

Einflussgrößen und Störfaktoren/potentiell Restrisiko:

Die Kenntnis von Einflussgrößen und Störfaktoren ist für die korrekte Interpretation von Laborwerten entscheidend. Werden diese Faktoren nicht berücksichtigt, kann es zu Fehlinterpretation der Befunde kommen, die unnötige Untersuchungen nach sich ziehen, den Patienten verunsichern und die Kosten für das Gesundheitssystem erhöhen.

Einflussgrößen (1,2):

Einflussgrößen führen in vivo zu Veränderungen des zu bestimmenden Analyten, unabhängig vom Analysenverfahren. Man kann sie unterteilen in veränderliche und unveränderliche, beeinflussbare und unbeeinflussbare Faktoren. Ihre Wirkung kann kurz-, mittel- und langfristig sein. Es gibt zahlreiche Einflussgrößen, sie können bei gesunden Personen, als auch aufgrund von Krankheit oder Medikation auftreten.

Im Wesentlichen unveränderliche Einflussgrößen sind

- Alter
- Geschlecht
- ethnische Zugehörigkeit
- genetische Faktoren
- jahreszeitliche Schwankungen
- Schwangerschaft
- Zyklusphase

Für eine Vielzahl von Parametern stellt das Labor variable Referenzbereiche für das jeweilige Kollektiv zur Verfügung. Diese sind alters- und geschlechtsspezifisch und berücksichtigen, sofern nötig, den Hormonstatus. Entscheidend für die Auswahl des richtigen Referenzbereiches sind die Angaben auf der Anforderung und deren richtige Erfassung im Labor.

Veränderliche Einflussgrößen können durch das Verhalten des Patienten beeinflusst und insofern durch eine Standardisierung der Blutabnahme minimiert werden.

Hierzu gehören:

- tageszeitliche Schwankungen
- Nahrungsaufnahme und Ernährungszustand
- Coffein, Alkohol und Rauchen
- Körpergewicht und -lage
- körperliche Aktivität
- Medikation

Störfaktoren (1,2):

Störfaktoren führen in vitro nach Entnahme der Probe zu einem Messergebnis, das nicht der in vivo-Konzentration des Analyten entspricht. Dabei wird zwischen körpereigenen und körperfremden Störfaktoren unterschieden. Typische Störfaktoren sind Hämolyse, Hyperbilirubinämie und Hyperlipidämie. Weitere körpereigene Störfaktoren umfassen monoklonale Immunglobuline, Rheumafaktoren, heterophile Antikörper (HAMA) und den High-Dose-Hook infolge einer sehr hohen Konzentration des Analyten. Auch Pharmaka und Nahrungsergänzungsmittel, wie beispielsweise hohe Dosen von Biotin, sowie durch diagnostische Maßnahmen (Infusionen, Kontrastmittel-CT, Immunszintigraphie) eingebrachte Substanzen können mit der Analytik interferieren. Körperfremde Störfaktoren können auch durch die Blutentnahme in die Probe gelangen, wie z.B. EDTA, welches durch Komplexbildung zu Elektrolytveränderungen (EDTA-Verschleppung) führt oder selten eine EDTA-bedingte Pseudothrombozytopenie verursacht.

Einflussgrößen	Störfaktoren
In vivo Veränderungen	In vitro Veränderungen
beim Gesunden durch Schwangerschaft durch Medikation verursacht	beim Gesunden, als Folge einer Erkrankung, einer diagnostischen oder therapeutischen Intervention oder arzneimittelbedingt
kurz-, mittel- und langfristig, z.T. zyklisch	einmalig, kurz- oder längerfristig, dauerhaft
z.T. beeinflussbar durch den Patienten	nicht beeinflussbar durch den Patienten
unabhängig von der Nachweismethode	z.T. abhängig von der Nachweismethode
variable Referenzbereiche zur Einordnung des Befundes entscheidend	Hinweis des Labors auf Vorliegen eines Störfaktors (z.B. Hämolyse) auf dem Befund
Standardisierung der Blutabnahme für zuverlässige und vergleichbare Ergebnisse	Abklärung durch Verdünnung, PEG-Fällung, ein alternatives Testverfahren

Wesentliche Einflussfaktoren (1,2):

Altersbedingte Veränderungen:

Die Konzentration vieler Analyte variiert altersabhängig. In der Neugeborenenperiode sind die Bilirubinwerte deutlich höher durch eine noch unreife Leberfunktion. Während des Wachstums kommt es physiologisch zu einem Anstieg der alkalischen Phosphatase. Beim Jugendlichen treten erhebliche hormonelle Veränderungen auf, die die Laborwerte beeinflussen. Auch die Hämoglobinkonzentrationen verändern sich altersabhängig. Beim älteren Menschen werden höhere Werte für NT-proBNP- und Kreatinin beobachtet. Die Altersabhängigkeit der Laborwerte muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Geschlechtsbedingte Variationen:

Frauen haben im Vergleich zu Männern typischerweise niedrigere Laborbefunde. Ihre Hämoglobin-, Hämatokrit- und Erythrozytenwerte liegen in der Regel unter denen gesunder Männer. Die geringere Muskelmasse zeigt sich anhand der durchschnittlich niedrigeren Kreatininwerte und der Creatinkinase (CK). Ebenso unterscheiden sich u.a. hormonell bedingt und aufgrund des Lebensstils die Leberenzyme. Voraussetzung für eine Beurteilung des Hormonstatus sind Kenntnisse über die unterschiedliche hormonelle Situation von Männern und Frauen.

Ethnische Herkunft:

Menschen unterschiedlicher Herkunft weisen genetisch bedingt variierende Laborwerte auf, insbesondere der CK, des Kreatinins und der Leukozyten. So haben Afroamerikaner tendenziell höhere CK- und Kreatinin-Werte verglichen mit Kaukasiern, während die Leukozyten von Afroamerikanern niedriger sind.

Jahreszeitliche Schwankungen:

In den Sommermonaten steigt aufgrund der intensiveren Sonneneinstrahlung der Vitamin D Spiegel. Cholesterin, Glucose und auch TSH liegen typischerweise im Winter höher.

Schwangerschaft:

Während einer Schwangerschaft kommt es zu physiologischen Anpassungen, die einen nachhaltigen Einfluss auf die Labordiagnostik haben. Im Wesentlichen sind folgende schwangerschaftsbedingte Veränderungen als Einflussgrößen von Bedeutung.

- Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
- Zunahme des Plasmavolumens (Hämodilution) um bis zu 1,3 l
- Anstieg der glomerulären Filtrationsrate (GFR) um bis zu 50 %
- Abnahme von Kreatinin und Harnstoff im Verlauf der Schwangerschaft um bis zu 30 %
- Abnahme des Hämoglobins sowie des Hämatokrits
- Ausbildung einer physiologischen Schwangerschaftsanämie
- Abnahme des Ferritins
- Anstieg der Triglyzeride
- Physiologischer Anstieg der Leukozyten auf Werte bis zu 17 G/l am Ende des 3. Trimenon
- Leichte Proteinurie (bis zum 3. Trimenon Anstieg bis auf 300 mg/24 Stunden)
- Anstieg der D-Dimere und des Fibrinogens infolge einer Neigung zur Hyperkoagulabilität
- Zunahme der Alkalischen Phosphatase ab der 20. SSW um das 2 – 4 fache bis zum Ende der Schwangerschaft (Bildung durch Plazenta)
- Physiologische Hormonveränderungen (HCG, Progesteron, Prolaktin, TSH, u.a.)

Cave: Die Transferasen und gamma GT sind in der Schwangerschaft physiologisch unverändert. Jeder Anstieg bedarf der Abklärung.

Circadianer Rhythmus:

Der Organismus muss sich im Laufe des Tages an die wechselnden Umweltbedingungen sowie die durch den individuellen Tagesablauf ergebenden Schwankungen anpassen. Einige Messgrößen zeigen im Lauf des Tages beträchtliche Konzentrationsunterschiede. Die Sekretion der Hormone Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin ist stark tageszeitabhängig mit einem Vormittagsmaximum und einem Minimum abends oder nachts. TSH steigt dagegen im Laufe des Tages an. Aufgrund dieser Differenzen soll die Blutentnahme standardisiert, morgens zwischen 7 und 9 Uhr, am nüchternen Patienten vorgenommen werden. In der Regel wurden die Referenzwerte auch zu dieser Zeit erhoben.

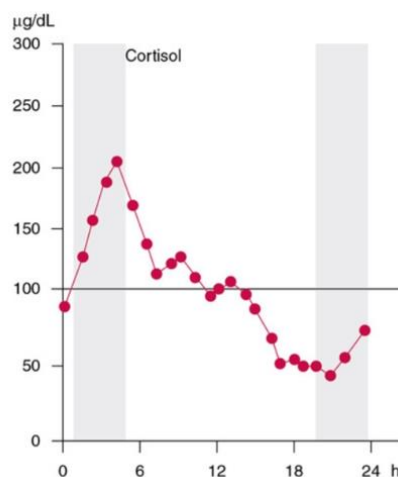


Abb.1: Variation des Plasmacortisols während des Tages (schattierter Bereich: Schlafenszeit) (2)

Analytes	Maximum (time of day)	Minimum (time of day)	Amplitude (percentage of daily mean)	Analytes	Maximum (time of day)	Minimum (time of day)	Amplitude (percentage of daily mean)
ACTH	6–10	0–4	150–200	Norepinephrine (P,U)	9–12	2–5	50–120
Cortisol (P,U)	5–8	21–3	180–200	Haemoglobin	6–18	22–24	8–15
Testosterone	2–4	20–24	30–50	Eosinophils	4–6	18–20	30–40
TSH	20–2	7–13	5–15	Iron (P)	14–18	2–4	50–70
Thyroxine	8–12	23–3	10–20	Potassium (P)	14–16	23–1	5–10
Somatotropin	21–23*	1–21	300–400	Phosphate (P)	2–4	8–12	30–40
Prolactin	5–7	10–12	80–100	Sodium (U)	4–6	12–16	60–80
Aldosterone	2–4	12–14	60–80	Phosphate (U)	18–24	4–8	60–80
Renin	0–6	10–12	120–140	Volume (U)	2–6	12–16	60–80
Epinephrine (P)	9–12	2–5	30–50	Body temperature	18–20	5–7	0.8–1.0 °C

* Start of sleeping phase

Tab.1: tägliche Variation ausgewählter Parameter, P= Plasma, U=Urin (3)

Ernährungszustand:

Eine proteinreiche Ernährung führt zum Anstieg von Kreatinin (in der Jaffe-Methode um 20% höheres Kreatinin bei Aufnahme von gekochtem Fleisch), Harnstoff und Harnsäure. Eine fett- und kohlehydratreiche Ernährung kann die Triglyzeride erhöhen. Einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren tragen zu einer Senkung des LDL-Cholesterins bei. Vegetarier haben in der Regel niedrigere Kreatinin-, Triglyzerid- und Cholesterinwerte und einen höheren Urin-pH.

Die Anorexia nervosa, als Beispiel für eine Mangelernährung, führt zu folgenden Laborveränderungen: Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypoalbuminämie, Hypoglykämie sowie zu einem Anstieg der Transaminasen. Zudem kann eine Leukozytopenie und Anämie auftreten. Aufgrund des reduzierten Anteils an Körperfett ist Leptin häufig vermindert oder sogar nicht nachweisbar. Die Schilddrüsenhormone sind häufig vermindert. Aufgrund des Muskelabbaus können Kreatinin und Harnstoff erhöht sein. Je ausgeprägter die Mangelernährung ist, umso deutlicher sind die Veränderungen der Laborparameter (4).

Laborveränderungen postprandial:

Postprandial steigen der Blutzucker- und der Insulinspiegel an. Ein bis drei Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit sind die Triglyzeride fast um das Zweifache während der absorptiven Phase erhöht. Postprandial lassen sich zudem höhere Leukozyten und eine Verkürzung der aPTT feststellen. Ein leichter Anstieg der Gesamt-AP kann ebenfalls auftreten, bedingt durch die Freisetzung von Dünndarm-AP, die insbesondere durch fettreiche Mahlzeiten aktiviert wird.

Aktuelle Empfehlungen zur Bestimmung des Lipidstatus (5)

Während für die Bestimmung der Nüchtern-glucose und anderer Parameter, wie z.B. des Knochenabbauparameters der beta-Crosslaps nach wie vor die Blutuntersuchung nach 12 h Fasten notwendig ist, gilt das Dogma, dass die Bestimmung des Lipidstatus im Nüchternblut erfolgen soll, nicht mehr. Wenn keine Hypertriglyzeridämie vorliegt und das LDL-Cholesterin direkt bestimmt wird, kann die Bestimmung auch im nicht nüchternen Zustand erfolgen. Idealerweise soll der Lipidstatus in einem Steady State erhoben werden. Alle Lipoproteine und Lipide befinden sich 4–6 Wochen nach einer Veränderung (zum Beispiel Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung, medikamentöse Therapie) in einem neuen Gleichgewicht. Dies bedeutet, dass auch erst nach dieser Zeit eine exakte Beurteilung von Interventionsmaßnahmen sinnvoll ist.

Indikationen für die Triglyzeridbestimmung im Nüchternblut sind folgende (nach 6)

- nicht-nüchtern Triglyceride > 440 mg/dL (5 mmol/L)
- bekannte Hypertriglyceridämie
- nach Hypertriglyceridämie-assoziiierter Pankreatitis
- vor Beginn einer Therapie mit Medikamenten, die Hypertriglyceridämie auslösen können
- wenn andere Bestimmungen eine Nüchternblutabnahme notwendig machen (z. B. Blutzuckerbestimmung oder Medikamentenspiegel)

Einflussfaktoren Coffein, Alkohol und Rauchen:

Coffein stimuliert die Nebennierenrinde und das Nebennierenmark, aktiviert die Diurese und verhindert die renale Rückresorption von Calcium und Magnesium. Es fördert die Freisetzung von freien Fettsäuren und Lipoproteinen sowie die Sekretion von Pepsin.

Alkoholkonsum hat diverse Auswirkungen auf die Laborwerte. Alkohol kann eine Vielzahl von Laborveränderungen verursachen, die unterteilt werden können in akute und chronische Auswirkungen (siehe Abb.2). **Akut**, d.h. zwei bis vier Stunden nach Alkoholkonsum kommt es zu einem Abfall der Glucose und einem Anstieg von Laktat. Ethanol wird dabei zu Acetat metabolisiert, was zu einer Zunahme der Harnsäure führt. Durch Hemmung des Fettabbaus kommt es zu einem Anstieg der Triglyzeride.

Chronischer Alkoholkonsum führt zu einem Anstieg der Serum-Triglyzeride sowie der Leberwerte GPT und GOT und insbesondere der gammaGT. Es kommt zu hormonellen Veränderungen (erhöhtes Estradiol, erniedrigtes Testosteron). Aufgrund einer gestörten Glykosylierung von Transferrin wird CDT, ein spezifischer Marker für chronischen Alkoholabusus, nachweisbar. Das MCV nimmt wegen Folatmangel und toxischer Wirkung auf Erythrozyten zu. Chronischer Alkoholkonsum kann zur Insulinresistenz sowie zu einer Pankreatitis führen, was sich in einer Erhöhung von Amylase und Lipase äußert.

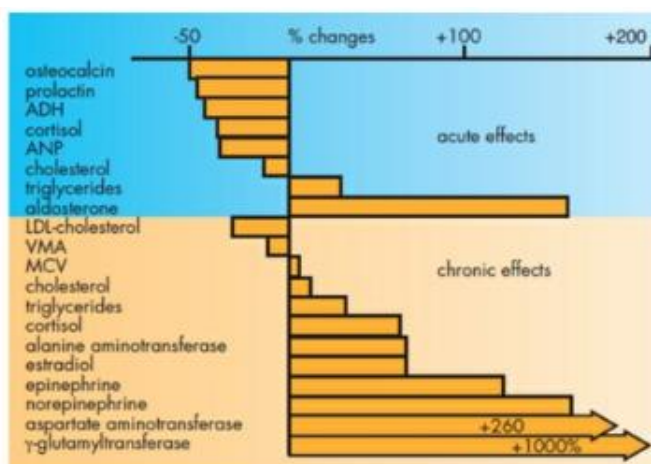


Abb. 2: akute und chronische Effekte der Alkoholaufnahme auf klinisch, chemische Analyte (3)

Tabakrauchen führt zu einer Reihe von akuter und chronischer Veränderung der Analytkonzentrationen. Durch Stimulation der Nebennierenrinde kommt es durch Rauchen zu einem Anstieg von Epinephrin, Aldosteron und Cortisol, außerdem zu einem Anstieg der Triglyzeride, und von LDL-Cholesterin. Innerhalb von nur 10 Minuten nach dem Rauchen einer Zigarette steigt die Glucosekonzentration um bis zu 10 mg/dl an.

Ein regelmäßiger Konsum von 20 – 40 Zigaretten pro Tag führt bei einer Vielzahl von Analyten zu Veränderungen (siehe Abb.3).

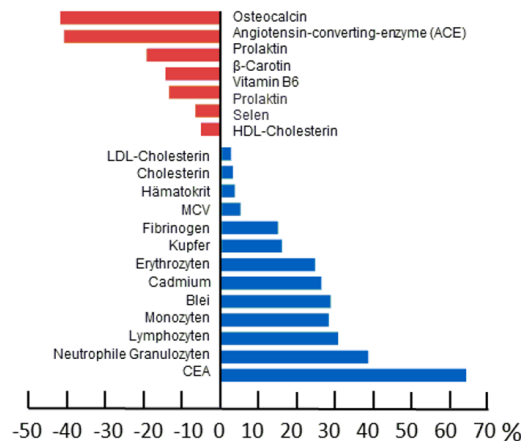


Abb. 3: Einfluss des Rauchens auf verschiedenen Messgrößen im Blut (3)

Körperlage:

Die Verlagerung von Körperwasser durch die Kapillarfiltration in das Gewebe beträgt beim Übergang vom Liegen zum Stehen 8 %. Durch Veränderung der Körperposition vom Liegen zum Sitzen steigen die zellulären Bestandteile des Bluts (Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten) sowie der Hämoglobingehalt als auch der Hämatokrit. Auch die Proteinkonzentration sowie die an Proteine gebundenen Bestandteile nehmen zu. Die Veränderungen sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz stärker ausgeprägt. 10 min Liegen reicht aus, um diesen Effekt auszugleichen. Blutabnahmen sollten immer unter standardisierten Bedingungen erfolgen nach 15 min Ruhezeit im Sitzen oder Liegen. Der Übergang vom Liegen zum Stehen führt über eine Veränderung der Kreislaufsituation zu einer Zunahme der Konzentration von Noradrenalin, Aldosteron und Renin auf das Doppelte und mehr.

Dauer der venösen Stauung:

Die venöse Stauung hat einen ähnlichen Effekt wie die Veränderung der Körperlage, durch den erhöhten Druck werden Wasser und niedermolekulare Substanzen ins Gewebe abgegeben, die Konzentration der zellulären Bestandteile, der Proteine und der an diese gebundenen Moleküle steigt an. Alle groß molekularen Bestandteile nehmen zu, z.B. Totalprotein bei über dreiminütiger Stauung um bis zu 20 %. Der Effekt tritt nach 1-2 Minuten Stauung auf. Bei verlängerter Stauung kommt es zu einem Anstieg des Fibrinogens und in dessen Folge zu einer Verminderung der aPTT, der Thrombinzeit und zu einem erhöhten Quick.

Körperliche Aktivität des Patienten:

Körperliche Belastung oder Training hat Auswirkung auf verschiedenen Laborwerte, die nach Dauer des Trainings und Intensität der Belastung variieren. Nach starker körperlicher Belastung kommt es zu einem Anstieg der CK, anderer Muskelenzyme (LDH, GOT) und des Myoglobins, auch kann passager das Troponin erhöht sein. Außerdem kommt es zu einem Anstieg der Leukozyten insbesondere der Neutrophilen sowie zu einer Aktivierung des fibrinolytischen System. Intensives körperliches Training führt zur Katecholaminausschüttung sowie zu hormonellen Veränderungen. Leichte Erhöhung der Entzündungsparameter sind möglich. Bei starker körperlicher Belastung steigen potenziell Kreatinin und Harnstoff an. Bei der Analyse und Beurteilung der Laborbefunde von Sportlern sollte beachtet werden, dass in Abhängigkeit von dem Trainingsstatus die üblichen Referenzbereiche nicht ohne Weiteres angewendet werden können.

Medikamente:

Medikamente können eine Vielzahl von Laborparametern beeinflussen. Diese Effekte sind oft abhängig von der Dosierung, der Dauer der Einnahme und den individuellen Reaktionen des Patienten. Im Folgenden werden einige der häufigsten Einflüsse aufgeführt:

- Erhöhung der Transaminasen und der Cholestaseparameter können die Folge zahlreicher Medikamente sein, wobei in Abhängigkeit vom Ausmaß der Leberwerterhöhung ein toxischer Leberschaden abgeklärt werden muss. Als Beispiele für leberschädigende Medikamente sind zu nennen: Paracetamol, ASS bei Kindern, Azathioprin, Methotrexat, Carbamazepin, Phenyoin, Valproat, Kontrazeptiva, Testosteron, Nitrofurantoin, Sulfonamide, Zytostatika, Chlorpromazin, Amitryptilin, Statine und viele andere.
- Häufig treten arzneimittelbedingt Blutbildveränderungen auf. Typisch ist die Leukozytose unter Prednisolon, nach Katecholamingabe und Neupogenstimulation, wobei letztere zu einer Linksverschiebung bis zum Blasten führen kann. Leukozytopenien werden unter beta Laktamantibiotika, Thyreostatika und Zytostatika beobachtet.
- Kortikosteroide erhöhen den Blutzuckerspiegel und können den CRP-Wert senken, obwohl eine Entzündung vorliegt.
- Die Langzeitgabe von Protonenpumpeninhibitoren führt zur Erhöhung von Chromogranin A durch Stimulation der enterochromaffinähnlichen Zellen, so dass ein Absetzen mindestens zwei Wochen vor Abnahme anzuraten ist.
- Elektrolytveränderungen unter Diuretika sind eine häufige Nebenwirkung.
- Nichtsteroidale Antirheumatika sind nephrotoxisch und können das Serumkreatinin erhöhen.
- Amiodaron beeinflusst die Schilddrüsenhormone TSH, FT3 und FT4.
- Die Gabe von Antikoagulantien muss bei der Interpretation von Befunden der Gerinnungsdiagnostik berücksichtigt werden.
- Der Aldosteron/Renin-Quotient ist unter der Gabe bestimmter Antihypertensiva nicht aussagekräftig, so dass diese vor Bestimmung abgesetzt werden sollten. Mineralocorticoid-rezeptor-Antagonisten (Spironolacton und Epleronon) und kaliumsparende Diuretika führen zu falsch negativen Ergebnissen und müssen vier Wochen vorher pausiert werden. Andere Antihypertensiva sollten eine Woche vorher abgesetzt werden, wobei ACE-Hemmer, AT1-Blocker und Renin-Inhibitoren zu falsch niedrigen, beta-Blocker und zentrale alpha2-Agonisten zu falsch hohen Befunden führen. Keinen Einfluss auf das Ergebnis haben Kalziumantagonisten, Vasodilatoren und Alpha1-Antagonisten.

Medikamente stellen nicht nur Einflussgrößen, sondern auch Störfaktoren für bestimmte Tests dar.

Relevante Störfaktoren (1,2):

Störfaktoren sind relevant, wenn sie zu Veränderungen führen, die die maximal zulässige Abweichung überschreiten. Entweder beruhen sie auf einer tatsächlichen Konzentrationsänderung oder sie sind bedingt durch methodische Interferenz. Letztere ist methodenabhängig, und kann durch Einsatz einer spezifischeren Methode reduziert oder eliminiert werden.

Hämolyse:

Die artifizielle Hämolyse ist der häufigste Störfaktor in der Labordiagnostik. Im Vergleich sind nur wenige Prozent der hämolytischen Proben auf eine echte, d.h. intravasale Hämolyse zurückzuführen. Ursächlich für eine artifizielle Hämolyse sind eine schwierige Probennahme, falsche Transport- und Lagerungsbedingungen. Die Hämolyse kann durch Freisetzung der Zellbestandteile zu relevanten Veränderungen führen. Diese beruhen darauf, dass die Konzentration bestimmter Analyte in den Erythrozyten deutlich höher als im Plasma ist (siehe Tab.2).

Analyt	Intrazelluläre/extrazelluläre Konz.
LDH	160 fach
Phosphat	100 fach
Kalium	40 fach
GOT (AST)	40 fach
Folsäure	30 fach
GPT (ALT)	7 fach
Magnesium	3 fach

Tab.2. Intrazelluläre Konzentration bestimmter Messgrößen, die durch Hämolyse freigesetzt werden (2)

Durch die Freisetzung von Hämoglobin kann es auch zu spektrophotometrischen und chemischen Interferenzen kommen. In der Packungsbeilage jedes Testherstellers finden sich präzise Angaben, ab welchen Hämoglobinkonzentrationen mit einer Störung des Tests zu rechnen ist.

Ikterus:

Ein Serum wird als ikterisch erkennbar, wenn mehr als 2 mg/dl Bilirubin vorliegen. Auch die Freisetzung von Bilirubin kann zu spektrophotometrischen und chemischen Interferenzen führen. In der Packungsbeilage sind genaue Angaben enthalten, ab welcher Bilirubinkonzentration eine Störung des Tests zu erwarten ist.

Lipämie:

Erhöhte Konzentrationen von Lipiden, insbesondere Chylomikronen und hohe Triglyzeridreiche VLDL-Partikel führen zu einer Trübung des Plasmas. Diese Trübung beeinträchtigt die photometrische Messung. Zudem kommt es zu einer Maskierung von Antigen-Antikörper-Bindungsstellen sowie zur Pseudohyponatriämie bei Messung an der indirekten Ionenselektiven Elektrode und mit Flammenphotometrie.

Interferenzen durch monoklonale Immunglobuline (8):

Paraproteine führen konzentrationsabhängig zu Interferenzen. Sie betreffen nicht nur turbidimetrische und nephelometrische Messungen, sondern allgemein spektrophotometrische Assays durch Veränderung der Lichtabsorption und -streuung. Sie können auch die Antikörper-Bindung beeinflussen und die Ergebnisse von Immunoassays beeinflussen. Insbesondere Paraproteine vom IgM-Typ führen zu Interferenzen.

Heterophile Antikörper und Rheumafaktoren (8):

Heterophile Antikörper sind polyklonale Antikörper, die in menschlichen Proben vorkommen und mit Antikörpern des Assay-Reagenzes reagieren, die von verschiedenen Spezies gewonnen wurden. Sie können zu falsch hohen oder falsch niedrigen Ergebnissen führen. Beispiele sind humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA). Rheumafaktoren (RF) können in Immunoassays über die gleichen Mechanismen wie die heterophilen Antikörper interferieren. Sie sind überwiegend vom IgM-Isotyp, die an den Fc-Anteil des menschlichen IgG binden. RF treten bei ca. 75% der Patienten mit rheumatoider Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen auf.

High-dose-Hook-Effekt (8):

Der Hook-Effekt beschreibt ein Phänomen, bei dem sehr hohe Konzentrationen eines Analyten zu einem falsch niedrigen Messergebnis führen. Dieses Phänomen kann bei Sandwich-Immunoassays auftreten, wenn sehr hohe Hormon- oder Tumormarker-Konzentrationen vorliegen.

Makrokomplexe (8):

Der Makroprolaktin-Komplex ist eine Störquelle in Prolaktin-Immunoassays und führt häufig zur Fehldiagnose einer Hyperprolaktinämie. Die Entfernung von Makroprolaktin durch Fällung mit PEG ist eine wirksame Technik, um solche Interferenzen zu identifizieren. Makro-Komplexe entstehen nicht nur durch die Bindung von Immunglobulinen an Hormone, sondern auch an Enzyme. Beispiele sind die Makro-Amylase, Makro-Lipase und Makro-CK.

Medikamente:

Medikamente sind nicht nur Einflussfaktoren, sondern auch Störfaktoren. Kreatinin wird mit der Jaffe-Methode durch Cephalosporine, Acetylsalicylsäure, Vitamin C u.a. falsch hoch bestimmt. Arzneimittelinterferenzen finden sich bei Gerinnungstests, z.B. führt Dabigatran dosisabhängig zu einer Verlängerung der aPTT und der Thrombinzeit. Monoklonale Antikörper können sich als M-Gradient in der Serumelektrophorese darstellen.

Das Vorhandensein von Molekülen, die strukturell mit dem Antigen verwandt sind, kann potentiell Kreuzreaktionen und Spezifitätsprobleme verursachen. Bei Brustkrebspatientinnen führt Fulvestrant aufgrund struktureller Ähnlichkeiten zu ausgeprägten Kreuzreaktionen in Estradiol-Immunoassays und aufgrund der langen Halbwertszeit zu monatelangen Interferenzen (8).

Potentielles Risiko falscher Ergebnisse durch Biotin-Interferenzen (9)

Bei Immunoassays deren Testprinzip auf einer Streptavidin-Biotin-Wechselwirkung beruht, kann das Ergebnis bei Anwesenheit von hohen Konzentrationen von Biotin im Blut falsch hoch/positiv (kompetitives Testprinzip) oder falsch erniedrigt/negativ (Sandwichprinzip) ausfallen. Auch wenn in der Zwischenzeit neue Tests mit erhöhter Biotinresistenz eingesetzt werden, kann es bei einer sehr hohen Biotinsupplementierung mit Tagesdosen $> 5.000 \mu\text{g}$ zu potentiellen Testinterferenzen kommen. Hier sollte die Probenentnahme frühestens 8 Stunden nach der letzten Einnahme erfolgen. Im Zweifelsfall bitten wir um Nachfrage im Labor bezüglich Interferenzen durch Einnahme hoher Biotindosen.

EDTA-Verschleppung:

Serumproben, die in Folge einer Verschleppung Kalium-EDTA als Antikoagulant enthalten, führen fälschlicherweise zu einer Erhöhung von Kalium, Verminderung von Calcium, Magnesium und der alkalischen Phosphatase.

Bakterien und Pilze:

Bei der Blutentnahme aus peripheren Venen für Blutkulturen kommt es relativ häufig zur Kontamination mit Oberflächenkeimen der Haut. Durch falsche Probennahme (z.B. für die Urinkultur) und Lagerung besteht die Gefahr, dass mikrobiologische Befunde fehlinterpretiert werden und eine antibiotische Therapie ohne Indikation erfolgt.

Minimierung von Einflussgrößen durch standardisierte Blutabnahme (2):

- Zeitpunkt der Entnahme: zwischen 7-9 Uhr
- Keine körperliche Belastung am Vortag und am Tag der Abnahme, 15 min Ruhe
- Keine ärztliche Intervention zuvor (z.B. Prostatapalpation)
- 12 stündiges Fasten (nicht mehr in allen Fällen nötig), Wasser erlaubt
- 24 h kein Alkohol
- Keine Zigarette am Morgen vor der Blutabnahme, keine coffeinhaltigen Getränke

Lösungsstrategien bei V.a. Vorliegen von Störfaktoren (2,8):

- Beurteilung unter Beachtung der Serumindices zur Erkennung von Hämolyse, Lipämie und Ikterus: automatisierte Bestimmung der Serumindices durch semiquantitative, spektrometrische Messung und die Einstufung der störenden Substanzen in Kategorien. In den Fällen, in denen ein automatisiertes Analyseverfahren nicht zur Verfügung steht, visuelle Inspektion.
- Wiederholung der Messung und Messung in Verdünnung: erneute Messung und serielle Verdünnung der Probe bei Verdacht auf Interferenz
- Messung des Analyten mit einem anderen Immunoassay oder einer anderen Methode, z.B. der Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS)
- PEG-Fällung bei V.a. Makro-Prolaktin oder Bestimmung der Makro-CK mittels elektro-phoretischer Methoden
- Bestimmung des Rheumafaktors oder heterophiler Ak bei V.a. HAMA
- Verdacht auf Biotin-Interferenz: Messung nach Pausieren hoher Biotindosen

Potentielles Restrisiko bei Parameterbestimmung:

Zusätzlich zu allen oben genannten Punkten muss stets festgehalten werden, dass auch bei Kenntnis aller bekannten Störfaktoren und Einhaltung aller präanalytischen Hinweise immer ein geringes, allgemeines Restrisiko bei der Parameterbestimmung verbleibt.

So kann nie 100%ig sichergestellt werden, dass nicht ein anderweitiger oder unbekannter Störfaktor das Ergebnis mit beeinflusst. Dies sollte immer bei einer etwaigen Fehleranalyse bedacht werden.

Literatur:

- (1) Thomas L, Labor und Diagnose, online Ausgabe 2024
- (2) Rifai N, Tietz Textbook of Laboratory Medicine, 7th Edition - February 3, 2022
- (3) Guder WG, Narayanan S, Wisser H, & Zawta B. Diagnostic Samples: From the Patient to the Laboratory. 4th updated ed. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2009, with permission by Wiley-VCH-Verlag, Weinheim, Germany.
- (4) Hebebrand J, Gradl-Dietsch G, Peters T, Correll CU, HaasV Diagnostik und Therapie der Anorexia nervosa im Kindes- und Jugendalter Dtsch Arztebl Int 2024; 121: 164-74
- (5) Parhofer KG, Laufs U. Lipiddiagnostik unter besonderer Berücksichtigung von Lipoprotein(a) Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 582-8
- (6) Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al.: Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J 2016; 37: 1944–58 CrossRef MEDLINE PubMed Central
- (7) Ghazal K, Brabant S, Prie D, Piketty ML. Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. Ann Lab Med. 2022 Jan 1;42(1):3-23
- (8) Rote Hand Brief zu biotinhaltigen Arzneimitteln: Risiko falscher Ergebnisse von Laboruntersuchungen durch Biotininterferenzen. 15. Mai 2019