

## ⓄⓃⓄ HbA1c IS\*

### Bestellinformation

Bestellnummer	Packungsgröße
1 3329 99 10 760	∑ 100 + 10 x 1800 µL Cleaner (Bestellnummer 970112) + 1 x ParamCard (Bestellnummer 970116)
970 100	InnovaStar® (Gerät)
970 113	10 x 100 Probengefäße InnovaStar® 10/500
920 709	10 x 100 "open-end"- Kapillaren 10 µL (Natrium-heparinisiert)
970 115	300 mL Systemlösung InnovaStar®

### Verwendungszweck

Diagnostisches Reagenz zur quantitativen in vitro Bestimmung von Hämoglobin A1c in humanem natriumheparinisiertem Kapillarvollblut auf dem automatisierten InnovaStar® zur retrospektiven Langzeitüberwachung der Blutzuckerkonzentration bei Personen mit Diabetes mellitus und als Hilfsmittel zur Diagnose von Diabetes mellitus. Nur für den professionellen Gebrauch.

### Zusammenfassung

Hämoglobin A1c (HbA1c) ist ein glykiertes Hämoglobin, das durch eine nicht-enzymatische Reaktion von Glucose mit nativem Hämoglobin entsteht. Dieser Prozess läuft ständig ab solange sich ein Erythrozyt im Blutkreislauf befindet (Erythrozytenlebensdauer 100 – 120 Tage). Das Ausmaß der Glykierung ist direkt proportional zur Blutglucosekonzentration. Die HbA1c Konzentration im Blut repräsentiert den mittleren Blutglucosespiegel der letzten 6 – 8 Wochen (dieser Zeitraum ist aufgrund der Kinetik des Erythrozytenumsatzes vom Blutglucosespiegel stärker betroffen als die vorangegangenen Wochen). HbA1c dient daher als Glykämie-Langzeitparameter zur retrospektiven Verlaufskontrolle bei Diabetes mellitus. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine gute Einstellung des HbA1c-Wertes das Auftreten diabetischer Spätfolgen verhindern oder verzögern kann. Darüber hinaus kann die HbA1c Bestimmung zur Hilfe der Diagnose des Diabetes Mellitus verwendet werden. Da die Höhe des HbA1c-Wertes auch von der Gesamtmenge des Hämoglobins abhängt, wird der angegebene HbA1c-Wert als Prozentsatz der Gesamthämoglobinkonzentration angegeben. [1 - 3]

### Methode

Partikelverstärkter immunturbidimetrischer Test

Die Bestimmung von HbA1c erfolgt direkt ohne Messung von Gesamthämoglobin.

Gesamthämoglobin und HbA1c im Hämolysat binden mit derselben Affinität an Partikel in R1. Das Ausmaß der Bindung ist proportional zur relativen Konzentration beider Substanzen im Blut. Monoklonaler anti-human-HbA1c-Antikörper (Maus) (R2) bindet an partikelgebundenes HbA1c. Polyklonaler anti-Maus-IgG-Antikörper (Ziege) (R3) reagiert mit dem monoklonalen anti-human-HbA1c-Antikörper und es kommt zu einer Agglutination. Die gemessene Extinktion ist proportional zum partikelgebundenen HbA1c, das wiederum proportional zum prozentuellen Anteil von HbA1c in der Probe ist.

### Standardisierung

Der Test ist standardisiert nach der anerkannten IFCC-Referenzmethode [4].

NGSP- und IFCC-Werte stehen zueinander in einem linearen Verhältnis und können daher anhand folgender Formeln berechnet werden:

$$\text{HbA1c (IFCC}^{\text{a}}) = (\text{HbA1c (NGSP}^{\text{b}}) - 2,15) / 0,0915$$

$$\text{HbA1c (NGSP}^{\text{b}}) = 0,0915 \times \text{HbA1c (IFCC}^{\text{a}}) + 2,15$$

a: IFCC-Werte in mmol/mol

b: NGSP-Werte in %

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry [4-6]

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial [7]

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program [8]

### HbA1c- und Mittlere Glucosekonzentration [9]

Aufgrund einer linearen Korrelation zwischen Hämoglobin A1c- und mittleren Glucosekonzentrationen können HbA1c-Werte in geschätzte mittlere Glucosewerte mit Hilfe nachfolgender Gleichungen umgerechnet werden:

Standardisierung nach IFCC [9]:

$$\text{Mittlere Glucosekonzentration [mg/dL]} = 2,63 \times \text{HbA1c}^{\text{a}} + 15,01$$

$$\text{Mittlere Glucosekonzentration [mmol/L]} = 0,146 \times \text{HbA1c}^{\text{a}} + 0,829$$

a: HbA1c-Werte in mmol/mol IFCC

Standardisierung nach NGSP:

$$\text{Mittlere Glucosekonzentration [mg/dL]} = 28,7 \times \text{HbA1c}^{\text{b}} - 46,7$$

$$\text{Mittlere Glucosekonzentration [mmol/L]} = 1,59 \times \text{HbA1c}^{\text{b}} - 2,59$$

b: HbA1c-Werte in % NGSP

Für die lineare Regressionsgleichung ergaben sich bei getesteten Individuen keine bedeutenden Unterschiede im Hinblick auf Geschlecht, bestehende oder nicht-bestehende Diabeteserkrankung, Diabetes-Typ, Rasse oder ethnische Herkunft. Obwohl diese Gleichung für eine Mehrheit der Individuen benutzt werden kann, muss jedes Labor abklären, ob die genannten Regressionsgleichungen für die zu untersuchende Patientengruppe geeignet sind.

### Reagenzien

#### Bestandteile und Konzentrationen

<b>R1:</b>	Puffer	20 mmol/L
	Latex	0,14 %
<b>R2:</b>	Puffer	10 mmol/L
	Monoklonaler Maus-anti-human-HbA1c-Antikörper	5,5 mg/dL
<b>R3:</b>	Puffer	10 mmol/L
	Polyklonaler Ziegen-anti-Maus-IgG-Antikörper	67 mg/dL

### Lagerung und Haltbarkeit

Die Reagenzien sind bei 2 – 8 °C bis zum auf dem Kit angegebenen Verfallsdatum verwendbar. Nicht einfrieren und lichtgeschützt aufbewahren. Beschädigte oder geöffnete Reagenzkartuschen dürfen nicht verwendet werden.

### Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

- Die Reagenzien enthalten Natriumazid (0,95 g/L) als Konservierungsmittel. Nicht verschlucken! Berührung mit Haut und Schleimhäuten vermeiden.
- Die Reagenzien 2 und 3 enthalten Material biologischen Ursprungs. Behandeln Sie das Produkt als potentiell infektiös gemäß allgemein anerkannter Vorsichtsmaßnahmen und guter Laborpraxis.
- one HbA1c IS darf nicht zur Diagnose von Diabetes in der Schwangerschaft verwendet werden [10].
- Falsch niedrige Werte können bei Erkrankungen auftreten, die mit einer verkürzten Erythrozytenlebensdauer verbunden sind (bestimmte hämatologische Erkrankungen) oder durch größeren Blutverlust in den vorangegangenen Wochen [1].
- Falsch hohe Werte wurden bei Eisenmangelanämie beobachtet [3].
- Heterophile Antikörper in Patientenproben können zu verfälschten Ergebnissen führen.
- In sehr seltenen Fällen kann es bei Proben von Patienten mit Gammopathien zu verfälschten Ergebnissen kommen [11].
- Bei Fehlfunktion des Produkts oder einem veränderten Aussehen, das die Leistung beeinträchtigen könnte, wenden Sie sich an den Hersteller.
- Jeder schwerwiegende Zwischenfall im Zusammenhang mit dem Produkt muss dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, in dem sich der Anwender und/oder Patient befindet, gemeldet werden.
- Beachten Sie bitte die Sicherheitsdatenblätter (SDB) und die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch von Laborreagenzien. Für diagnostische Zwecke sind die Ergebnisse stets im Zusammenhang mit der Patientenvorgeschichte, der klinischen Untersuchung und anderen Untersuchungsergebnissen zu werten.

## Entsorgung

Um eine sichere Entsorgung von Chemikalien zu gewährleisten, beachten Sie die gesetzlichen Vorschriften wie im SDB hinterlegt.

Warnung: Abfall als potenziell biologisch gefährliches Material behandeln. Entsorgen Sie den Abfall gemäß den üblichen Laboranweisungen und -verfahren.

## Reagenz Vorbereitung

Die Reagenzien sind gebrauchsfertig. Reagenz auf Raumtemperatur bringen. Achten Sie darauf, dass sich das Reagenz am Boden des Probengefäßes befindet.

## Benötigte Materialien

Übliche Laborausrüstung

## Probenmaterial

Natrium-heparinisieretes Kapillar-Vollblut

Kontaminierte Proben verwerfen.

Haltbarkeit [12]:

Vollblut	1 Woche	bei	2 – 8 °C
Hämolytat	10 Stunden	bei	15 – 25 °C
Hämolytat	10 Tage	bei	2 – 8 °C

Kontaminierte Proben verwerfen.

## Probenvorbereitung

Für die Probenvorbereitung werden die Probengefäße InnovaStar® 10/500 (magenta cups) und 10 µL „open end“ Kapillaren (heparinisiert) benötigt. Entnehmen Sie die Patientenprobe mit Hilfe der „open-end“ Kapillare wie im Benutzerhandbuch beschrieben. Überführen Sie die gefüllte Kapillare in das Probengefäß. Die Probe mischen. Messung direkt starten.

## Testschema

Applikationen werden über die ParamCard gelesen (siehe Benutzerhandbuch InnovaStar®)

Bei jeder HbA1c-Messung sollte ein orangefarbenes Gefäß, gefüllt mit Cleaner, auf der letzten Schlittenposition mitgeführt werden.

## Kalibration

Die Kalibration ist auf der ParamCard gespeichert, die im Reagenzkit enthalten ist, und wird nach Erhalt des Reagenzes eingelesen (siehe Benutzerhandbuch InnovaStar®). Die Kalibrationsstabilität beträgt 9 Monate. Vierzehn Tage vor dem Rekalibrationstermin wird von dem Gerät auf die Rekalibration hingewiesen. Dafür wird ein Lot-spezifischer Code für eine Rekalibrationskurve in das Gerät eingegeben. Lotspezifische Codes finden Sie unter <https://www.diasys-diagnostics.com/service-area/support/recalibration-of-innovastar>. Die Vorgehensweise zur Eingabe des Codes ist dem Benutzerhandbuch für InnovaStar® zu entnehmen. Die erfolgreiche Erfassung der Rekalibrationskurve muss durch die Messung von Kontrollen verifiziert werden. Die Kalibration wird mit IFCC Kalibratoren durchgeführt und ist somit rückführbar auf die anerkannte IFCC-Referenzmethode.

## Kontrollen

An jedem Messtag eine DiaSys TruLab HbA1c liquid Kontrolle für die interne Qualitätskontrolle messen. Eine externe Qualitätskontrolle wird empfohlen. Nach Eingabe des Rekalibrationscodes muss eine Qualitätskontrolle durchgeführt werden. Die Kontrollintervalle und -grenzwerte müssen an die individuellen Anforderungen des jeweiligen Labors angepasst werden. Die Ergebnisse müssen innerhalb der festgelegten Bereiche liegen. Beachten Sie die einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen und Richtlinien.

Jeder Anwender sollte Korrekturmaßnahmen für den Fall einer Abweichung bei der Kontrollwiederfindung festlegen.

TruLab HbA1c liquid Level 1	Bestellnummer 5 9790 99 10 060	Packungsgröße 1 x 0,25 mL
TruLab HbA1c liquid Level 2	5 9800 99 10 060	1 x 0,25 mL

## Leistungsmerkmale

### Datenerhebung am InnovaStar®

Messbereich bis zu 150 mmol/mol HbA1c nach IFCC (bis zu 16% nach DCCT/NGSP), abhängig von der Konzentration des höchsten Kalibrators. Der Test ist geeignet für eine Gesamthämoglobinkonzentration von 6,6 – 26 g/dL.	
Testempfindlichkeit/ Nachweisgrenze	30 mmol/mol HbA1c IFCC (4,9 % HbA1c DCCT/NGSP)

### Interferenzen

Die Interferenz Studie wurde gemäß CLSI Dokument EP7-A2 durchgeführt.

### IFCC

Für jede störende Substanz wurden zwei Proben mit unterschiedlichen HbA1c-Werten getestet; eine niedrige Probe mit HbA1c-Werten von 20 – 40 mmol/mol und eine hohe Probe mit HbA1c-Werten von 60 – 100 mmol/mol.

### DCCT/NGSP

Für jede störende Substanz wurden zwei Proben mit unterschiedlichen HbA1c-Werten getestet; eine niedrige Probe mit HbA1c-Werten von 4,0 – 5,8 % und eine hohe Probe mit HbA1c-Werten von 7,6 – 11,3 %. Die nachstehende Tabelle fasst die Ergebnisse für alle getesteten Levels zusammen. Sie gelten sowohl für die IFCC als auch für die DCCT/NGSP Standardisierung.

Interferenz durch	Keine Interferenzen ≤ 7 % DCCT/NGSP und ≤ 10 % IFCC bis
Ascorbinsäure	60 mg/dL
Bilirubin (konjugiert und unkonjugiert)	60 mg/dL
Glukose	1000 mg/dL
Hämoglobin (acetyliert)	10 mmol/L
Hämoglobin(carbamyliert)	10 mmol/L
Lipämie (triglycerides)	2000 mg/dL
N-Acetylcystein (NAC)	1500 mg/L
Rheumafaktor	500 IU/mL
Harnstoff	300 mg/dL

Durch die Schiffsche Base (labile Zwischenstufen) treten keine Interferenzen auf [12]. Alkoholismus und die Einnahme hoher Dosen von Aspirin können die HbA1c-Werte beeinflussen.  
Weitere Informationen zu den Interferenzen finden Sie bei Young DS [13, 14].

### Hämoglobin-Varianten [12]

Die Varianten AS, AC, AD, AG, AJ, DD und erhöhtes A2 zeigten keine signifikanten Interferenzen.

Die Varianten AE, SS, CC, SC, SE, EE, erhöhtes F und erhöhtes A2/F können zu abweichenden HbA1c-Ergebnissen führen.

Präzision (Werte nach DCCT/NGSP)			
In der Serie (n=20)	Probe 1	Probe 2	Probe 3
Mittelwert [% DCCT/NGSP]	5,58	7,63	10,8
VK [%]	0,985	1,27	1,77
Von Tag zu Tag (n=20)	Probe 1	Probe 2	Probe 3
Mittelwert [% DCCT/NGSP]	5,46	7,23	10,8
VK [%]	0,892	1,19	1,05
Gesamtpräzision CLSI (n=80)	Probe 1	Probe 2	Probe 3
Mittelwert [% DCCT/NGSP]	5,41	7,19	10,7
VK [%]	2,28	1,90	2,07

Methodenvergleich (IFCC; n=100)	
Test x	Mitbewerber HPLC HbA1c
Test y	DiaSys oneHbA1c IS
Steigung	1,08
Achsenabschnitt	-0,435 %
Korrelationskoeffizient	0,997

## Referenzbereiche

### Vorgeschlagene Referenzwerte für HbA1c [15]:

	mmol/mol IFCC	% NGSP
Nicht diabetische Patienten	20 – 42	4 – 6
Therapieziel	< 53	< 7
Änderung der Therapie	> 64	> 8

Jedes Labor sollte die Übertragbarkeit der Referenzbereiche für die eigenen Patientengruppen überprüfen und gegebenenfalls eigene Referenzbereiche ermitteln.

### HbA1c-Grenzwert für die Diagnose von Diabetes Mellitus [3]:

Gemäß der Empfehlung der Amerikanischen Diabetes-Vereinigung (ADA):  $\geq 6,5\%$  nach NGSP und 48 mmol/mol nach IFCC.

Patienten mit HbA1c-Werten im Bereich von 5,7 – 6,4 % HbA1c nach NGSP oder 39 – 46 mmol/mol HbA1c nach IFCC haben gegebenenfalls ein erhöhtes Risiko, an Diabetes zu erkranken.

## Literatur

1. Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics. 1st ed. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998. p. 142-48.
2. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 790-6.
3. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, AR Horvath et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2011; 57(6): e1-e47.
4. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 2002; 40: 78-89.
5. Hoelzel W, Weykamp C et al. IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A1c in Human Blood and the National Standardization Schemes in the United States, Japan, and Sweden: A Method-Comparison Study. Clin Chem 2004; 50 (1): 166-74.
6. Nordin G., Dybkær R. Recommendation for term and measurement unit for "HbA1c". Clin Chem Lab Med 2007; 45(8): 1081-2.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes in the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med.1993; 329: 977-86.
8. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL et al. The National Glycohemoglobin Standardization Program: A Five-Years Progress Report. Clin Chem 2001; 47: 1985-92.
9. Sacks DB. Translating Hemoglobin A1c into Average Blood Glucose: Implications for Clinical Chemistry. Clinical Chemistry 2008; 54: 1756-8.
10. Gillett MJ. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes care. 2009;32:1327–1334.
11. Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. ClinChemLabMed 2007;45(9):1240-1243.
12. Data on file at DiaSys Diagnostic Systems GmbH.
13. Young DS. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. 5th ed. Volume 1 and 2. Washington, DC: The American Association for Clinical Chemistry Press 2000.
14. Young DS. Effects on Clinical Laboratory Tests - Drugs Disease, Herbs & Natural Products, <https://clinfx.wiley.com/aaccweb/aacc/>, accessed in Mai 2023. Published by AACC Press and John Wiley and Sons, Inc..
15. Panthegini M, John WG on behalf of the IFCC Scientific Division. Implementation of hemoglobin A1c results traceable to the IFCC reference system: the way forward. Clin Chem Lab Med 2007; 45(8): 942-4.

Ergänzungen und/oder Änderungen im Dokument sind grau unterlegt. Für Streichungen verweisen wir auf die Kundeninformation der entsprechenden Packungsbeilagen-Editionsnummer.



DiaSys Diagnostic Systems GmbH  
 Alte Straße 9 65558 Holzheim  
 Deutschland  
[www.diasys-diagnostics.com](http://www.diasys-diagnostics.com)

\* InnovaStar®