

93 Ri

Interferenzen
Nierenfunktion
Freie Metanephrine

VIEW

INHALT

3 Editorial
The new normal

4 Biotin – ein wichtiges Molekül für
Menschen und Immunoassays

Dr. scient. med. Corina Risch

8 Exklusive Plattformlösung
Symptombasierte Labormedizin

Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA
Prof. Dr. med. Harald Renz, Direktor

10 Was ist ein passendes Referenzintervall für Kreatinin?

Dr. med. Armin Frohnauer
Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA

14 Gibt es bei Senioren altersadaptierte Normalwerte
für die Nierenfunktion?

Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA
Dr. sc. nat. ETH Gert Risch
Dr. med. Clemens Jäger

18 Interferenzen durch heterophile Antikörper

Dr. scient. med. Corina Risch

20 Freie Metanephrene im Plasma als Marker für
Katecholamin-sezernierende Tumore (PPGL)

Dr. rer. nat. Jörg Oliver Thumfart

24 26. Diagnostik-Symposium
Alles im Wandel

Communications & Marketing
Dr. Risch-Gruppe

26 Upcoming Events

Communications & Marketing
Dr. Risch-Gruppe

27 Engagiert in Bildung

Communications & Marketing
Dr. Risch-Gruppe

28 Aus dem Alltag eines FAMH-Kandidaten

Virginia Grünig
Andreas Hemmerle

30 POCT im Alltag von medizinischen Praxen
What is it?

Sandrine Starck

RiVIEW 93 – Mai 2022

Impressum

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:
Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA
Dr. med. Martin Risch, FAMH

Layout/Gestaltung

IDconnect design solutions | id-connect.com
Dr. Risch, Communications & Marketing, Vaduz



SN EN ISO/IEC 17025:2018
ISO/IEC 17025:2017
Akkreditiert durch SAS*

THE NEW NORMAL

Liebe Leserin, lieber Leser

Die Coronapandemie scheint sich von einem Wolf in ein Schaf verwandelt zu haben – zumindest vorübergehend. Die Aufmerksamkeit in der Labormedizin kann sich somit wieder vermehrt auf generelle Themen richten. Wir sind überaus froh darüber. Gleichzeitig ist es gut zu wissen, welche unglaublichen Kräfte zur Eindämmung der Pandemie freigesetzt werden konnten und können. Allen Beteiligten, mit denen wir innerhalb und ausserhalb unserer Gruppe zusammenarbeiten durften, danken wir an dieser Stelle herzlich für ihren wertvollen Einsatz.

Die vergangenen Ausgaben des Kundenmagazins waren vollgepackt mit Themen rund um SARS-CoV-2. Es freut uns umso mehr, Ihnen mit der vorliegenden Publikation Inhalte zu präsentieren, welche keinen Pandemiebezug haben. Das heisst jedoch nicht, dass wir die Aufmerksamkeit vom Coronavirus abgewendet haben: Wir halten die personellen, informationstechnologischen und maschinellen Kapazitäten aufrecht, um bei einer allfälligen Zunahme des Infektionsgeschehens im Herbst/Winter 2022 gerüstet zu sein.

Es ist uns ein Anliegen, aufzuzeigen, dass während der Pandemie die «normale» Medizin weitergelaufen ist und weiterlaufen musste. Jetzt ist es endlich an der Zeit, diesen Aktivitäten wieder jenen Platz zu geben, den sie verdienen. Diese Ausgabe umfasst Themen wie Interferenzen bei immunologischen Tests, aktuelle Fragestellungen der Nierenfunktionsdiagnostik sowie Erkenntnisse, die zu einer wesentlichen Verbesserung der Messung eines Parameters in der Hypertoniediagnostik führen. Dieser Mix wird abgerundet mit Beiträgen zum labormedizinischen FAMH-Ausbildungsgang, zu praktischen Labor- und IT-Lösungen sowie Hinweisen zu Fortbildungsveranstaltungen.

Eine regionenübergreifende Fortbildung ist das 26. Diagnostik-Symposium von Dr. Risch, welches nach zwei Jahren verschobener und abgesagter Veranstaltungen endlich wieder durchgeführt werden kann. Wir freuen uns auf ein abwechslungsreiches Symposium – garantiert SARS-CoV-2-themenfrei – mit aktuellen Inhalten und hochkarätigen Referentinnen und Referenten. Besonders freuen wir uns auf den fachlichen und persönlichen Austausch mit Ihnen – so auch beim anschliessenden «Apéro Risch».

Wir wünschen Ihnen viel Freude bei der Lektüre des RiViews und eine gesunde Zeit. Bis bald!

Freundliche Grüsse



Dr. med. Martin Risch, FAMH



Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA

BIOTIN

EIN WICHTIGES MOLEKÜL FÜR MENSCHEN UND IMMUNOASSAYS

Dr. scient. med. Corina Risch
FAMH-Kandidatin Klinische Chemie
Dr. Risch
corina.risch@risch.ch

Biotin, auch als Vitamin B7 oder Vitamin H bekannt, ist ein wasserlösliches Coenzym. Biotin kommt im menschlichen Organismus in der Fettsäuresynthese, dem Abbau von mehreren Aminosäuren und auch bei Glukoneogenese zum Einsatz¹⁻⁴. Das Enzym Biotinidase setzt das an Protein gebundene Vitamin Biotin frei und macht es für den Körper verfügbar³. Biotin ist als Vitamin für den menschlichen Organismus essenziell. Das bedeutet, dass Biotin nicht vom Organismus selbst hergestellt werden kann und über die Nahrung zugeführt werden muss⁵. Natürliche Quellen von Biotin finden sich in Eigelb, in Schweinefleisch, in Cerealien und in grünblättrigem Gemüse^{1,6}.

TÄGLICHER BEDARF BEI GESUNDEN MENSCHEN UND SUPPLEMENTIERUNG BEI KRANKHEIT

Die über natürliche Nahrungsaufnahme empfohlene tägliche Dosis für Biotin für Erwachsene über 19 Jahren sowie Schwangere beträgt 30 µg. Für stillende Frauen beträgt die empfohlene Tageszufuhr 35 µg, für Kinder – je nach Lebensalter – zwischen 5 und 25 µg/Tag¹ (Tab. 1). Da sehr viele Nahrungsmittel natürlicherweise Biotin enthalten, ist eine zusätzliche Supplementierung von Biotin nicht nötig. So kommt es nur sehr selten zu einem ernährungsbedingten Biotinmangel⁷. Anzeichen von einem Biotinmangel wurden bei Personen beobachtet, die eine künstliche Ernährung ohne Biotin-Supplementierung erhalten haben^{8,9}. Zudem war ein Indiz für einen möglichen Biotinmangel bei Personen gegeben, die über einen längeren Zeitraum eine Diät mit hohem Anteil an Hühner-eiweiss durchgeführt haben⁸. Das im Hühnereiweiss vorhandene Enzym Avidin bindet das bioverfügbare Biotin im Magen-Darm-Trakt ab und somit kann Biotin nicht mehr in ausreichender Menge resorbiert werden^{8,10}. Bei Personen unter Hühnereiweiss-Diät konnten Symptome wie ausdünnendes Haar, Hautausschläge um Augen-, Nasen- und Mundpartie sowie Depressionen, Lethargien, Halluzinationen und extremitätenbetonte Parästhesien festgestellt werden⁸.

Im Gegensatz zu einem Biotinmangel ist eine Überdosis oder gar eine Vergiftung durch Biotin sehr selten. Die Einnahme auch von pharmakologischen Dosen wird als sicher erachtet⁸. Eine Studie legte dar, dass Probanden, die Biotin in einer 600-fachen Dosis verglichen zur Normaldosis oral und intravenös erhalten haben, keinen Hinweis für eine Biotin-Überdosierung zeigten^{8,9}.

Biotin kann im Serum bestimmt werden, welches nach Abnahme gekühlt oder gefroren werden sollte. Die Bestimmung von Biotin ist eine Selbstzahlerleistung und ist nicht Bestandteil der Leistungspflicht der obligatorischen Krankenpflegeversicherung. Konzentrationen von >0.25 ng/ml zeigen eine optimale Versorgung an.

Bei angeborenen Defekten im Biotinstoffwechsel (Holocarboxylase-Synthetase und Biotinidasemangel) ist eine lebenslange Biotineinnahme geboten, um schwere Folgen zu vermeiden^{3, 5, 11-14}. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung wird bei diesen Stoffwechselerkrankungen mit einer Dosis von 2.5 - 300mg/Tag therapiert^{3, 15}. Das schweizerische Neugeborenen-Screening testet unter anderem auch auf den Biotinidasemangel, welcher in der Schweiz eine Prävalenz von 1 von 55000 Neugeborenen zeigt. Durch die frühzeitige Diagnose und eine sofortige Gabe von Biotin können Schäden maximal vermindert werden¹⁶. Mit hohen Dosen von bis zu 300mg/Tag wird Biotin in klinischen Studien überprüft und kommt zum Teil auch als Therapieansatz bei der progressiven Multiplen Sklerose zum Einsatz^{17, 18}.

BIOTIN IN NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTELN

Biotin wurde in den letzten Jahren als Nahrungsergänzungsmittel populär. Dem Vitamin wird eine haar- und nägelstärkende Wirkung zugeschrieben. Ebenfalls soll ein gesundes Hautbild gefördert werden, obwohl solche Effekte noch nicht in wissenschaftlichen Studien beschrieben werden konnten¹⁹. Im Internet wie auch in Supermärkten können im deutschsprachigen Raum aktuell biotinhaltige Vitaminpräparate, welche bis zu 10mg pro Tablette enthalten, bezogen werden^{20, 21} (Bild 1).

DIE ROLLE VON BIOTIN IM LABOR

Biochemisch ist Biotin ein kleines, sehr stabiles Molekül, welches an viele Proteine gebunden werden kann, ohne dass es deren biologische Aktivität stört. Diese Interaktion ist die stärkste bekannte nicht-kovalente Bindung zwischen Protein und Ligand²². Die Biotin-Streptavidin-Interaktion ist eine gängige Komponente von In-vitro-Immunoassays. Dabei hilft die hochspezifische Interaktion von Streptavidin, welches an die Festphase eines Immunoassays beschichtet ist, und Biotin, welches im Reagenz an spezifische Antikörper gebunden ist (mittels der sogenannten Biotinylierungsreaktion hergestellt), Analyte zu detektieren^{1, 4, 15, 23-30}. An der Festphase wird im Anschluss an die Streptavidin-Biotin-Bindung ein Messsignal generiert, welches dann Rückschlüsse über die Konzentration eines Analyten erlaubt.

Biotin-Streptavidin-basierte Immunoassays werden hauptsächlich im Rahmen von zwei Testprinzipien eingesetzt: dem Sandwichassay und dem kompetitiven Immunoassay. Beide Testprinzipien können auf Interferenzen mit hohen Biotin-Blutkonzentrationen empfindlich sein, da diese mit den biotinylierten Reagenzien um Bindungsstellen an Streptavidin konkurrieren und so zu falschen Konzentrationen bei der Patientin/beim Patienten führen können^{4, 15, 31-35}.

Im **Sandwichassay-Format** binden die Analyten an die freien biotinylierten Antikörper, welche dann als «Analyt-Antikörper-Sandwichkomplexe» an die Streptavidin-beschichtete feste Phase binden³⁶. Dabei verstärkt sich ein Messsignal, je höher die Analytkonzentration ist. Wenn viel freies Biotin vorhanden ist, sättigt das freie Biotin die freien Bindungsstellen der Streptavi-

ALTER	DRI-WERT (µG/TAG)
0 - 6 Monate	5
7 - 12 Monate	6
1 - 3 Jahre	8
4 - 8 Jahre	12
9 - 13 Jahre	20
14 - 18 Jahre	25
> 19 Jahre	30
Schwangere Frauen	30
Stillende Mütter	35

Tab. 1: Altersstratifizierte Referenzwerte (Dietary Reference Intake, DRI) für die Einnahme von Biotin gemäss *Food and Nutrition Board des Institute of Medicine* in den USA⁴².



Bild 1: Aus verschiedenen Gründen werden zunehmend biotinhaltige Supplementa eingenommen. Diese Supplementa sind auch frei im Handel erhältlich.

din-Bindungsstelle ab und verhindert das Binden der Sandwichkomplexe. Somit ergibt sich im Sandwichassay-Format ein im Vergleich zur Analytkonzentration falsch tiefes Messergebnis³⁷.

Beim **kompetitiven Immunoassay** wird als Reagenz einerseits eine fixe Menge eines mit einem Signalsystem gekoppelten Analyten in den Reaktionsansatz gebracht. Diese markierte Analytmenge wird dann zusammen mit der im Blut vorhandenen körpereigenen Analytmenge zur Bindung an einen ebenfalls im Reagenz vorhandenen biotinylierten Analyt-spezifischen Antikörper gebracht. Die Analyt-Antikörper-Komplexe (d.h. Signal-gekoppelter Analyt des Reagenzes und körpereigener Analyt, beide an den biotinylierten Antikörper des Reagenzes gebunden) werden dann von Streptavidin, welches wiederum an die Festphase gebunden ist, gebunden. Damit kann das Messsignal, welches von Signal-gekoppelten Analyten im Reagenz ausgeht, registriert werden. In diesem Untersuchungsprinzip ist das Messsignal umso geringer, je höher die Konzentration des Analyten in der Probe ist. Das heißt aber auch, dass in der Präsenz von viel freiem Biotin in der Probe ebendieses an das Streptavidin der festen Phase bindet und so zu einem falsch tiefen Messsignal führt. Ein falsch tiefes Messsignal führt dann im Vergleich zur tatsächlichen Konzentration zu einem falsch hohen Messergebnis³⁷. Je nachdem, was für ein Assay-

Prinzip zur Messung eines Analyten eingesetzt wird, kann es durch hohe Biotinkonzentrationen zu falsch tiefen oder falsch hohen Resultaten kommen.

Zuerst wurde angenommen, dass die Interferenz von Biotin-Konzentrationen aus dem Blut der Patientin/des Patienten mit einer normalen Ernährung ohne Supplementierung mit Immunoassays eher unwahrscheinlich ist, da die Immunoassay-Schwellen für verschiedene Analyten wesentlich höher sind als die im Blut natürlich vorhandene Biotin-Konzentration. Die normale Biotin-Konzentration im Serum liegt ohne Supplementierung von Biotin zwischen 0.12 und 0.32 ng/ml^{37,38|37,39}. Mit zunehmend häufiger Biotinsupplementierung und -therapie ist aber auch die Möglichkeit entstanden, dass es zu höheren Konzentrationen und damit potenziell auch zu Interferenzen von Biotin in bestimmten Immunoassays kommen kann. So konnte gezeigt werden, dass 1 - 2 Stunden nach Einnahme von Biotin ein Spitzenspiegel erreicht wird, der dann relativ schnell wieder abfällt⁴⁰. Eine Studie von Grimsey und Kollegen untersuchte den Anstieg der Biotin-Konzentration nach der Einnahme von verschiedenen Mengen von Biotin. Dabei kam es eine Stunde nach Einnahme von 10 mg Biotin, der höchsten bei frei erhältlichen Supplementa enthaltenen Dosis, zu einer mittleren Serum-Konzentration von 55 - 140 ng/ml. Bei hohen Dosen von 100 mg wurden dabei Konzentrationen von 375 -

450 ng/ml registriert¹⁷. Pharmakokinetisch wird nach Einnahme von Supplementa nach 3 Tagen ein steady state erreicht⁷. Die Halbwertszeit liegt bei niedrigen Supplementierungs-Dosen (d.h. 10 mg) bei rund 2 Stunden⁴, während sie bei hohen Dosen (d.h. 100 mg) bei rund 18 Stunden liegt¹⁷. Bei Niereninsuffizienz benötigt die Elimination länger. Eine Faustregel in der Pharmakologie besagt, dass ein Stoff nach Durchlaufen von vier Halbwertszeiten eliminiert ist. Das heißt, dass eine Supplementierung des Stoffes in niedrigen Dosen innerhalb 8 Stunden und bei höheren Dosen innerhalb 72 Stunden eliminiert ist. Von Seiten der Assayentwicklung werden seit ein paar Jahren fortlaufende Anstrengungen unternommen, um Biotin-Streptavidin-abhängige Immunoassays biotin-tolerant zu machen. Mit solchen modifizierten Tests können nun Blutkonzentrationen bis zu 1200 ng/ml Biotin ohne Interferenzen gemessen werden⁴¹. Sollten bei einer Patientin oder einem Patienten dennoch implausible Resultate auftreten, ist es wichtig, nach einer Biotin-Supplementierung zu fragen und dies das Labor wissen zu lassen. Entweder kann das Labor mit einer erneuten Probenahme mit ausreichend Zeit zwischen letzter Biotineinnahme und Probenahme oder aber mit der Messung mit einem alternativen Messsystem oder einem speziellen Untersuchungsansatz eine Klärung des implausiblen Werts herbeiführen. Eine Kombination von Einhalten von präanalytischen Massnahmen (Abstand Probenahme zu letzter Einnahme von Biotin mindestens 8 Stunden) kombiniert mit einer Modifikation von Messverfahren hat dazu geführt, dass Interferenzen durch Biotin im klinischen Alltag eine absolute Seltenheit geworden und damit sehr unwahrscheinlich sind.

Literatur

- 1 Zempleni J, Kuroishi T: Biotin. *Adv Nutr* 2012, 3(2):213-214.
- 2 McMahon RJ: Biotin in metabolism and molecular biology. *Annu Rev Nutr* 2002, 22:221-239.
- 3 Baumgartner M, Suormula T: Biotin-responsive disorders. In: *Inborn Metabolic Diseases*. Edited by Fenandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, 4th edn. Heidelberg: Springer; 2006: 331-337.
- 4 Li D, Ferguson A, Cervinski MA, Lynch KL, Kyle PB: AACC Guidance Document on Biotin Interference in Laboratory Tests. *J Appl Lab Med* 2020, 5(3):575-587.
- 5 EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for biotin. *EFSA Journal* 2014, 12(2):3580.
- 6 Katzman BM, Lueke AJ, Donato LJ, Jaffe AS, Baumann NA: Prevalence of biotin supplement usage in outpatients and plasma biotin concentrations in patients presenting to the emergency department. *Clin Biochem* 2018, 60:11-16.
- 7 Grimsey P, Frey N, Bendig G, Zitzler J, Lorenz O, Kasapic D, Zaugg CE: Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *International Journal of Pharmacokinetics* 2017, 2(4):247-256.
- 8 Zempleni J, Wijeratne SSK, Kuroishi T: Biotin. In: *Present Knowledge in Nutrition*. 2012: 359-374.
- 9 Zempleni J, Mock DM: Bioavailability of biotin given orally to humans in pharmacologic doses. *Am J Clin Nutr* 1999, 69(3):504-508.
- 10 Spencer RP, Brody KR: BIOTIN TRANSPORT BY SMALL INTESTINE OF RAT, HAMSTER, AND OTHER SPECIES. *Am J Physiol* 1964, 206:653-657.
- 11 Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease [<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/biotin-thiamine-responsive-basal-ganglia-disease>]
- 12 Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B: Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genet Med* 2010, 12(7):464-470.
- 13 Donti TR, Blackburn PR, Atwal PS: Holocarboxylase synthetase deficiency pre and post newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2016, 7:40 - 44.
- 14 Raha S, Udani V: Biotinidase Deficiency Presenting as Recurrent Myelopathy in a 7-Year-Old Boy and a Review of the Literature. *Pediatric Neurology* 2011, 45(4):261-264.
- 15 Piketty ML, Prie D, Sedel F, Bernard D, Hercend C, Chanson P, Souberbielle JC: High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* 2017, 55(6):817-825.
- 16 Neugeborenen-Screening [https://www.neoscreening.ch/wp-content/uploads/2022/01/1-Screening-Flyer2022_Web_de.pdf]
- 17 Peyro Saint Paul L, Debruyne D, Bernard D, Mock DM, Defer GL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD1003 (high-dose biotin) in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016, 12(3):327-344.
- 18 Tourbah A, Gout O, Vighetto A, Deburghgraeve V, Pelletier J, Papeix C, Lebrun-Frenay C, Labauge P, Brassat D, Toosy A et al: MD1003 (High-Dose Pharmaceutical-Grade Biotin) for the Treatment of Chronic Visual Loss Related to Optic Neuritis in Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *CNS Drugs* 2018, 32(7):661-672.
- 19 Trüeb RM: Serum Biotin Levels in Women Complaining of Hair Loss. *Int J Trichology* 2016, 8(2):73-77.
- 20 Haut & Haare & Nägel [www.abtei.de/produkte/haut-haare-naegel/]
- 21 Abtei Biotin 10mg. [www.abtei.de/produkte/haut-haare-naegel/biotin/abtei-biotin-10mg/]
- 22 Diamandis EP, Christopoulos TK: The biotin-(strept)avidin system: principles and applications in biotechnology. *Clin Chem* 1991, 37(5):625-636.
- 23 Welsh KJ, Soldin SJ: DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: How reliable are free thyroid and total T3 hormone assays? *Eur J Endocrinol* 2016, 175(6):R255-r263.
- 24 Chenevier-Gobeaux C, Deweerdt L, Cantero AV, Renaud B, Desmaizières B, Charpentier S, Leroy A, Adelaïde E, Collin-Chavagnac D, Bonnefoy-Cudraz E et al: Multi-centre evaluation of recent troponin assays for the diagnosis of NSTEMI. *Pract Lab Med* 2018, 11:23-32.
- 25 Christenson RH, Jacobs E, Uettwiller-Geiger D, Estey MP, Lewandrowski K, Koshy TI, Kupfer K, Li Y, Wesenberg JC: Comparison of 13 Commercially Available Cardiac Troponin Assays in a Multicenter North American Study. *J Appl Lab Med* 2017, 1(5):544-561.
- 26 Giovannini S, Zucchelli GC, Iervasi G, Iervasi A, Chiesa MR, Mercuri A, Renieri A, Prontera C, Conte R, Clerico A: Multicentre comparison of free thyroid hormones immunoassays: the Immunocheck study. *Clin Chem Lab Med* 2011, 49(10):1669-1676.
- 27 Kazerouni F, Amirrasouli H: Performance characteristics of three automated immunoassays for thyroid hormones. *Caspian J Intern Med* 2012, 3(2):400-104.
- 28 Einbinder Y, Benchetrit S, Golan E, Zitman-Gal T: Comparison of Intact PTH and Bio-Intact PTH Assays Among Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease Patients. *Ann Lab Med* 2017, 37(5):381-387.
- 29 Vieira JG: PTH Assays: Understanding What We Have and Forecasting What We Will Have. *J Osteoporos* 2012, 2012:523246.
- 30 Rulander NJ, Cardamone D, Senior M, Snyder PJ, Master SR: Interference from anti-streptavidin antibody. *Arch Pathol Lab Med* 2013, 137(8):1141-1146.
- 31 Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D: Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev* 2018, 39(5):830-850.
- 32 Barbesino G: Misdiagnosis of Graves' Disease with Apparent Severe Hyperthyroidism in a Patient Taking Biotin Megadoses. *Thyroid* 2016, 26(6):860-863.
- 33 De Roeck Y, Philipse E, Twickler TB, Van Gaal L: Misdiagnosis of Graves' hyperthyroidism due to therapeutic biotin intervention. *Acta Clin Belg* 2018, 73(5):372-376.
- 34 Al-Salameh A, Becquemont L, Brailly-Tabard S, Aubourg P, Chanson P: A Somewhat Bizarre Case of Graves Disease Due to Vitamin Treatment. *J Endocr Soc* 2017, 1(5):431-435.
- 35 Samarasinghe S, Meah F, Singh V, Basit A, Emanuele N, Emanuele MA, Mazhari A, Holmes EW: BIOTIN INTERFERENCE WITH ROUTINE CLINICAL IMMUNOASSAYS: UNDERSTAND THE CAUSES AND MITIGATE THE RISKS. *Endocr Pract* 2017, 23(8):989-998.
- 36 Colon PJ, Greene DN: Biotin Interference in Clinical Immunoassays. *J Appl Lab Med* 2018, 2(6):941-951.
- 37 Bowen R, Benavides R, Colón-Franco JM, Katzman BM, Muthukumar A, Sadrzadeh H, Straseski J, Klaus U, Tran N: Best practices in mitigating the risk of biotin interference with laboratory testing. *Clin Biochem* 2019, 74:1-11.
- 38 Harthé C, Claustrat B: A sensitive and practical competitive radioassay for plasma biotin. *Ann Clin Biochem* 2003, 40(Pt 3):259-263.
- 39 Zempleni J, Wijeratne SS, Hassan YI: Biotin. *Biofactors* 2009, 35(1):36-46.
- 40 Kwok JS, Chan IH, Chan MH: Biotin interference on TSH and free thyroid hormone measurement. *Pathology* 2012, 44(3):278-280.
- 41 Mzougui S, Favresse J, Soleimani R, Fillée C, Gruson D: Biotin interference: evaluation of a new generation of electrochemiluminescent immunoassays for high-sensitive troponin T and thyroid-stimulating hormone testing. *Clin Chem Lab Med* 2020, 58(12):2037-2045.
- 42 Institute of Medicine. Jennifer J. Otten JPH, and Linda D. Meyers, Editors: *Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.

EXKLUSIVE PLATTFORMLÖSUNG SYMPTOMBASIERTE LABORMEDIZIN

Prof. Dr. med. MPH Lorenz Risch¹

Prof. Dr. med. Harald Renz²

Die «Symptombasierte Labormedizin» bietet den Kundinnen und Kunden der Dr. Risch-Gruppe wichtige Hilfestellung, um die passenden Analysen für eine rasche und zielgenaue Labordiagnostik auswählen zu können – ganz im Sinne einer bestmöglichen Patientenversorgung.

Bei der «Symptombasierten Labormedizin» handelt es sich um ein Gemeinschaftswerk des Instituts für Laboratoriumsmedizin am Universitätsklinikum Giessen/Marburg (UKGM) und der Philipps-Universität Marburg sowie der Dr. Risch-Gruppe. In dieser spannenden Zusammenarbeit wurden häufige oder charakteristische Symptome und klinische Zeichen erfasst, welche einer labordiagnostischen Klärung bedürfen. Des Weiteren wurde eine zielführende Auswahl von Analysen mit den dazugehörigen Entnahmeröhrchen zusammengestellt. Selbstverständlich können ärztliche Fachpersonen eine individuelle Auswahl der vorgeschlagenen Parameter anfordern oder weitere Laboruntersuchungen durchführen lassen.

WISSEN – AUF WAS ES ANKOMMT

Die «Symptombasierte Labormedizin» richtet sich insbesondere an die Ärzteschaft in der ambulanten Medizin und in kleineren, nicht spezialisierten Spitälern. Dabei erfüllt sie zwei Zwecke: einen inhaltlichen und einen organisatorischen. Ärztliche Fachpersonen können nun auf eine Testzusammenstellung zugreifen, welche spezifischen Symptomen und Zeichen zugeordnet ist. Die vorgeschlagene Parameterauswahl ist evidenzbasiert und beruht auf der aktuellen Literatur einschliesslich nationaler und internationaler Leitlinien. Zudem bietet sie eine wichtige organisatorische Unterstützung, denn eine Indikation kann direkt zur Blutentnahme führen, ohne dass zuvor zwingend ein ärztliches Gespräch stattfinden muss.

1 Facharzt für Innere Medizin,
Facharzt für medizinische und chemische
Labordiagnostik, Dr. Risch
lorenz.risch@risch.ch

2 Direktor, Institut für Laboratoriums-
medizin in Giessen und Marburg des UKGM
harald.renz@uk-gm.de

SCHNELL UND EFFIZIENT

Mit der direkten Verbindung zwischen dem abzuklärenden Symptom, sprich dem Präsentationsgrund von Patientinnen und Patienten, und der abzunehmenden Probenmenge und -art können präanalytische Prozesse umgehend begonnen werden. Die ärztliche Fachperson kann die indizierten Tests im Verlauf verordnen – nachdem das ärztliche Gespräch und die körperliche Untersuchung stattgefunden haben – sodass diese anschliessend im Labor durchgeführt werden. Der Mehrwert liegt auf der Hand: Abläufe in der Arztpraxis und in Spitälern erfolgen effizienter und standardisierter, womit Anwenderinnen und Anwender wertvolle Zeit und Übersicht gewinnen. Die Basisprofile können elektronisch über die Auftragserfassung «LabOrder» im RiPortal oder durch das zugehörige physische Auftragsformular angefordert werden.



Ausgewählte Analysengruppen aus nachfolgenden Fachgebieten dienen als Grundlage für eine gezieltere Testindikation in der täglichen Patientenversorgung:

- Allgemeine Symptome
- Vorsorge Allgemein, Frau und Mann
- Niere, ableitende Harnwege
- Gefässe & Metabolismus
- Endokrinium
- Hämatologie, Hämostase
- Infektiologie
- Klinische Immunologie
- Drogen, Medikamente
- Elektrolytverschiebungen

Die Profile werden in der Routine durch Fachexpertinnen und Fachexperten betreut und weiterentwickelt. Ebenso werden neue Erkenntnisse und Anregungen regelmässig mit der bestehenden elektronischen Datenbank abgestimmt. So bietet die «Symptombasierte Labormedizin» auch zukünftig eine wichtige Orientierungshilfe für die Kundinnen und Kunden der Dr. Risch-Gruppe.

GROSSARTIGE GEMEINSCHAFTSLEISTUNG

Die «Symptombasierte Labormedizin» wurde über einen längeren Zeitraum geplant und mehrere Jahre waren für die Umsetzung erforderlich. «Wir sind sehr stolz auf die Leistungen zahlreicher medizinischer Expertinnen und Experten, die massgeblich zur erfolgreichen Zusammenstellung der Profile beigetragen haben», sagt Mitherausgeber Prof. Dr. med. Lorenz Risch. «Die wechselseitige Prüfung und Überarbeitung des Inhaltes hat zu inspirierenden Synergien geführt». Diese bewährte Partnerschaft wird daher weitergeführt und gepflegt.

CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

GIBT ES EIN PASSENDES REFERENZINTERVALL FÜR KREATININ?

Dr. med. Armin Frohnauer¹
Prof. Dr. med. Lorenz Risch²

FALLVIGNETTE

Bei einer 35-jährigen Patientin mit länger bestehenden Muskelschmerzen wurde im Labor ein leicht erhöhter Kreatininwert von 82 $\mu\text{mol/l}$ gemessen. Die obere Grenze des alters- und geschlechtsspezifischen Referenzintervalls liegt in diesem Fall bei 80 $\mu\text{mol/l}$. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde gemäss CKD-EPI-Formel berechnet und ergab eine eGFR von 80 ml/min/1.73m^2 , was bei Bestätigung des Vorliegens eines solchen Wertes über mindestens drei Monate einem CKD-Stadium 2 entspricht. Da die Patientin schon seit fünf Monaten erhöhte Kreatininwerte gezeigt hat, wurde die Patientin nephrologisch vorgestellt.

1 Facharzt für Allgemeine Innere Medizin,
9001 St. Gallen

armin.frohnauer@hin.ch

2 Facharzt für Innere Medizin,
Facharzt für medizinische und chemische
Labordiagnostik, Dr. Risch

lorenz.risch@risch.ch

SIND KREATININWERTE ZWISCHEN LABORATORIEN VERGLEICHBAR?

In der Regel ja. Die weitaus meisten Methoden zur Kreatininmessung sind weltweit auf die Referenzmethode IDMS standardisiert, sodass eine Verlaufsbeurteilung aufgrund der Vergleichbarkeit auch bei Messungen in verschiedenen Laboratorien aussagekräftig ist.

WELCHE FAKTOREN BEEINFLUSSEN DIE KREATININKONZENTRATION IM BLUT?

Neben der Nierenfunktion sind dies verschiedenste non-renale Faktoren, die zu einer Veränderung von Kreatinin führen können. Als wichtige Faktoren sind hier Geschlecht und Alter zu nennen, welche insbesondere auch als Surrogatmarker für den wichtigsten non-renalen Einflussfaktor, die Muskelmasse, dienen. Die Formeln zur Berechnung der eGFR schliessen in der Regel Alter und Geschlecht mit ein, sodass mit der eGFR-Schätzung für die relevantesten non-renalen Faktoren korrigiert wird. Weitere wichtige non-renale Einflussfaktoren sind eingeschränkte Leberfunktion, stark fleischhaltige (und damit kreatinreiche) Ernährung, gewisse Medikamente, sowie hohe Bilirubinwerte (hohes Bilirubin kann zu falsch tiefen Kreatininwerten führen).

SIND REFERENZINTERVALLE ZWISCHEN LABORATORIEN VERGLEICHBAR?

Sie sollten es sein. Im vorliegenden Fall war das nicht gegeben. Die Frage ist, welches Intervall für die vorliegende Patientin geeigneter war. Generell sollte jedes Labor die passenden Referenzintervalle selbst festlegen. Im Falle des Kreatinins sollten sich die Referenzwerte grob an den korrespondierenden eGFR-Werten orientieren. Bei einer 35-jährigen Frau ergibt ein Kreatinin von 80 µmol/l (obere Referenzintervall-Grenze im einen Labor) eine CKD-

In der nephrologischen Untersuchung ist in einem anderen Labor ein Wert von 84 µmol/l gemessen worden, entsprechend einer eGFR von 78 ml/min/1.73 m². Das andere Labor hat für diese Patientin einen oberen Referenzwert von 95 µmol/l angegeben und den Befund nicht als pathologisch angegeben. Eine zusätzlich durchgeführte Testung von Cystatin C ergab einen normalen Wert von 0.85 mg/l (Referenzintervall von 0.53 - 0.95), sodass die Patientin ohne Hinweis auf Nierenfunktionseinschränkung zurück in die hausärztliche Behandlung gegeben wurde.

Dieser Fall wirft verschiedene wichtige Fragen bezüglich eines der in der Medizin am häufigsten bestimmten Laborparameter auf, auf die im Folgenden eingegangen werden soll.

EPI eGFR von 83 ml/min/1.73 m², was relativ nahe bei den 90 ml/min/1.73 m² liegt, welche eine normale Nierenfunktion anzeigen. Ein Serumkreatininwert von 95 µmol/l (obere Referenzgrenze im anderen Labor) zeigt eine eGFR von 67 ml/min/1.73 m², was sicher wesentlich tiefer als eine normale Nierenfunktion angesehen werden kann. Eine obere Referenzintervallgrenze von 95 µmol/l kann deshalb als zu hoch angesetzt angesehen werden.

WIE RELEVANT IST DIE ALLEINIGE BEURTEILUNG DER NIERENFUNKTION MIT EINER KREATININKONZENTRATION?

Generell sollte eine Kreatininmessung im Blut immer von einer eGFR-Schätzung begleitet sein¹. Gleichzeitig empfiehlt es sich, die Beurteilung der Nierenfunktion mittels eGFR vorzunehmen¹. Eine Hauptbotschaft von Nephrologen ist im Zusammenhang mit der Beurteilung der Nierenfunktion der Leitsatz, dass bei Patientinnen und Patienten «immer in GFR gedacht und beurteilt werden soll» und nicht primär mit der Kreatininkonzentration gearbeitet werden soll.

Fünf Stadien der chronischen Nierenerkrankungen

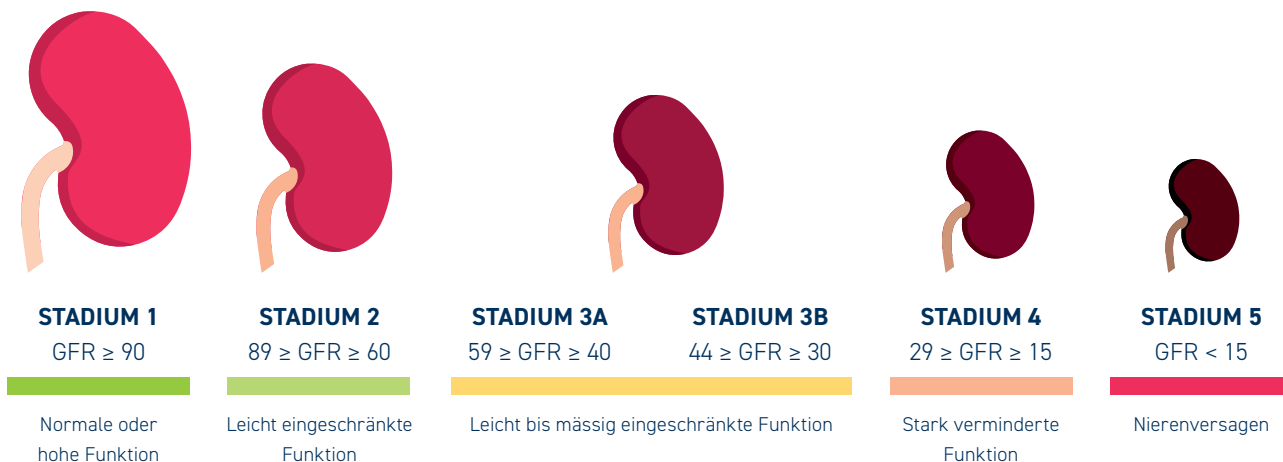


Abb. 1. Die fünf Stadien der chronischen Nierenerkrankungen orientieren sich an der Nierenfunktion, welche als glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) in ml/min/1.73 m² geschätzt wird, und nicht mit der Kreatininkonzentration.

Falls im Rahmen einer bestimmten Fragestellung immer noch eine Beurteilung einer Kreatininkonzentration vorgenommen werden soll, dann sollte das nicht mit der absoluten Kreatininkonzentration erfolgen. Stattdessen sollten normalisierte Kreatininwerte beurteilt werden^{2,3}. Solche normalisierten Kreatininwerte haben diagnostisch eine ähnliche Aussagekraft wie eine eGFR, werden aber in der Praxis selten angewandt⁴.

WELCHE FORMELN SOLLTEN ZUR SCHÄTZUNG DER eGFR HERANGEZOGEN WERDEN?

Während der COVID-19-Pandemie haben zwei bestehende Forschungsgruppen nochmals verbesserte Gleichungen zur Schätzung der eGFR herausgegeben. Die eine betrifft ein europäisches Forschungskonsortium, welches die EKFC-Gleichung (European Kidney Function Consortium) publizierte⁵. Diese ermöglicht es, auch für Kinder ohne Grössen- oder Gewichtsangabe valable Schätzungen der Nierenfunktion vorzunehmen. Da diese Formel sowohl für Kinder als auch für erwachsene Personen gute Schätzungen gibt, ist insbesondere die Adoleszenz respektive das junge Erwachsenenalter

durch diese Gleichung gut abgedeckt. Insgesamt bringt sie also etwas bessere diagnostische Eigenschaften bei gleichzeitig einheitlichem Schätzvorgang^{5,6}. Vor vier Monaten hat die CKD-EPI-Kollaboration ebenfalls verfeinerte Kreatinin- und Cystatin-C-basierte Gleichungen veröffentlicht, welche Ethnizität als Faktor weglassen⁷. Auch wenn die Anwendung der CKD-EPI-Formeln von 2009/2012 nach wie vor Guideline konform ist, ist abzusehen, dass in der kommenden Zeit sowohl die 2021 CKD-EPI-Formeln als auch die EFKC-Gleichungen zunehmend eingesetzt werden^{8,9}.

MACHT ES SINN, BEIM IMPLAUSIBLEN KREATININ-WERT CYSTATIN C ZU BESTIMMEN?

Der Wert der Cystatin-C-Bestimmung liegt vor allem bei Zuständen, in denen Kreatinin aufgrund von non-renalen Einflüssen keine guten Rückschlüsse auf die Nierenfunktion erlaubt. Auch hier gilt, dass eine Cystatin-C-Bestimmung vor einer eGFR-Schätzung, welche auf der Cystatin-C-Konzentration beruht, durchgeführt werden sollte. Cystatin C kommt auch eine wichtige Rolle bei der Klärung von implausiblen Kreatininwerten sowie im Bereich der

milden und moderaten Funktionseinschränkung der Niere (erniedrigte eGFR >45 ml/min/1.73 m²) zu¹⁰. Dies hat einerseits den Grund, dass der Parameter wesentlich weniger anfällig ist auf Interferenzen und andererseits, dass er sensitiver ist als Kreatinin. Eine normale Cystatin-C-basierte eGFR bei gleichzeitig erniedrigter Kreatinin-basierter eGFR ist in der Regel gleichbedeutend mit einer normalen Nierenfunktion und einer non-renal-bedingten Kreatininerhöhung, wie es wahrscheinlich auch bei dieser Patientin der Fall war. Die Bestimmung von Cystatin C kommt auch bei konsequenter Auslegung der Indikationen zur Bestimmung nicht oft zum Einsatz und bringt häufig und rasch eine Klärung. Der Parameter wird in der Beurteilung des Labormediziners zu selten eingesetzt. Die Kosten für eine Cystatin-C-Bestimmung liegen derzeit in der Schweiz bei 21 Franken. Es kann damit gerechnet werden, dass der Preis für Cystatin C innert absehbarer Frist gesenkt wird.

HAUPTBOTSCHAFTEN

1. Kreatininwerte sind unter den verschiedenen Laboratorien in der Regel vergleichbar.
2. Referenzintervalle von Kreatinin sollten deshalb auch vergleichbar sein.
3. Die Angabe von Kreatininresultaten soll von einer eGFR-Schätzung begleitet sein.
4. Für die Beurteilung der Nierenfunktion soll die geschätzte eGFR herangezogen werden, nicht normalisierte sind hier wenig geeignet.
5. Es gibt neue Gleichungen zur Schätzung der eGFR (EKFC, 2021 CKD-EPI), welche auf Messungen von Kreatinin und/oder Cystatin C beruhen.
6. Cystatin C hilft, implausible Kreatininwerte zu klären und sollte bei erniedrigten Kreatinin-basierten eGFR > 45 ml/min/1.73 m² gemessen werden.
7. Cystatin C kann auch bei Patientinnen und Patienten mit einer mehr als altersentsprechenden Verminderung der Muskelmasse (und damit verbundener falsch überschätzter Kreatinin-basierter eGFR Schätzung) helfen, eine Nierenfunktionseinschränkung zu erkennen.

Literatur

- 1 Inker, L.A.; Astor, B.C.; Fox, C.H.; Isakova, T.; Lash, J.P.; Peralta, C.A.; Kurella Tamura, M.; Feldman, H.I. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014, 63, 713-735, doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
- 2 Pottel, H.; Vrydags, N.; Mahieu, B.; Vandewynckele, E.; Croes, K.; Martens, F. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin Chim Acta* 2008, 396, 49-55, doi:10.1016/j.cca.2008.06.017.
- 3 Pottel, H.; Hoste, L.; Dubourg, L.; Ebert, N.; Schaeffner, E.; Eriksen, B.O.; Melsom, T.; Lamb, E.J.; Rule, A.D.; Turner, S.T.; et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016, 31, 798-806, doi:10.1093/ndt/gfv454.
- 4 Pottel, H.; Dubourg, L.; Schaeffner, E.; Eriksen, B.O.; Melsom, T.; Lamb, E.J.; Rule, A.D.; Turner, S.T.; Glasscock, R.J.; De Souza, V.; et al. The diagnostic value of rescaled renal biomarkers serum creatinine and serum cystatin C and their relation with measured glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 2017, 471, 164-170, doi:10.1016/j.cca.2017.06.005.
- 5 Pottel, H.; Bjork, J.; Courbebaisse, M.; Couzi, L.; Ebert, N.; Eriksen, B.O.; Dalton, R.N.; Dubourg, L.; Gaillard, F.; Garrouste, C.; et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate : A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med* 2021, 174, 183-191, doi:10.7326/M20-4366.
- 6 Risch, L. EKFC – Gleichung zur Schätzung der Nierenfunktion: one size fits many. *Pipette-Swiss Laboratory Medicine* 2020, 17, 4-6.
- 7 Inker, L.A.; Eneanya, N.D.; Coresh, J.; Tighiouart, H.; Wang, D.; Sang, Y.; Crews, D.C.; Doria, A.; Estrella, M.M.; Froissart, M.; et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021, 385, 1737-1749, doi:10.1056/NEJMoa2102953.
- 8 Inker, L.A.; Schmid, C.H.; Tighiouart, H.; Eckfeldt, J.H.; Feldman, H.I.; Greene, T.; Kusek, J.W.; Manzi, J.; Van Lente, F.; Zhang, Y.L.; et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012, 367, 20-29, doi:10.1056/NEJMoa1114248.
- 9 Levey, A.S.; Stevens, L.A.; Schmid, C.H.; Zhang, Y.L.; Castro, A.F., 3rd; Feldman, H.I.; Kusek, J.W.; Eggers, P.; Van Lente, F.; Greene, T.; et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009, 150, 604-612, doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- 10 Risch, L. Strategien zur Vermeidung von Überdiagnose: Neues bei der Anwendung von herkömmlichen Nierenmarkern. *Der informierte Arzt* 2016, 9, 22-24.

CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

GIBT ES BEI SENIOREN ALTERSADAPTIERTE NORMALWERTE FÜR DIE NIERENFUNKTION?

Prof. Dr. med. Lorenz Risch¹

Dr. sc. nat. ETH Gert Risch²

Dr. med. Clemens Jäger³

FALLVIGNETTE

Ein 84-jähriger Mann macht im Rahmen eines Checkups auch eine Kreatinin- und eGFR-Untersuchung. Er ist beschwerdefrei und geht im Alltag einer beruflichen Tätigkeit in dem Masse nach, dass die Work-Life-Balance nicht zu Lasten des Privatlebens geht. Er bewegt sich regelmässig und legt pro Jahr über 3000 km mit seinem E-Bike zurück, mit dem er ab und zu auch längere Touren unternimmt.

Die Serum-Kreatinin-Konzentration liegt bei 143 $\mu\text{mol/l}$, nach der CKD-EPI-2021-Formel einer geschätzten eGFR von 42 ml/min/1.73 m² korrespondierend, was einem CKD-Stadium 3b (d.h. eGFR zwischen 30 und 45 ml/min/1.73 m²) entsprechen würde^{1,2}. Eine Cystatin-C-Messung zeigt eine Konzentration von 1.26 mg/l, gemäss der Cystatin-C-basierten CKD-EPI-2012-Gleichung entsprechend einer eGFR von 52 ml/min/1.73 m² (vereinbar mit einem CKD-G3a-Stadium)³. Eine anschliessend durchgeführte Untersuchung auf Albuminurie zeigte mit 0.9 mg/mmol Kreatinin einen unauffäl-

- 1 Facharzt für Innere Medizin, Facharzt für medizinische und chemische Labordiagnostik, Dr. Risch
lorenz.risch@risch.ch
- 2 Spezialist für Labormedizin FAMH, Dr. Risch
gert.risch@risch.ch
- 3 Facharzt für Nephrologie und Allgemeine Innere Medizin, Nierenzentrum Rheintal, Altstätten / SG und Schaan / FL
clemens.jaeger@rsnweb.ch

ligen Wert. Die Werte konnten in einer Kontrolluntersuchung sechs Monate später reproduziert werden.

Gemäss der KDIGO-Klassifikation von 2012 entspricht dies einem CKD-Stadium G3a/A1, welches insbesondere mit dem Fehlen einer pathologischen Proteinurie mit einem moderaten Risiko für Progression verbunden ist, eine einjährige Kontrolle impliziert und falls keine Verschlechterung oder keine Komplikationen zu verzeichnen sind, keine Überweisung zum Nephrologen notwendig macht²: Eine nützliche Internetquelle zu Klassifikation und Vorschlägen zum Prozedere findet sich unter Referenz⁴.

KLINISCHE FRAGESTELLUNGEN

Dieser Fall wirft zwei relevante Fragestellungen auf:

- A Die Cystatin-C- und Kreatinin-basierte Schätzung der eGFR zeigen diskrepante Werte. Welcher Wert ist in diesem Fall zutreffender?
- B Es ist bekannt, dass die Nierenfunktion ab dem vierten Lebensjahrzehnt pro Dekade um rund 8 ml/min abnimmt^{5,6}. Handelt es sich bei diesem Patienten um ein Stadium G3a einer chronischen Nierenerkrankung oder allenfalls um einen altersentsprechenden Normwert?

CYSTATIN-C- VERSUS KREATININ-BASIERTE SCHÄTZUNGEN DER GFR

Kreatinin weist erhebliche non-renale Einflussfaktoren auf die Serumkonzentration auf⁷. Diese non-renalen Einflussfaktoren sind bei Cystatin C wesentlich geringer. Die wesentlichste non-renale Determinante für Kreatinin ist dabei die Muskelmasse (Tab. 1). Diese ist ohne Einfluss auf die Cystatin-C-Konzentration im Serum. In den Kreatinin-basierten eGFR-Schätzungen findet die Muskelmasse über die Parameter Alter und Geschlecht als Surrogat Eingang in die Schätzgleichung. Falls nun eine Seniorin oder ein

Senior, wie in diesem Fallbeispiel, kräftig gebaut ist und eine entsprechende Leistungsfähigkeit zeigt, dann führt die erhöhte Muskelmasse im Alters- und Geschlechtsvergleich zu non-renal bedingt höheren Kreatininkonzentrationen, als dies im Referenzkollektiv der Personen mit normaler Muskelmasse erwartet werden könnte. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die Kreatinin-basierte Schätzung der eGFR in einem solchen Fall zu tief ausfällt und damit eine schwerere Nierenfunktionseinschränkung anzeigt, als dies tatsächlich der Fall ist. In einer solchen Situation ist der Cystatin-C-basierten Schätzung mehr Vertrauen zu schenken. Dasselbe

wäre für die gegenteilige Situation mit verminderter Muskelmasse bei Sarkopenie oder Muskelatrophie zu postulieren. Hier wird mit der Kreatinin-basierten eGFR die tatsächliche Nierenfunktion eher überschätzt als unterschätzt. In solchen Fällen, welche im klinischen Alltag im Übrigen häufiger gesehen werden als der geschilderte Fall, kann ohne Messung von Cystatin C eine eingeschränkte Nierenfunktion übersehen und verpasst werden.

FAKTOR	EFFEKT AUF KREATININ
Alter	↓
Weibliches Geschlecht	↓
Körperbau	
- Muskulös	↑
- Amputation	↓
- Fettleibigkeit	Unverändert
Chronische Erkrankungen	
- Malnutrition, Entzündung, Bewegungsmangel (z. B. bei Neoplasie, schwerer kardiovaskulärer Erkrankung, langer Hospitalisation)	↓
- Neuromuskuläre Erkrankungen mit erniedrigter Muskelmasse	↓
- Hepatopathie	↓
Diät	
- Vegetarische/vegane Ernährung	↓
- Einnahme von gekochtem Fleisch	↑
- Einnahme von Kreatin-Pulver	↑

Tab. 1: Die Kreatininbildung beeinflussende non-renale Faktoren, adaptiert gemäss Referenz⁷. Muskelmasse ist der gewichtigste Einflussfaktor.

*Ethnizität/Rasse wurde traditionellerweise ebenfalls als Einflussfaktor genannt, wobei Personen mit schwarzer Hautfarbe zu höheren und Personen mit hispanischer oder asiatischer Herkunft zu tieferen Kreatininkonzentrationen neigen. Im Jahr 2021 wurde dieser Faktor insbesondere in den USA verlassen, da Rasse vielmehr als soziales Konstrukt als ein biologischer Faktor anzusehen ist. In der Folge

wurden eGFR-Gleichungen veröffentlicht, die ohne Term für Ethnizität/Rasse auskommen, und dennoch verlässliche Schätzungen erlauben^{1, 8-10}. In Europa ist die Übernahme dieser Empfehlung noch nicht gänzlich akzeptiert¹¹. Die Einführung von Cystatin C in diese neuen Gleichungen hat zusätzliche Verbesserungen gebracht und eine Unabhängigkeit der eGFR vom Term Ethnizität/Rasse erzielt⁸.

ALTERSADAPTIERTE NORMALWERTE FÜR DIE NIERENFUNKTION

Die KDIGO-Klassifikation für chronische Nierenerkrankungen (CKD) orientiert sich primär an den Prognosen, welche mit den einzelnen Stadien verbunden sind. Als prognostizierte Endpunkte werden dabei vor allem die Progression zu einer Nierenersatztherapie sowie die Gesamt-Mortalität herangezogen². Schon seit längerem besteht unter Nephrologen eine Debatte, ob die KDIGO-Klassifikation der CKD die Tatsache, dass es physiologischerweise zu einem Abfall der Nierenfunktion kommt, miteinbeziehen sollte^{12, 13}. Dies würde die Implementierung von altersabhängigen unteren Normgrenzen für die eGFR bedingen, anstatt den Cut-off von 60 ml/min/1.73 m² universell auch für Seniorinnen und Senioren zur Anwendung kommen zu lassen¹⁴.

Eine kürzliche Review-Arbeit zeigte für Seniorinnen und Senioren, welche eine eGFR zwischen 45 und 60 ml/min/1.73 m² aufweisen (d.h. ein G3a-Stadium), aber keine Proteinurie und keine systemische Erkrankung wie zum Beispiel Diabetes mellitus haben, kein relevant erhöhtes Risiko für das Fortschreiten in Richtung terminaler Niereninsuffizienz oder Mortalität¹⁴. In der Folge wurden altersadaptierte untere Normgrenzen festgelegt¹⁴. Diese senken sich ab dem Alter von 40 Jahren progredient ab. Die untere Normgrenze liegt in der Fallvignette des 84-jährigen Mannes bei 47 ml/min/1.73 m². Dies zeigt, dass die Cystatin-C-basierte eGFR innerhalb des Normbereiches liegt, während die Kreatinin-basierte Schätzung der eGFR erniedrigt ausfiel.

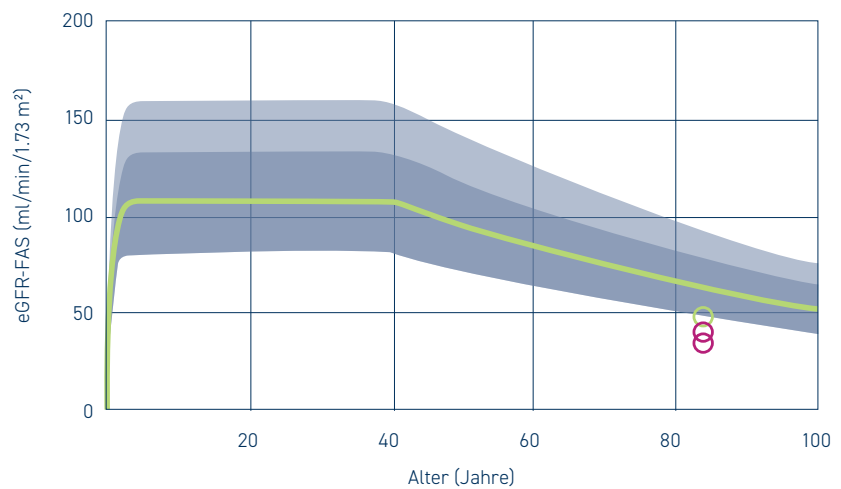


Abb. 1: Für das geschilderte Fallbeispiel eines 84-jährigen Patienten mit altersentsprechend erhöhter Muskelmasse zeigt sich mit altersadaptierten unteren Normgrenzen eine altersentsprechend gerade noch normale Cystatin-C-basierte eGFR (grüner Kreis) mit erniedrigter Kreatinin-basierter eGFR (roter Kreis; verschiedene Punkte mit verschiedenen Schätzformeln erhalten)¹⁴. Die dunkelblau schattierte Fläche entspricht dem Normalbereich der gemessenen GFR (grüne Linie zeigt die mittlere gemessene GFR), während die hellblau schattierte Fläche der oberen Referenzlimite bei eGFR-Schätzungen entspricht.

BEWERTUNG

Bei diesem 84-jährigen Patienten mit altersentsprechend vermehrter Muskelmasse zeigte die Kreatinin-basierte Schätzung der eGFR ein G3b-Stadium, was das Vorliegen einer CKD suggeriert. Die Schätzung der eGFR mit einer Cystatin-C-basierten Formel zeigte ein CKD-G3a-Stadium, welches aber von der eGFR her im altersentsprechenden Normbereich liegt. Wichtig in dieser Situation war in erster Linie eine Testung auf Albuminurie.

In zweiter Linie ging es um die Bestätigung der Befunde innerhalb von mindestens drei Monaten Abstand.

Als weiterer Schritt hat die Cystatin-C-basierte eGFR Klärung gebracht und konnte im Vergleich zur Kreatinin-basierten Schätzung als wesentlich aussagekräftiger bewertet werden.

Letztlich konnte mittels Betrachtung der altersadaptierten Normwerte für die eGFR festgehalten werden, dass die Nierenfunktion des Patienten sich im altersentsprechenden Normbereich bewegt. In Absenz von systemischen

Erkrankungen und bei absenter Albuminurie liegt bei diesem Patienten kein nennenswert erhöhtes Risiko für Nierenfunktion-assoziierte Komplikationen vor und eine Kontrolle in einem Jahr erscheint angezeigt.

Dieser Fall weist einerseits auf die Verfügbarkeit von altersadaptierten Normalwerten für die eGFR, andererseits auf die Wichtigkeit der Cystatin-C-Bestimmung, vor allem zur Bestätigung von mild und moderat erniedrigten Kreatinin-basierten eGFR hin. Dies ermöglicht besser basierte klinische Entscheidungen. Deshalb hat eine gemeinsame Task Force der National Kidney Foundation in den USA und der American Society of Nephrology empfohlen, die Messung von Cystatin C vermehrt, zeitgerechter und routinemässig der klinisch tätigen Ärzteschaft zugänglich zu machen¹⁰.

HAUPTBOTSCHAFTEN

1. Bei erniedrigten Werten für eGFR erscheint
 - A die Messung von Cystatin C,
 - B die Messung einer Albuminurie, sowie
 - C die Wiederholung der Messungen nach mindestens drei Monaten angezeigt.
2. Bei Seniorinnen und Senioren sind altersadaptierte Normalwerte zur Erkennung einer erniedrigten Nierenfunktion ohne schlechtere Prognose verfügbar.
3. Altersadaptierte Normalwerte gelten für Patientinnen und Patienten ohne systemische Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus.
4. Dies erlaubt eine bessere Einschätzung der Prognose für Niedrig-Risiko-Patientinnen und Patienten.

Literatur

- 1 Inker, L.A.; Eneanya, N.D.; Coresh, J.; Tighiouart, H.; Wang, D.; Sang, Y.; Crews, D.C.; Doria, A.; Estrella, M.M.; Froissart, M.; et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021, 385, 1737-1749, doi:10.1056/NEJMoa2102953.
- 2 Stevens, P.E.; Levin, A.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013, 158, 825-830, doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- 3 Inker, L.A.; Schmid, C.H.; Tighiouart, H.; Eckfeldt, J.H.; Feldman, H.I.; Greene, T.; Kusek, J.W.; Manzi, J.; Van Lente, F.; Zhang, Y.L.; et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012, 367, 20-29, doi:10.1056/NEJMoa1114248.
- 4 Anonymous. eGFR Calculator. Available online: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator (accessed on 15.4.2022).
- 5 Musso, C.G.; Oreopoulos, D.G. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron Physiol* 2011, 119 Suppl 1, p1-5, doi:10.1159/000328010.
- 6 Eriksen, B.O.; Stefansson, V.T.N.; Jenssen, T.G.; Mathisen, U.D.; Schei, J.; Solbu, M.D.; Wilsgaard, T.; Melsom, T. Elevated blood pressure is not associated with accelerated glomerular filtration rate decline in the general non-diabetic middle-aged population. *Kidney Int* 2016, 90, 404-410, doi:10.1016/j.kint.2016.03.021.
- 7 Stevens, L.A.; Coresh, J.; Greene, T.; Levey, A.S. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006, 354, 2473-2483, doi:10.1056/NEJMra054415.
- 8 Hsu, C.Y.; Yang, W.; Parikh, R.V.; Anderson, A.H.; Chen, T.K.; Cohen, D.L.; He, J.; Mohanty, M.J.; Lash, J.P.; Mills, K.T.; et al. Race, Genetic Ancestry, and Estimating Kidney Function in CKD. *N Engl J Med* 2021, 385, 1750-1760, doi:10.1056/NEJMoa2103753.
- 9 Williams, W.W.; Hogan, J.W.; Ingelfinger, J.R. Time to Eliminate Health Care Disparities in the Estimation of Kidney Function. *N Engl J Med* 2021, 385, 1804-1806, doi:10.1056/NEJMra2114918.
- 10 Delgado, C.; Baweja, M.; Crews, D.C.; Eneanya, N.D.; Gadegbeku, C.A.; Inker, L.A.; Mendu, M.L.; Miller, W.G.; Moxey-Mims, M.M.; Roberts, G.V.; et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021, doi:10.1681/ASN.2021070988.
- 11 Delanaye, P.; Pottel, H.; Glassock, R.J. Age-centrism in estimation of glomerular filtration rate equations. *Kidney Int* 2022, doi:10.1016/j.kint.2022.02.022.
- 12 Glassock, R.J. Con: Thresholds to define chronic kidney disease should not be age dependent. *Nephrol Dial Transplant* 2014, 29, 774-779; discussion 779-782, doi:10.1093/ndt/gft306.
- 13 Conte, G.; Minutolo, R.; De Nicola, L. Pro: Thresholds to define chronic kidney disease should not be age-dependent. *Nephrol Dial Transplant* 2014, 29, 770-774; discussion 780-772, doi:10.1093/ndt/gft324.
- 14 Delanaye, P.; Jager, K.J.; Bokenkamp, A.; Christensson, A.; Dubourg, L.; Eriksen, B.O.; Gaillard, F.; Gambaro, G.; van der Giet, M.; Glassock, R.J.; et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol* 2019, 30, 1785-1805, doi:10.1681/ASN.2019030238.

FALLVIGNETTE

Bei einem dreijährigen Mädchen kam es eine Woche nach einer Windpocken-erkrankung zu dreimaligen schweren Migräneanfällen mit Vertigo. Im Rahmen von umfangreichen bildgebenden und labormedizinischen Abklärungen fand sich als einziges pathologisches Merkmal ein stark erhöhtes D-Dimer von 9000 µg/l. Ein thromboembolisches Ereignis konnte ausgeschlossen werden. Ein Jahr danach wurde der D-Dimer-Wert kontrolliert und zeigte sich unverändert hoch. Eine Rücksprache mit dem Labor führte zur Abklärung auf die Präsenz von heterophilen Antikörpern, welche bekanntermassen Immunoassays wie z. B. D-Dimer stören können. Das Labor konnte die heterophilen Antikörper für die Untersuchung aus der Probe eliminieren und stellte danach normale D-Dimer-Werte fest¹.

Dr. scient. med. Corina Risch
FAMH-Kandidatin Klinische Chemie
corina.risch@risch.ch

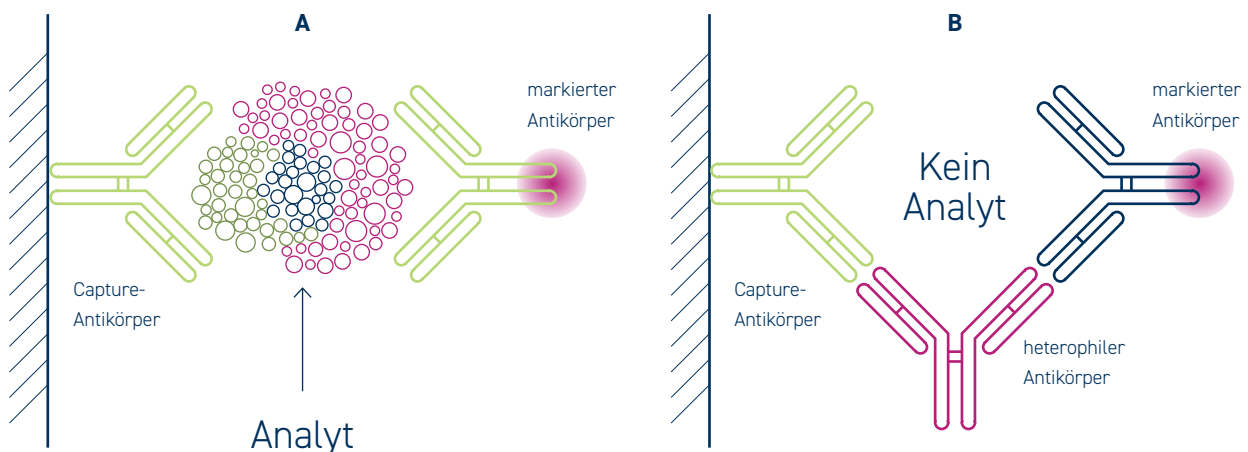
INTERFERENZEN DURCH HETEROPHILE ANTIKÖRPER

**IMPLAUSIBLE LABORRESULTATE
BEI INTERFERENZEN**

Von Zeit zu Zeit gibt es Laborresultate, welche nicht zum klinischen Erscheinungsbild passen wollen. Ursachen hierfür können die klassischen Faktoren Hämolyse, Ikterie und Lipämie sein, welche sich oftmals mit einer zweiten Blutentnahme korrigieren lassen. Im Falle von Immunoassays gibt es auch Störeffekte von interferierenden Faktoren. Heterophile Antikörper, aber auch Rheumafaktoren oder monoklonale Proteine können solche störenden Bestandteile einer Probe sein. Heterophile Antikörper können im Blut von Menschen gefunden werden und können u. a. gegen Antigene anderer tierischen Spezies (z. B. Maus, Ziege, Kaninchen, Schaf, Rind) gerichtet sein².

**KLINISCHE UND DIAGNOSTISCHE
BEDEUTUNG VON HETEROPHILEN
ANTIKÖRPERN**

Rein klinisch ist die Präsenz von heterophilen Antikörpern irrelevant. Allerdings haben heterophile Antikörper das Potenzial, sich an Antikörper tierischen Ursprungs, welche Teil der Reagenzien von Immunoassays sind, zu binden. Diese Interferenz kann zu reproduzierbar falschen Laborresultaten führen, welche klinisch implausibel sind und manchmal unnötige und zum Teil kostspielige diagnostische und/oder therapeutische Massnahmen mit möglichen Nebenwirkungen zur Folge haben können. Es kann vorkommen, dass bei einer Patientin/einem Patienten mit heterophilen Antikörpern je nach Testsystem auch mehrere einzelne Analyten von derselben Störung betroffen sind, da dieselben Testformate in mehreren verschiedenen Assays verwendet werden. Von den Analyten können alle mit Immunoassay gemessenen Parameter betroffen sein, z. B. Hormone, Proteine, infektionsserologische Parameter^{3,4}.



URSACHEN

Heterophile Antikörper können nach Infektionen, nach immunologischem Kontakt mit Tieren oder Molekülen oder Molekülabschnitten (z. B. bei humanisierten Antikörpern) tierischer Herkunft, im Rahmen von Autoimmunphänomenen oder aufgrund unbekannter Ursache auftreten und werden sodann im Blut nachweisbar². Das wohl klassischste Beispiel von heterophilen Antikörpern sind jene, welche bei der akuten Epstein-Barr-Virus-Infektion transient vorhanden sind. Im Rahmen des klinischen Bildes einer infektiösen Mononukleose wird dies mit entsprechend spezifischen Tests sogar diagnostisch ausgenutzt.

HÄUFIGKEIT UND PROZEDERE

Die Prävalenz von diagnostisch relevanten heterophilen Antikörpern ist nicht genau bekannt, sie dürfte aber höher als angenommen sein und sich im Prozentbereich befinden. Im Alltag sehen wir im Labor nur sehr selten eine entsprechende Anfrage, weshalb es uns ein Anliegen ist, mit diesem Beitrag auf diesen Umstand hinzuweisen. Wir erachten es als wichtig, dass klinisch tätige Ärztinnen und Ärzte bei implausiblen Resultaten an die Möglichkeit von heterophilen Antikörpern denken und mit dem Labor Rücksprache nehmen. Das Labor verfügt über Protokolle, bei denen heterophile Antikörper und Rheumafaktoren aus einer Probe entfernt werden können, sodass in der Folge die gewünschte Messung ohne Interferenz durchgeführt werden kann. Eine weitere diagnostische Strategie ist es, ein implausibles Resultat mit einer alternativen Methode zu überprüfen. Das Beispiel der heterophilen Antikörper ist eines von vielen, welches beispielhaft darlegt, wie wichtig der enge Informationsaustausch zwischen klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzten und den Fachpersonen des medizinischen Labors ist. Gemeinsam können anspruchsvolle diagnostische Themen erfolgreich gemeistert werden.

Abb. 1:

A zeigt einen Analyten, welcher sowohl vom fest gebundenen Capture-Antikörper als auch vom markierten Antikörper in einem sogenannten Sandwich gebunden wird. Je mehr Analyt in der Probe, umso grösser das Signal des gebundenen markierten Antikörpers.

B zeigt die Wirkung des heterophilen Antikörpers, welcher gleichsam an den fest gebundenen Capture-Antikörper als auch den markierten Antikörper bindet. Hier kommt es zu einem Messsignal, ohne dass Analyt in der Probe vorhanden wäre.

Literatur

- 1 Lippi G, Ippolito L, Tondelli MT, Favaloro EJ: Interference from heterophilic antibodies in D-dimer assessment. A case report. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014, 25(3):277-279.
- 2 Ghazal K, Brabant S, Prie D, Piketty ML: Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. *Ann Lab Med* 2022, 42(1):3-23.
- 3 Rauch P, ZA, Dankbar N., Specht C., Spertling D.: Assayoptimierung: Störeffekte bei Immunoassays erkennen und vermeiden. In: *Laborwelt - Das Biotechnologie Themenheft*. vol. 6: Laborwelt; 2005.
- 4 Dietrich CG, Stiegler H, Gressner AM, Matern S: Heterophile Antikörper, fehlende Kommunikation und das diagnostische Dilemma. *Medizinische Klinik* 2001, 96(9):539-544.

FREIE METANEPHRINE IM PLASMA ALS MARKER FÜR KATECHOLAMIN- SEZERNIERENDE TUMORE (PPGL)

Dr. rer. nat. Jörg Oliver Thumfart
FAMH Klinische Chemie und Medizinische
Mikrobiologie (NF), EuSpLM
joerg.thumfart@risch.ch

PHÄOCHROMOZYTOM UND PARAGANGLIOM - PPGL

Phäochromozytome und Paragangliome (PPGL) entstehen aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks (zu 80 - 85%) oder den sympathischen Ganglien in Thorax, Abdomen oder Hüfte (15 - 20%). Adrenale Tumore werden als Phäochromozytom, extraadrenale Tumore als Paragangliom bezeichnet. Ein PPGL zeichnet sich vor allem durch eine unkontrollierte und übermässige Produktion der Katecholamine und deren inaktiver Abbauprodukte – der Metanephriane – aus. Die Dynamik, die Menge und die Zusammensetzung der sezernierten Katecholamine und damit auch die Klinik der Tumore können sehr unterschiedlich sein.

Metanephriane werden in der klinischen Routinediagnostik vor allem in der Differentialdiagnostik bei hypertensiven Patientinnen und Patienten zum Ausschluss eines PPGL bestimmt. Metanephrin (MN), Normetanephrin (NMN) und 3-Methoxytyramin (3-MT) (Abb. 1) entstehen aus den aktiven Hormonen Adrenalin, Noradrenalin oder Dopamin.

In der Gesamtbevölkerung sind die PPGL eine seltene Tumorart mit einer Prävalenz von 0.8 Fällen pro 100'000 Personen. Patientinnen und Patienten mit Bluthochdruck tragen ein erhöhtes Risiko von 0.2 - 0.6%, an einem PPGL zu erkranken, wobei gilt: je jünger desto höher die Wahrscheinlichkeit (Kinder 1.7%). Das grösste Risiko für ein PPGL haben Menschen mit einer meistens vererbten Mutation. 30 - 40% der von einem PPGL betroffenen Patientinnen/Patienten tragen eine genetische Prädisposition. Das durchschnittliche Alter der Diagnose beträgt 40 Jahre. Der Tumor kann über das ganze Leben verteilt erstmals auftreten. Die klassischen Symptome (Tab. 1) werden meist bei einem spontan auftretenden PPGL beobachtet. Der Verdacht auf ein PPGL entsteht oft in der Differentialdiagnose von therapierefraktären Hypertonikerinnen/Hypertonikern oder beim Auftreten einer lebensbedrohlichen hypertensiven Krise, die durch die plötzliche Freisetzung grosser Mengen Katecholamine aus dem Tumor entstehen kann. Auch Medikamente können dafür der Auslöser sein (Tab. 2). Etwa ein Viertel der diagnostizierten PPGL werden zufällig im Rahmen bildgebender Untersuchungen der Niere (Nebennieren-Inzidentalome) entdeckt, viele aber erst nach dem Tod bei einer Autopsie.

KLINISCHE BEDEUTUNG

Die meisten Symptome für ein PPGL sind unspezifisch und die Wahrscheinlichkeit einer positiven Diagnose sehr gering. Trotzdem sollte schon bei einem der angeführten Symptome (Tab. 1) die Durchführung erster biochemischer Tests auf PPGL überlegt werden, da die Auswirkungen eines unbehandelten Tumors oft lebensbedrohlich sind und PPGL differentialdiagnostisch von anderen Ursachen dieser Symptomatik abgetrennt werden müssen. Starke Katecholamin-Ausschüttung bei PPGL führt zu hypertensiven Krisen, die zu gravierenden kardiovaskulären Ereignissen wie Gehirnblutung oder plötzlichem Herztod führen können. Wird als Ursache für einen Tumor eine vererbte Mutation festgestellt, kann diese bei Familienmitgliedern frühzeitig abgeklärt und allenfalls behandelt werden. Unmittelbar kann durch die Gabe von Medikamenten (Alpha-blocker) das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden. Zudem ist durch die operative Entfernung des Tumors oft eine Heilung der Patientin/des Patienten möglich.

STOFFWECHSEL

DER BIOGENEN AMINE

Dass sich die Bestimmung der Metanephriane – und nicht die der aktiven Hormone – besser zur Diagnostik der PPGL eignet, liegt im Stoffwechsel der Katecholamine und in den Unterschieden im Stoffwechsel von Tumorzelle zu gesunden Nebennieren- bzw. Nervenzellen begründet.

In den Nervenenden des sympathoadrenergen Systems erfolgt die Metabolisierung der Katecholamine über das Enzym Monoaminoxidase (MAO) und in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks sowohl über das Enzym MAO als auch über das Enzym C-O-Methyltransferase (COMT). In den Zellen eines PPGL wird das Enzym COMT meist exzessiv exprimiert, aber keine MAO gebildet. Die Katecholamine werden jedoch in den gesunden wie auch in den entarteten Zellen in intrazellulären Vesikeln gespeichert und nur durch Exozytose freigesetzt. Dies ist ein Prozess, der nicht konstant abläuft und oft nur für pulsartige Blutspiegel-

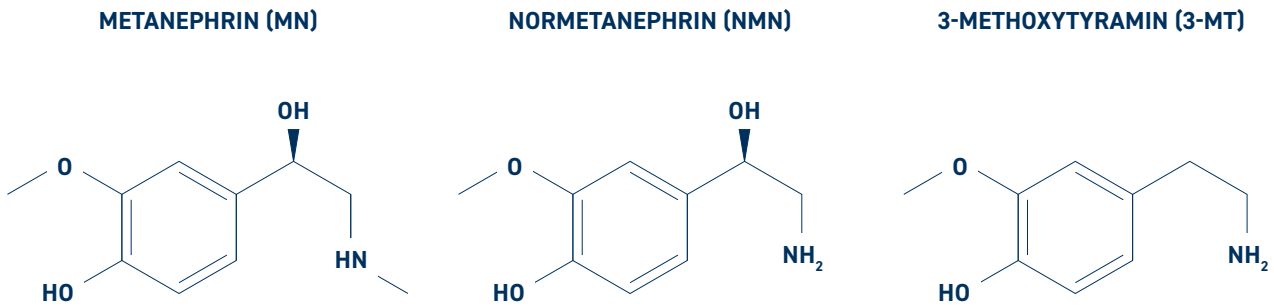


Abb. 1: Chemische Strukturen der Metanephriene

erhöhungen sorgt. Die erhöhte Katecholaminproduktion in den Tumoren führt so im Zusammenhang mit der verstärkten COMT-Aktivität zu einer erhöhten Bildung der methylierten Abbauprodukte der biogenen Amine, der Metanephriene. Weil diese inaktiven Metaboliten im Gegensatz zu den aktiven Hormonen durch die Zellmembran nach aussen diffundieren können, gelangen sie konstant in den Blutstrom (Abb. 2). In der Folge werden im Gastrointestinaltrakt rasch die entsprechenden Sulfate gebildet, die dann renal ausgeschieden werden. Durch die übermässige Produktion direkt im Tumor und die konstante Abgabe in den Blutstrom bzw. in den Urin eignen sich deshalb gerade die Metanephriene im Plasma und im Urin als spezifischer Marker für PPGL.

SYMPTOME	HÄUFIGKEIT
Kopfschmerzen	80%
Schweissausbrüche	71%
Palpitationen	64%
Blässe	42%
Nausea	42%
Tremor	31%
Schwäche	28%
Nervosität	22%
Dyspnoe	19%
Thoraxschmerzen	19%
Flush-Symptomatik	18%

Tab. 1: Häufigste Symptome eines PPGL

WIRKSTOFFKLASSE	BEISPIELE FÜR MEDIKAMENTE
Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten	Metoclopramid, Amisulprid, Chlorpromazin, Droperidol
Betablocker	Propranolol, Sotalol, Timolol, Nadolol, Labetalol
Sympathomimetika	Ephedrin, Pseudoephedrin, Methylphenidat, Dexamphetamin
Opiode Schmerzmittel	Morphin, Pethidin, Tramadol
Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	Amitryptilin, Imipramin
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Paroxetin, Fluoxetin
Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer	Tranylcypromin, Moclobemid
Glucocorticoide	Dexamethason, Prednison, Hydrocortison, Betamethason
Peptide	ACTH, Glucagon
Muskelrelaxantien	Succinylcholin, Tubocurarin, Atracurium

Tab. 2: Wirkstoffe, die eine Katecholamin-Ausschüttung auslösen können

ANALYTIK DER BIOGENEN AMINE

In der Folge haben sich die Metanephriene als der spezifischste und sensitivste Biomarker für den Nachweis oder das Screening auf einen Katecholamin-sezierenden Tumor herausgestellt. In vielen Studien konnte die höhere diagnostische Genauigkeit der Metanephrin-Bestimmung gegenüber der direkten Katecholamin-Messung gezeigt werden (Endocrine Society 2014). Generell gilt daher, dass die Analytik von Katecholaminen in der Differentialdiagnostik der PPGL als obsolet eingestuft wird.

Hinsichtlich der im Labor-Jargon gebrauchten Bezeichnung «Metanephriene» ist zu beachten, dass diese als Sammelbezeichnung zu verstehen ist. Nach aktuellen Leitlinien werden immer die Analyte MN, NMN und 3-MT

unterschieden und separat (= fraktioniert) resultiert. Die gemeinsame Messung ist nicht mehr Stand der Technik. Ebenso wurde gezeigt, dass die Messung der «gesamten Metanephriene», d.h. die Messung nach Abspaltung der Sulfatgruppe, keinen diagnostischen Mehrwert gegenüber der Messung der «freien» Metanephriene liefert. Daher stützt sich die moderne und leitlinienkonforme Diagnostik auf die Messung der fraktionierten freien Metanephriene (NMN, MN und 3-MT) im Plasma.

Durch hochwertige Analyseverfahren wie HPLC mit massenspektrometrischer (LC-MS/MS) oder elektrochemischer (LC-ECD) Detektion kann die Bestimmung der Metanephriene diagnostisch fast gleichwertig aus Plasma oder 24-Stunden-Urin erfolgen. Die Bestimmungen aus beiden Spezimina

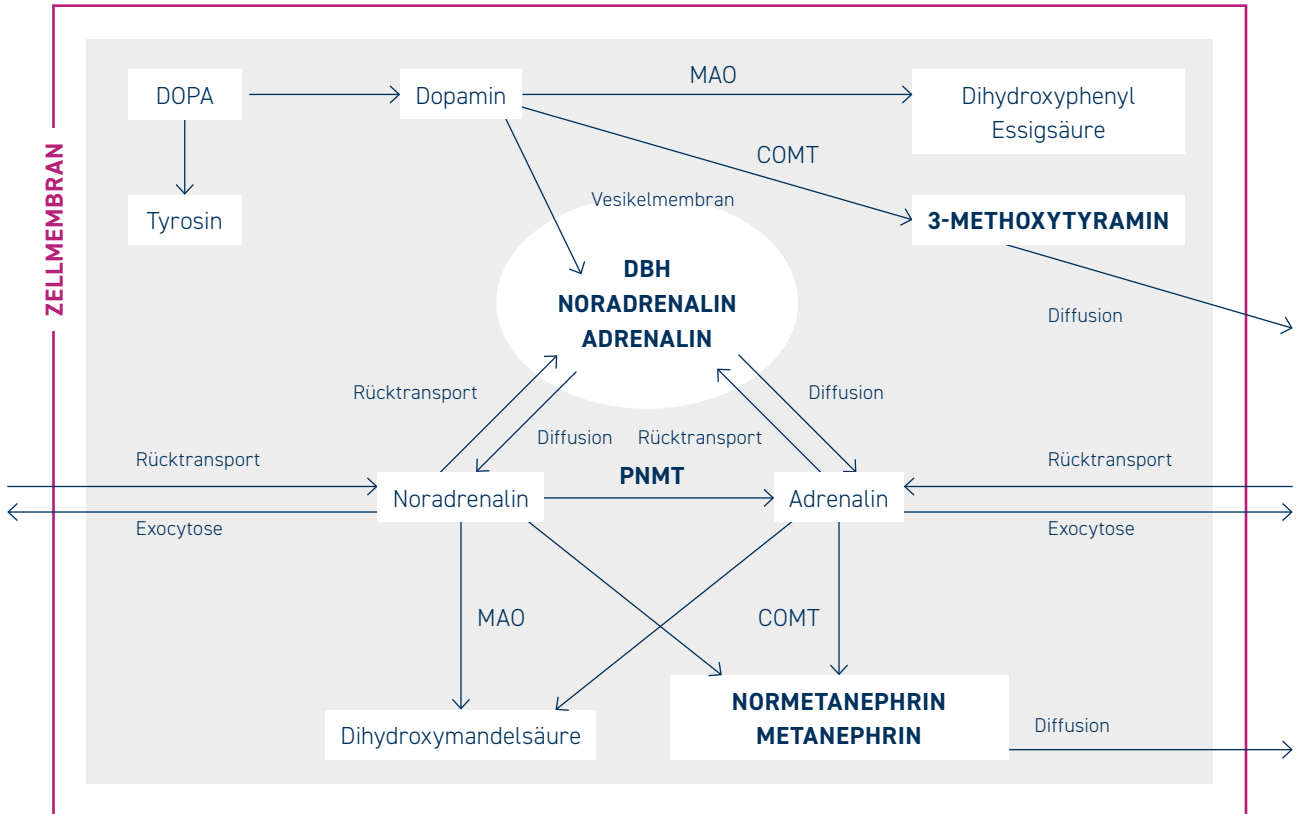


Abb. 2: Vereinfachte Darstellung des Katecholamin-Stoffwechsels in einer chromaffinen Zelle des Nebennierenmarks.

(Abkürzungen: DOPA = 3,4-Dihydroxyphenylalanin, MAO = Monoaminoxidase, COMT = C-O-Methyltransferase, DBH = Dopamin-Beta-Hydroxylase, PNMT = Phenylethanolamin-N-Methyltransferase)

führen zu ähnlich hohen Sensitivitäten und Spezifitäten. Allerdings sind die Metanephrin-Plasmaspiegelmessungen den Urinmessungen leicht überlegen. Dies bedingt aber eine optimale Patientenvorbereitung. Ist diese nicht möglich (z. B. keine Abnahme im Liegen), so verlieren die freien Plasma-Metanephrine ihren diagnostischen Vorteil und die Analytik aus Sammelharn stellt eine zulässige Alternative dar.

PATIENTENVORBEREITUNG, PRÄANALYTIK

Bei der Messung biogener Amine sind die Patientenvorbereitung und die Präanalytik von besonders grosser Bedeutung. Sowohl Nahrungsmittel als auch Medikamente können eine Erhöhung biogener Amine verursachen; dazu kommen noch Stress und körperliche Unruhe.

Viele **Medikamente** haben Einfluss auf die Messung der Metanephrine. In erster Linie betrifft dies Medikamente, die die Ausschüttung von Katecholaminen direkt beeinflussen. Sympathomimetika, selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Antihypertonika, Alpha-Rezeptorblocker (Tab. 2) und L-DOPA (Abbau zu 3-MT) können auf diesem Weg zu falsch positiven Resultaten führen. Sie sollten daher nach Möglichkeit acht Tage vor der Messung abgesetzt oder durch interaktionsfreie Medikamente ersetzt werden. Ist ein Ersatz oder eine Karenz der Medikation nicht möglich, so ist dies bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Die Möglichkeit analytischer Interferenzen ist durch den Einsatz der modernen Methoden stark zurückgegangen. Einzig bei Metformin wird noch eine direkte Beeinträchtigung der Analyse für NMN beobachtet (falsch niedrige Werte).

Unter den **Nahrungsmitteln** können Bananen, Schokolade, Käse und koffeinhaltige Getränke zu falschen Werten führen und sollten im Vorfeld der Messung gemieden werden (Blutabnahme nüchtern am Morgen). Für weiterführende Details wird ausdrücklich das Studium der frei verfügbaren Richtlinie «Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (Endocrine Society 2014) empfohlen. Auch in neueren Leitlinien wird dieser Punkt angesprochen (z. B. Garcia-Carbonero 2021).

Bei der Bestimmung der freien Metanephrine im Plasma ist, um falsch erhöhte Werte zu vermeiden, bei der Blutabnahme vor allem auf eine **stressfreie Umgebung** für die Patientin/den Patienten zu achten. Nach dem Legen des venösen Zugangs sollte die Patientin/der Patient für 30 Minuten ruhig liegen

SPEZIMEN	SENSITIVITÄT	SPEZIFITÄT
24-h-Urin	95 - 97%	69 - 91%
Plasma	89 - 100%	89 - 97%

Tab. 3: Diagnostische Performance der Metanephrin-Bestimmung bei PPGL

bleiben und erst dann die Blutabnahme – ebenfalls im Liegen – erfolgen. Bei der Probengewinnung im Sitzen steigt das Risiko falsch positiver Resultate. Wird bei Abnahme in sitzender Position oder ohne Ruhezeit eine leichte Erhöhung der Metanephrin-Werte beobachtet, sollte immer ein zweiter Test mit korrekter Präanalytik zur Bestätigung durchgeführt werden.

Für die Messung der Metanephrine aus Plasma ist es ausreichend, die rasch aufgearbeitete Probe gekühlt an das Labor zu versenden, die Haltbarkeit beträgt gekühlt drei Tage.

Für eine aussagekräftige Messung der Metanephrine aus dem Urin ist die korrekte und vollständige Sammlung unter Ansäuerung und über 24 Stunden notwendig. Fehler durch die Patientin/den Patienten sind dabei möglich und können nicht vollständig durch das Bestimmen der Metanephrin-Kreatinin-Quotienten ausgeglichen werden.

REFERENZBEREICHE UND KLINISCHE BEURTEILUNG DER ANALYSEERGEBNISSE

Auch für die Analyten MN, NMN und 3-MT gilt, dass es abhängig vom Referenzkollektiv und Studien-Design sowohl für Plasma als auch für Urin unterschiedliche Referenzbereiche gesunder Probanden gibt. Diese wurden in der Literatur ausführlich verglichen und bewertet (Endocrine Society 2014). Diese Bewertung schliesst auch die Referenzwertangaben ein, die bei der Dr. Risch-Gruppe angewendet werden (Tab. 4) und aus einem Schweizer Kollektiv stammen.

Alle Referenzwert-Angaben für die Differentialdiagnostik bei Verdacht auf PPGL sind so ausgelegt, dass auf eine hohe Sensitivität Wert gelegt wird. Das

bedeutet, dass wegen des akuten Gefahrenpotentials der PPGL und der hohen Remissionsrate bei der Beurteilung des Messergebnisses möglichst wenige falsch negative Klassifikationen eintreten sollten. Damit wird allerdings bewusst das Risiko eines falsch positiven Ergebnisses in Kauf genommen. Es muss bei den angestrebten Sensitivitäten von > 98% mit bis zu 14% falsch positiven Resultaten gerechnet werden (Endocrine Society 2014). Es ist nachgewiesen, dass mit zunehmender Auslenkung der Resultate über den Grenzbereich die Wahrscheinlichkeit eines PPGL steigt.

Je nachdem, welche Metanephrin-Werte erhöht sind, lässt dies Rückschlüsse auf die Lokalisation zu. Paragangliome produzieren kein MN (isoliert erhöhte NMN-Werte), während bei einem Phäochromozytom meist MN und NMN erhöht sind. Bei den sehr seltenen Tumoren, die nur Dopamin überexprimieren, werden entsprechend isoliert erhöhte 3-MT-Werte gefunden. In derartigen Fällen muss aber immer gewährleistet werden, dass die Patientin/der Patient tryptophanreiche Nahrung vermieden hat und eine Medikation mit Dopamin-Derivaten ausgeschlossen wurde.

Bei etwa 25% der PPGL-Diagnosen werden grenzwertig erhöhte Werte gefunden, 75% der PPGL-Diagnosen sind mit deutlich erhöhten Marker-Spiegeln assoziiert. Häufigste Ursache für falsch positive Werte sind jedoch Fehler in der Patientinnen- bzw. Patientenvorbereitung (z.B. Diätfehler) und der Präanalytik (z.B. Abnahme im Sitzen). Diese können meist durch eine Zweituntersuchung unter korrekten Bedingungen ausgeschlossen werden. Bleiben die Ergebnisse unverändert, kann als weiterführender Test ein Clonidin-Suppressions-Test durchgeführt werden. Auch der Vergleich zweier Messwerte nach einer längeren Wartezeit (mindestens sechs Monate) kann weitere Klarheit schaffen, da man bei einem kleinen, aber wachsenden Tumor eine Erhöhung der Werte erwarten darf. Treten jedoch gleichzeitig erhöhte Werte für NMN und MN auf oder findet sich ein deutlich erhöhter einzelner Wert (das Dreifache des oberen Grenz-

wertes), so ist bei klarer Symptomatik die Wahrscheinlichkeit für ein falsch positives Ergebnis gering, der biochemische Befund damit auffällig und die Richtlinien schlagen die sofortige Bildgebung zur Tumorsuche vor. Bei den grenzwertig positiven Fällen ist die Bestätigungsanalytik zu bevorzugen.

Abschliessend danke ich C. Seger und C. Timm für die Etablierung dieser Analytik bei Dr. Risch.

ANALYSE	REFERENZBEREICH
Metanephrin, frei	< 0.85 nmol/l
Normetanephrin, frei	< 1.39 nmol/l
Methoxytyramin, frei	< 0.06 nmol/l

Tab. 4: Referenzbereiche Dr. Risch für freie Metanephrine aus Plasma

Literatur

Grouzmann E, Zulewski H. Diagnostik und Behandlung Phäochromozytom. Schweiz Med Forum 2017; 17 (37): 790-796.

Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 1915-1942.

¹<https://academic.oup.com/jcem/article/99/6/1915/2537399>

Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, Pamporaki C, Masjkur J, Rogowski-Lehmann N, Langton K, Tsourdi E, Pęczkowska M, Fliedner S, Deutschbein T, Megerte F, Timmers HJLM, Sinnott R, Beuschlein F, Fassnacht M, Januszewicz A, Lenders JWM. Biochemical Diagnosis of Chromaffin Cell Tumors in Patients at High and Low Risk of Disease: Plasma versus Urinary Free or Deconjugated O-Methylated Catecholamine Metabolites. Clin Chem. 2018; 64: 1646-1656.

Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, Alvarez-Escola C, Arístegui M, Bella-Cueto MR, Ferrer-Albiach C, Hanzu FA. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. Clin Transl Oncol; 2021; 23(10): 1995-2019.



26 DIAGNOSTIK SYMPOSIUM

ALLES IM WANDEL?

Ärztefortbildung unter dem Patronat
der Liechtensteinischen Ärztekammer,
dem Ärzteverein Werdenberg-Sarganserland
und der Privaten Universität im
Fürstentum Liechtenstein

Wir freuen uns, Ihnen nach zweijähriger Pause das 26. Diagnostik-Symposium ankündigen zu dürfen. Die traditionelle Ärztefortbildung findet statt am:

Donnerstag
02. JUNI 2022
 im SAL in Schaan
 15.00 - 18.45 Uhr
APÉRO «RISCH» im Anschluss

Mit dem diesjährigen Thema «Alles im Wandel?» greifen wir eine der wenigen Konstanten des Lebens auf: die Veränderung. Als komplexes multikausales Phänomen tritt sie in der Medizin und Wissenschaft abwechselnd als Ursache und Wirkung bahnbrechender Innovationen, essenzieller Verbesserungen und neuer Erkenntnisse auf. Was die Veränderung vorantreibt und welche Gesichter sie annehmen kann, darüber berichten sechs hochkarätige Referentinnen und Referenten aus den Bereichen Endokrinologie, Labormedizin, Infektiologie, Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin.

Wir freuen uns über Ihre Teilnahme.

Ihre Anmeldung nehmen wir gerne bis zum 30. Mai 2022 entgegen.



Programm

- 15.00 - 15.05 Uhr Begrüssung
- 15.05 - 15.35 Uhr **Praktisches Lipidmanagement – ein Update**
 Prof. Dr. med. Christoph Säly, Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Kardiologie
- 15.35 - 16.05 Uhr **Noncommunicable diseases; wo gehen wir hin? Eine globale Perspektive**
 Prof. Dr. med. Harald Renz, Universitätsprofessor und Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin, UKGM
- 16.05 - 16.35 Uhr **Personifizierte Antibiotikatherapie**
 Prof. Dr. med. Andreas Widmer, emeritierter Stv. Chefarzt Klinik für Infektiologie und Abteilungsleiter für Spitalhygiene, Universitätsspital Basel
- 16.35 - 17.15 Uhr Pause
- 17.15 - 17.45 Uhr **Diagnostik des akuten Myokardinfarkts im Paradigmenwechsel?**
 Prof. Dr. med. Christian Müller, Chefarzt und Leiter Klinische Forschung und stationäre Kardiologie, Universitätsspital Basel
- 17.45 - 18.15 Uhr **Clinical Reasoning: Methoden und Pitfalls in der Grundversorgung**
 Dr. med. Stefan Markun, Facharzt für Allgemeine Innere Medizin, Institut für Hausarztmedizin, Universitätsspital Zürich
- 18.15 - 18.45 Uhr **Digitale Transformation im Gesundheitswesen. Das Phänomen jenseits von Gesundheitsapps und smarten Messgeräten.**
 Prof. Dr. Andréa Belliger, Co-Direktorin IKF, Prorektorin der Pädagogischen Hochschule Luzern
- Ab 18.45 Uhr Apéro «Risch»

Herzlichen Dank an unsere Partner und Sponsoren



UPCOMING EVENTS

JUNI 2022

02.06.2022 15.00 - 18.45 Uhr
SAL – Saal am Lindaplatz
Landstrasse 19, 9494 Schaan, Liechtenstein

26. DIAGNOSTIK-SYMPOSIUM

Die traditionelle Fortbildung für Ärztinnen und Ärzte aus der Schweiz, Liechtenstein und Österreich

08.06.2022 13.30 - 16.30 Uhr
Dr. Risch, Wuhrstrasse 14, 9490 Vaduz, Liechtenstein
SCHNUPPERNACHMITTAG
Ausbildung Dipl. Biomedizinische/r Analytiker/in HF

16.06.2022 19.00 - 20.30 Uhr
Hotel Thurgauerhof,
Thomas-Bornhauser-Strasse 10, 8570 Weinfelden
STI SEXUELL ÜBERTRAGBARE KRANKHEITEN
Fortbildung für medizinisches Fachpersonal

23.06.2022 - 25.06.2022
Olma Messen, Splügenstrasse 12, 9008 St. Gallen
JAHRESKONGRESS GYNÉCOLOGIE SUISSE
Entdecken Sie die Laborwelt
der Dr. Risch-Gruppe an unserem Stand.

AUGUST 2022

25.08.2022 19.00 - 20.30 Uhr
Hotel Blumenstein, Oberstadtstr. 4, 8500 Frauenfeld
**VON DER GERICHTSMEDIZIN
ZUR MODERNEN FORENSIK**
Fortbildung für medizinisches Fachpersonal

SEPTEMBER 2022

15.09.2022 19.00 - 20.30 Uhr
Dr. Risch, Wuhrstrasse 14, 9490 Vaduz, Liechtenstein
**FOKUS AFFEKTERKRANKUNGEN: WENN ANGST
UND ZWANG DAS LEBEN BESTIMMEN**
Fortbildung für medizinisches Fachpersonal

21.09.2022 13.30 - 16.30 Uhr
Dr. Risch, Wuhrstrasse 14, 9490 Vaduz, Liechtenstein
SCHNUPPERNACHMITTAG
Dipl. Biomedizinische/r Analytiker/in HF

22.09.2022 19.00 - 20.30 Uhr
Spital Linth, Gasterstrasse 25, 8730 Uznach
WARUM TICKE ICH SO, WIE ICH TICKE?
Kommunikations-Workshop
Fortbildung für medizinisches Fachpersonal

29.09.2022 19.00 - 20.30 Uhr
Restaurant Schönbühl,
Ungarbühlstrasse 4, 8200 Schaffhausen
**FOKUS AFFEKTERKRANKUNGEN: WENN ANGST
UND ZWANG DAS LEBEN BESTIMMEN**
Fortbildung für medizinisches Fachpersonal

Alle aktuellen
Veranstaltungen
im Überblick



Wissen schaffen und Zukunft gestalten – diese Elemente gehören seit jeher zur Unternehmensphilosophie der Dr. Risch-Gruppe.

Als verantwortungsbewusstes Unternehmen engagiert sich Dr. Risch aktiv für die Ausbildung von labormedizinischem Führungs- und Fachpersonal.

Unsere Mitarbeitenden bilden sich laufend weiter, sodass wir unseren Kundinnen und Kunden neben modernster Routineanalytik auch hochstehende Spezialanalytik anbieten können.

Dr. Risch ist eine bevorzugte Ausbildungsstätte für die BMA-Ausbildung und das akademische FAMH-Curriculum.

Im eigenen Schullabor können sich angehende MPAs in praktischen Trainings für das Qualifikationsverfahren vorbereiten. Ebenso steht das Schullabor MPAs und Praxisteams für spezifische Weiterbildungen zur Verfügung.

Unsere Fachkenntnisse vermitteln wir gerne an nationalen und internationalen Kongressen weiter. Dr. Risch führt regelmässig Fortbildungsangebote für die Ärzteschaft, BMAs, MPAs, lernende MPAs sowie für medizinisches Fachpersonal durch und organisiert jährlich das Diagnostik-Symposium für Ärztinnen und Ärzte aus der Schweiz, Liechtenstein und Österreich.

ENGAGIERT IN BILDUNG



AUS DEM ALLTAG EINES FAMH-KANDIDATEN

Die FAMH (*Foederatio Analyticorum Medicinalium Helveticorum*), nicht zu verwechseln mit der FMH, ist der Verband der medizinischen Laboratorien der Schweiz und unter anderem zuständig für die Durchführung und Überwachung des Weiterbildungsgangs zur Spezialistin bzw. zum Spezialisten für Labormedizin in der Schweiz. Diese Zuständigkeit wurde der FAMH von der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften übertragen. Die Weiterbildung zur Spezialistin/zum Spezialisten für Labormedizin erfolgt berufsbegleitend und gliedert sich in fünf Fachgebiete: klinische Chemie, medizinische Mikrobiologie, klinische Immunologie, Hämatologie und medizinische Genetik. Jede Kandidatin/jeder Kandidat muss ein Fachgebiet als Hauptfach wählen und kann allenfalls ein oder maximal zwei Nebenfächer in ihre/seine Weiterbildung aufnehmen. Eine Ausnahme diesbezüglich stellt die medizinische Genetik dar. Diese Fachrichtung kann nur im Hauptfach absolviert werden, ohne zusätzliche Nebenfächer.

Virginia Grünig
FAMH-Kandidatin
Medizinische Mikrobiologie
Dr. Risch
virginia.gruenig@risch.ch

Andreas Hemmerle
FAMH-Kandidat
Klinische Chemie
Dr. Risch
andreas.hemmerle@risch.ch

Damit eine Kandidatin bzw. ein Kandidat für die Weiterbildung zugelassen wird, muss ein Masterabschluss oder ein Doktorat in Human-, Zahn- oder Veterinärmedizin, Chemie, Biochemie, Pharmazie oder Molekularbiologie vorgewiesen und eine Zulassungsprüfung abgelegt werden. Bei der Zulassungsprüfung werden die Kandidatinnen bzw. Kandidaten von Expertinnen und Experten aller oben genannten Fachgebiete auf ihre Grundkenntnisse geprüft.

Die Weiterbildung erfolgt anschliessend an einem oder mehreren der aktuell 130 anerkannten Weiterbildungsstätten in der Schweiz. Vier Laborstandorte der Dr. Risch-Gruppe, nämlich Pregassona, Vaduz, Buchs und Bern, sind als Weiterbildungsstätten von der FAMH anerkannt. Aktuell sind zehn Personen in den Fächern klinische Chemie, medizinische Mikrobiologie, klinische Immunologie und medizinische Genetik für die Weiterbildung bei der Dr. Risch-Gruppe angestellt. Für einen erfolgreichen Abschluss der Weiterbildung müssen die Kandidatinnen und Kandidaten mindestens ein Jahr im Labor eines Universitäts- oder eines Kantonsspitals arbeiten und lernen. Auch hier gibt es für den Fachbereich der medizinischen Genetik eine spezielle Regelung. Es wird für das externe Jahr eine Mindestdauer von 18 Monaten verlangt. Durch das externe Jahr bekommen die Kandidatinnen und Kandidaten einen Einblick in die Abläufe eines grossen Spitallabors und knüpfen wichtige Kontakte mit Ärztinnen und Ärzten sowie anderen Spezialistinnen und Spezialisten in der Labormedizin. Fächerübergreifend müssen die FAMH-Kandidatinnen/-Kandidaten auch ein CAS in Labormedizin an der Universität Zürich oder Genf besuchen, welches sich in drei Themenblöcke aufteilt: Wissenschaftliche Grundlage und Organisation der Labormedizin, Labormanagement und Diagnostisches Vorgehen. Als Abschluss der mindestens vierjährigen Ausbildung erfolgt eine Abschlussprüfung vor einem Fachausschuss der FAMH. Dabei wird von zwei Fachexpertinnen bzw. -experten während einer Stunde in mündlichem Format das Wissen der Kandidatinnen und Kandidaten in ihrem Hauptfach ge-

prüft. Die allfälligen Nebenfächer werden eine halbe Stunde geprüft, wobei auch dort ein Fachgremium aus Expertinnen/Experten des jeweiligen Gebietes die Prüfung abnimmt.

EINBLICK IN DEN ALLTAG EINES FAMH-KANDIDATEN IM LABOR DR. RISCH (BUCHS)

Mein Arbeitstag beginnt mit der medizinischen Validation der von der Spätschicht am Vorabend erzeugten Analysenresultate. Die Notfälle wurden bereits von der bzw. vom Diensthabenden des vorherigen Tages zwischen 20 und 21 Uhr validiert. Bei der Validation werden die Analyseresultate auf Plausibilität überprüft. Dies beinhaltet den Einbezug der Vorwerte und der allenfalls vorhandenen klinischen Angaben der Patientinnen und Patienten. Einige Analyseresultate werden kommentiert bzw. befundet, unplausible Resultate werden wiederholt und bei wiederholt unplausiblen Werten mit der Einsenderin/dem Einsender besprochen. Durch die Validation der Resultate kommt man als FAMH-Kandidat/-Kandidatin in Kontakt mit beinahe dem gesamten Analysenspektrum seines Hauptfachs. Dies bietet einem die Möglichkeit, die einzelnen Analysen sowie deren Zusammenhänge an praktischen Beispielen zu lernen und mit den Ausbilderinnen und Ausbildnern (FAMH-Titelträger/-innen) zu besprechen.

Durch die hohe Zahl an FAMH-Titelträgerinnen und -Titelträgern bei der Dr. Risch-Gruppe steht uns immer eine Ansprechperson zur Verfügung, auch standortübergreifend. Als FAMH-Kandidat/-in erteilt man telefonisch und per E-Mail Auskünfte bei Kundenanfragen zu Laboranalysen und deren Interpretationen. Auch hier haben wir immer die FAMH-Titelträgerinnen und -Titelträger in der Rückhand, an die wir Anfragen weiterleiten und zusammen besprechen können. Der Alltag beinhaltet auch Projekte, welche von der Anpassung von Referenzwerten über die Implementierung von Verfahren aufgrund neuer Richtlinien bis hin zur Einführung neuer Analysengeräte alles umfassen, was im Betrieb eines medizinischen Labors anfällt. Durch die Möglichkeit zur Mitarbeit an den Arbeitsplätzen im Labor erhalte ich einen Einblick in die Routine und lerne Probleme und Herausforderungen kennen, welche in der reinen Theorie nicht ersichtlich sind. Neben dem «learning by doing» kann ich mir auch Zeit für selbstständiges Lernen nehmen, sei es aus Lehrbüchern und Fachjournals oder durch die Teilnahme an Weiterbildungsveranstaltungen.

EINBLICK IN DEN ALLTAG EINER FAMH-KANDIDATIN IM EXTERNEN JAHR (CHUV | CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS)

Mein Tag in Lausanne beginnt gewöhnlich mit der Aufarbeitung der positiven Blutkulturen der vorgängigen Nacht. Für die medizinische Validation und die Nachverfolgbarkeit der positiven Blutkulturen wird jeder Fall in einem separaten Dokument festgehalten. Dabei werden alle relevanten klinischen Angaben aus dem Patientendossier zusammengefasst. Es wird zudem die Anzahl abgenommener Blutkulturen festgehalten, wie viele davon positiv sind, ob es bereits Vorbefunde gibt und welche zusätzlichen Analysen noch offen sind. Die Resultate werden anschliessend direkt an die betreuende Ärztin bzw. den betreuenden Arzt telefonisch übermittelt. Weiter geht es dann mit der medizinischen Validation der restlichen Routine. Während der Validation ist man ebenfalls die Ansprechperson bei allfälligen Fragen

aus dem Labor und entscheidet in Zweifelsfällen über das weitere Vorgehen oder hält Rücksprache mit der/dem Weiterbildenden. Alle wichtigen Befunde werden, wie bei den Blutkulturen, notiert und die klinischen Informationen zusammengefasst, damit sie später an die Infektiologinnen/Infektiologen kommuniziert werden können.

Im externen Jahr spielen nebst der Labordiagnostik ebenfalls die klinischen Aspekte eine zentrale Rolle. Dies wird durch die Zusammenstellung der klinischen Informationen von interessanten Fällen sowie die Besprechung der Resultate mit den anderen FAMH-Titelträgerinnen und -Titelträgern erlernt. Zudem findet am CHUV täglich um 14 Uhr ein Austausch zwischen den FAMH und den Infektiologinnen/Infektiologen des Spitals statt. Alle Resultate der Blutkulturen sowie die wichtigen Fälle des Tages werden an dieser Sitzung mitgeteilt und diskutiert. Weiter finden während der Woche diverse Sitzungen und Weiterbildungsveranstaltungen der Abteilung der Mikrobiologie und der Infektiologie statt, wobei über bestimmte Themengebiete referiert wird oder schwierige Fälle vorgestellt und diskutiert werden.

Abschliessend lässt sich sagen, dass bei der Dr. Risch-Gruppe in allen Fachgebieten eine äusserst lehrreiche, vielfältige und spannende FAMH-Weiterbildung angeboten wird, welche darüber hinaus durch das externe Jahr optimal ergänzt wird.

POCT IM ALLTAG

VON MEDIZINISCHEN PRAXEN

WHAT IS IT?

Sandrine Starck
Sales Representative
sandrine.starck@risch.ch

POCT ist eine Abkürzung für «Point of Care Testing». Dabei handelt es sich um eine patientennahe Sofortdiagnostik. Diese Methode ermöglicht eine schnelle Diagnose ohne grossen Aufwand. Der «Goldstandard» des Labors wird sicherlich nie erreicht, dennoch verdient diese Methode einen Platz in jeder Praxis.

WIE FUNKTIONIERT POCT?

Es handelt sich um mehr oder weniger kleine Geräte, die mit einer grossen Technologie ausgestattet sind. Die meisten arbeiten mit Reagenzien in Kassettenform. Es werden nur ein paar Tropfen Blut oder Urin benötigt. Das Ergebnis steht bei einigen Analysen rasch fest, bei komplizierteren, wie zum Beispiel bei Herzmarkern, innerhalb weniger Minuten. Die einfachsten Analysen erfordern keine grosse Intendanz. Das medizinische Fachpersonal ist für den Umgang mit diesen Geräten geschult.

DR. RISCH MACHT DEN UNTERSCHIED!

Die Dr. Risch-Gruppe zeichnet sich als einziges Grosslabor, welches ein deziertes POCT-Team mit einem FAMH an der Spitze hat, aus.

Der POCT-Lenkungsausschuss besteht aus fünf ständigen Mitgliedern mit jeweils einem POCT-Manager, einem ICT-Spezialisten, einem technischen Spezialisten, einer Qualitätsmanagerin und einer Sales Representative. Die Aufgabe des Zentralkomitees ist es, die POCT-Strategie des Unternehmens festzulegen. Insbesondere legt es fest, welche Geräte oder Analysen den verschiedenen Kundinnen und Kunden angeboten werden. Der Lenkungsausschuss ist also für die Bewertung und Überprüfung der POCT-Geräte verantwortlich, für die Qualität der Ergebnisse und für die Kompatibilität mit dem Computersystem der Arztpraxis oder der Klinik. Er koordiniert auch die Vertragsgestaltung mit den verschiedenen Partnerinnen und Partnern sowie Lieferantinnen und Lieferanten sowie die Beschaffung der Geräte, Reagenzien und Materialien, die für die Nutzung der POCT-Geräte erforderlich sind. Ausserdem organisiert er den Kundensupport für die POCT-Geräte über eine Hotline oder per E-Mail.

WELCHE GERÄTE WERDEN ANGEBOTEN?

Zwölf Geräte von den renommiertesten Anbietern stehen unserer Kundschaft zur Verfügung. Sie werden alle vollständig zentral durch die Dr. Risch-Gruppe verifiziert. Somit bürgt Dr. Risch für die analytische Qualität der empfohlenen Geräte.

Die Geräte werden zur Miete und grösstenteils auch zum Kauf angeboten. Sie werden von Fachleuten installiert und das medizinische Fachpersonal profitiert von einer hochwertigen Schulung. Um die Geräte beruhigt nutzen zu können, ist ein Wartungsvertrag im Mietangebot enthalten. Darüber hinaus bietet sich den Kundinnen und Kunden der Dr. Risch-Gruppe Zugang zu attraktiven Angeboten für Reagenzien und Qualitätskontrolltests.

LABCUBE, KLEIN UND INTELLIGENT

Dr. Risch arbeitet exklusiv mit der Firma LabCube, dem Marktführer im Bereich der Anbindung von POCT-Geräten, zusammen. Deren gleichnamige kleine und unauffällige Box ermöglicht die Datenkommunikation zwischen Laborgeräten und Praxissoftware. Bis zu zehn Geräte können an einen LabCube angeschlossen werden. Alle Geräte, welche unserer Kundschaft angeboten werden, sind anschliessbar. Durch die Zusammenarbeit mit LabCube profitieren Dr. Risch-Kundinnen und -Kunden von attraktiven Preisen für eine schnelle und einfache Verbindung.



Dr. phil. II Fabrice Stehlin, Tihomir Djuric, Beatrice Amann, Manuel Seiler und Sandrine Starck

Dr. phil. II Fabrice Stehlin, Projektleiter der Dr. Risch-Gruppe, FAMH in klinischer Chemie, Hämatologie (BS) und Immunologie (BS), ist auch Manager des POCT-Teams. Er ist der Garant für die wissenschaftliche und medizinische Qualität der Ergebnisse.

Der technische Spezialist, **Tihomir Djuric**, verfügt über umfangreiche und langjährige Erfahrung im Bereich der POCTs. Der technische Spezialist ist für die Installation der POCTs vor Ort, ihre Wartung und die Schulung der Kundinnen und Kunden verantwortlich. Er ist auch die Kontaktperson für Disposan. Zusammen mit dem wissenschaftlichen Spezialisten ist er am Kundensupport beteiligt und mit dem ICT-Spezialisten für die Anbindung von POCT an die verschiedenen Computersysteme verantwortlich.

Die POCT-Qualitätsmanagerin **Beatrice Amann** ist verantwortlich für die korrekte Bewertung und Verifizierung aller POCTs, die in der Unternehmensstrategie definiert sind. Sie führt zentral die Dokumentation aller POCT-Geräte (Bewertung und Verifizierung, Test- und Geräteanleitungen) und aktualisiert diese regelmässig. Das Schullabor in Vaduz führt jeweils mindestens ein Modell jedes Gerätes. Die POCT-Qualitätsmanagerin organisiert und koordiniert auch den Kundensupport in enger Zusammenarbeit mit dem technischen Spezialisten und dem medizinischen Materiallieferanten Disposan.

Der POCT-ICT-Spezialist **Manuel Seiler** hat einen Abschluss in Informatik und verfügt über langjährige Erfahrung im Bereich der Labormedizin. Der POCT-ICT-Spezialist ist für die Kommunikation im Klinikbereich zuständig. Zudem ist er für die strategische Auswahl der IT-Ausrüstung verantwortlich.

Die Sales Representative **Sandrine Starck** ist ausgebildete Fachfrau Gesundheit und hat auch im Bereich der Labormedizin viel Erfahrung gesammelt. Sie bietet ihren Kundinnen und Kunden eine massgeschneiderte Beratung und Betreuung an. Sie versteht es, ihre Kundschaft bedarfsgerecht über die Art der Geräte und deren Integration in die Arztpraxis zu beraten. Sie schult ihre Kolleginnen und Kollegen im Aussendienst, sodass die Kundinnen und Kunden gruppenweit mit hoher Kompetenz beraten werden.

IHRE NUMMER FÜR ALLE ANLIEGEN BEZÜGLICH POCT:

+41 58 523 37 00

Bei Fragen rund um POCT, wie etwa Qualitätskontrollen, Bestellungen von Reagenzien, Behebung von Fehlfunktionen ist unser POCT-Support gerne für Sie da!

Für die Realisierung von Praxisprojekten stehen unsere Sales Representatives jederzeit gerne zur Verfügung.



Ihr Labor –
heute und morgen

RISCH.CH

- Labor
- Entnahmezentrum

KONTAKT