arbeitet, die diese Trennschärfe auch tatsächlich liefern können.

Ars Medici: In einem kürzlich erschienenen deutschen Lehrbuch war zu lesen, dass die HbA_{1c}-Messung eine Domäne des Zentrallabors sei. Würden Sie dem zustimmen?

Fried: Nein, das ist in der Schweiz ganz anders. Praktisch alle Diabetologen führen diese Messung schon seit Langem in Eigenregie durch, und seit zirka acht Jahren machen das auch die Allgemeinmediziner in ihrem Praxislabor. Man kann auch nicht sagen, dass die HbA_{1c}-Messung in einem Praxislabor qualitativ schlechter sei als im Zentrallabor, auch wenn es natürlich gewisse Unterschiede gibt.

«Eine Abweichung von der letzten Messung um weniger als 0,5 Prozent ist nicht zwingend relevant, man muss den Trend über einen längeren Zeitraum betrachten.»

Ars Medici: Welche Unterschiede meinen Sie damit?

Fried: Aus dem Blickwinkel der Qualitätskontrolle gibt es insofern einen Unterschied, als die Variabilität der Mess-

Zur Person

Dr. phil. Roman Fried ist Ringversuchsleiter des MQ, Verein für medizinische Qualitätskontrolle, am Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich.

werte innerhalb eines Labors bei Spital- und Privatlaboratorien kleiner ist als bei Praxislaboratorien. Wenn man also die gleiche Probe in einem Zentrallabor zehnmal hintereinander misst, werden die Messwerte weniger differieren, als wenn man das Gleiche in einem Praxislabor macht. Vergleicht man indes die Variabilität von Labor zu Labor, gibt es keinen Unterschied mehr zwischen den Labortypen. Dies liegt daran, dass die Geräte im Praxislabor sehr einheitlich sind, während die grösseren Laboratorien unterschiedliche Gerätetypen verwenden. Für den therapeutischen Entscheid ist das aber, wie gesagt, nicht relevant. Unsere Ringversuche bescheinigen den HbA_{1c}-Messungen in der Schweiz eine gute Qualität.

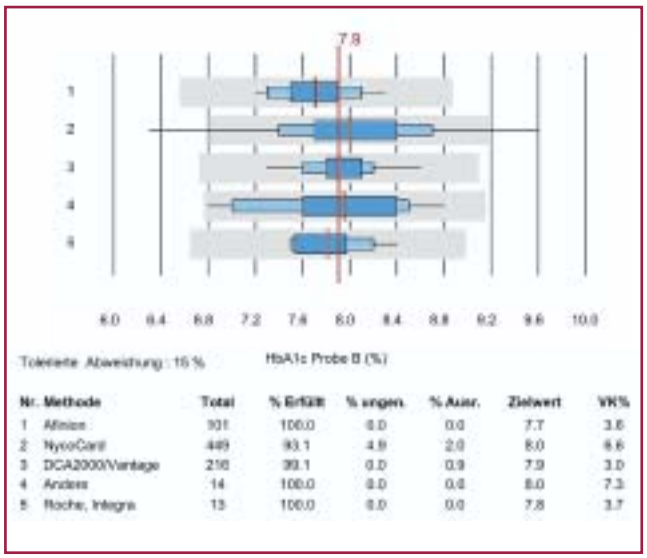

Abbildung: Resultat der HbA_{1c}-Messung einer Diabetikerblutprobe im MQ-Ringversuch 2008/4. Grau: obere und untere Qualab-Grenze; dunkelrot: Referenzwert (HbA_{1c} 7,9%); hellrot: Sollwert (Zielwert) der jeweiligen Methode; hell- plus dunkelblau: 80% aller Teilnehmer; dunkelblau: 50% aller Teilnehmer. Es ist zu beachten, dass hier nur jeweils eine Probe pro Labor und Gerät gemessen wurde, sodass die ermittelten Variationskoeffizienten (VK in %) nicht allgemein gültig sind. Quelle: www.mqzh.ch

Ars Medici: Welche Proben verwenden Sie in den Ringversuchen?

Fried: Wir verwenden für die Ringversuche echte Blutproben von gesunden Probanden oder von Diabetikern. Diese werden am Unispital entnommen, für die teilnehmenden Labors aufgeteilt und verschickt. Alle unsere Proben werden zusätzlich durch das European Reference Laboratory for Glycohemoglobin in Winterswijk (NL) analysiert. Wie ein Ringversuch zum HbA_{1c}-Wert zeigt, erfüllen die allermeisten der teilnehmenden Laboratorien die Anforderungen *(Abbildung)*.

Ars Medici: Was geschieht, wenn Laboratorien die Ziele nicht erfüllen oder sich erst gar nicht an Ringversuchen beteiligen?

Fried: Der Ansatz der Schweizerischen Kommission für Qualitätssicherung im medizinischen Labor Qualab ist primär ein edukativer und kein kontrollierend-strafender. Es geht darum, den Laboratorien zu helfen, die Qualitätsanforderungen zu erfüllen, und in der Regel gelingt das auch. Natürlich gibt es ab und zu auch einmal ein Labor, das sich nicht daran hält, die für die Abrechnung mit den Kostenträgern nötigen Qualitätskontrollen durchzuführen. Das kommt aber selten vor. Die Qualab hat bisher nur in einzelnen Fällen als Sanktion den Entzug der Berechtigung auf Kostenerstattung für ein Jahr tatsächlich verhängt.

Gibt es typische Fehlerquellen bei der HbA_{1c}-Messung, und wie kann man sie vermeiden?

Fried: Typische Fehlerquellen gibt es eigentlich nicht. Die HbA_{1c}-Messung ist im Gegenteil eher eine robuste und dankbare Methode, weil der prozentuale Anteil des glykierten Hämoglobins gemessen wird. Somit ist es zum Beispiel auch nicht tragisch, wenn man beispielsweise die Blutprobe bei der Entnahme versehentlich mit etwas Gewebewasser verdünnt. Das verdünnt dann ja die gesamte Probe, und der prozentuale Anteil bleibt genau gleich. Insofern ist die HbA_{1c}-Messung weniger störanfällig als Messungen, bei denen absolute Konzentrationen wie Mikrogramm oder Zellen pro Milliliter bestimmt werden.

Herr Dr. Fried, wir danken Ihnen für das Gespräch. ■

Das Interview führte Renate Bonifer.

*Holmes E.W. et al.: Analytic Bias Among Certified Methods for the Measurement of Hemoglobin A_{1c}. Am J Clin Pathol 2008; 129: 540–547.