

pipette

SWISS LABORATORY MEDICINE



Nieren und Labor/Reins et laboratoire

EKFC – Gleichung zur Schätzung der Nierenfunktion:
one size fits many

Aktueller Stand der Diagnostik von Harnwegsinfektionen

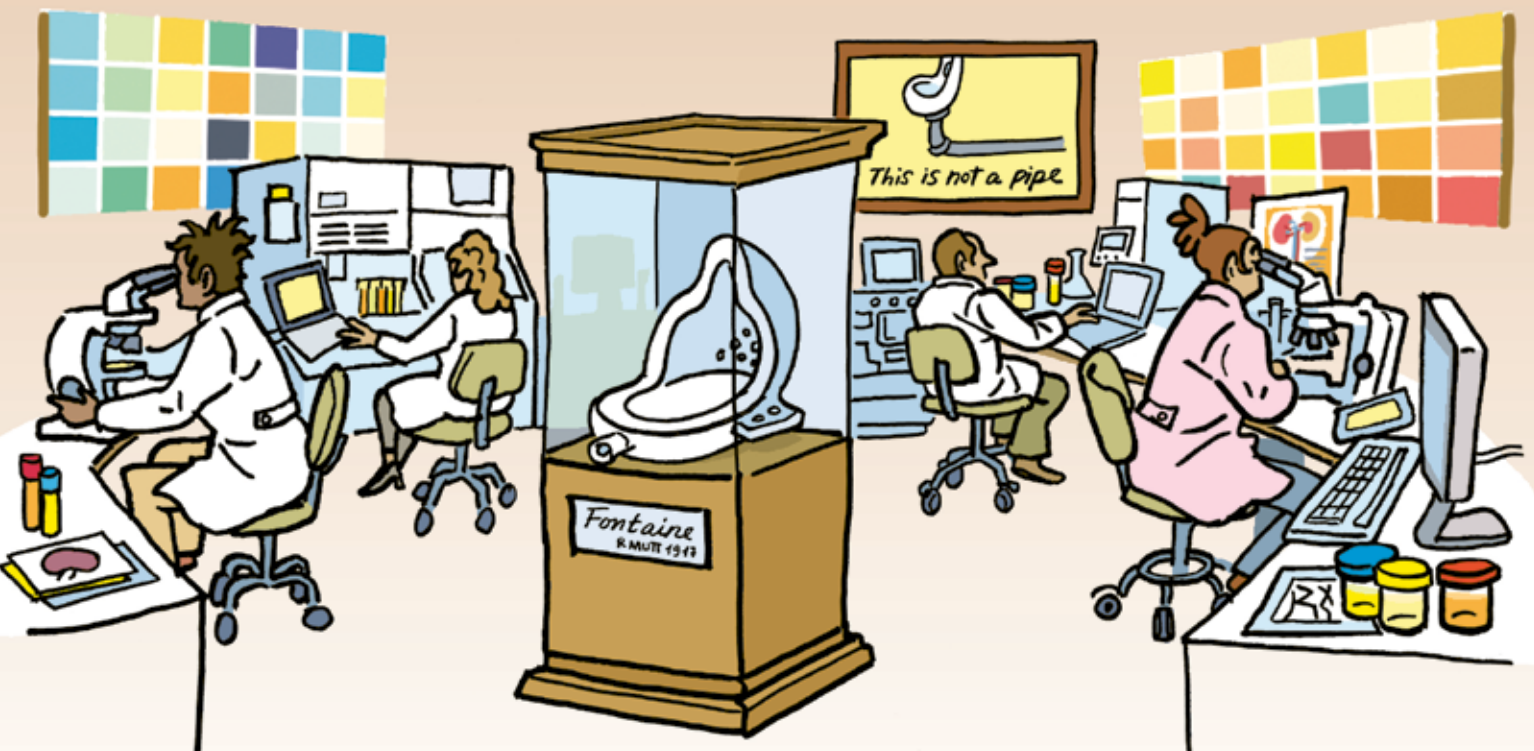
Tumormarker-Diagnostik im Urin

Nierendiagnostik – neue Aspekte durch Data Science

News

Recommendation of the Swiss Society of Microbiology for
usage of SARS-CoV-2 specific antigen tests

Annulation du Congrès Swiss MedLab



Inhalt · Sommaire

3 EDITORIAL

«Try my reines and my heart.»

4 EDUCATION

EKFC – Gleichung zur Schätzung der Nierenfunktion: one size fits many | EKFC, l'équation d'évaluation de la fonction rénale: taille unique ou presque

7 EDUCATION

Aktueller Stand der Diagnostik von Harnwegsinfektionen | Etat actuel du diagnostic des infections urinaires

9 NEWS

Strassen in Basel: Salznass oder Regenass?

10 EDUCATION

Tumormarker-Diagnostik im Urin | Diagnostic de marqueurs tumoraux urinaires

13 EDUCATION

Nierendiagnostik – neue Aspekte durch Data Science | Diagnostic rénal: nouveaux aspects en lien avec la science des données

15 NEWS

Ein herzliches Dankeschön unseren Sponsoren

16 MARKETPLACE

17 NEWS

Neue Verordnung des Bundes | Nouvelle ordonnance

18 NEWS

Recommendation of the Swiss Society of Microbiology for usage of SARS-CoV-2 specific antigen tests

21 NEWS

Neue Informationen zu COVID-19

22 NEWS

Swiss MedLab Kongress – abgesagt | Annulation du Congrès Swiss MedLab

23 NEWS

Liebe Inserierende | Chers annonceurs

AGENDA

www.sulm.ch/aktuell/agenda

- Termine zu Kongressen, Tagungen und Versammlungen
- Dates des congrès, conférences et réunions

PIPETTE ONLINE

www.sulm.ch/pipette

- Lesen Sie die «pipette» online als E-Paper, im Browser oder auf dem Tablet. Alle Artikel können im «pipette»-Archiv als PDF heruntergeladen werden.
- Lire la «pipette» en ligne comme e-paper, dans le navigateur ou sur la tablette. Tous les articles de la «pipette» peuvent être téléchargés en format PDF.

IMPRESSUM

«pipette», offizielles Publikationsorgan der SULM /
Organe officiel de l'USML

16. Jahrgang, Nr. 5/2020, erscheint 2020 6-mal, ISSN 1661-09

Herausgeber | Editeur

SULM – Schweizerische
Union für Labormedizin
c/o Prof. Dr. Andreas R. Huber
Private Universität im Fürstentum
Liechtenstein
9495 Triesen, Liechtenstein
Tel. +423 392 40 10
andreas.huber@ufl.li
www.sulm.ch

Richtlinien für Autoren | Instructions pour les auteurs

www.sulm.ch/pipette

Verlag | Editeur

Stämpfli AG
Wölflistrasse 1
Postfach
3001 Bern
Telefon: 031 300 66 66

Herstellung | Production

Stämpfli AG
Wölflistrasse 1
Postfach
3001 Bern
Telefon: 031 300 66 66

Inserate | Annonces

Stämpfli AG
Ruzica Dragicevic, Anzeigenleiterin
Wölflistrasse 1, Postfach
3001 Bern
Telefon: 031 300 63 87
E-Mail
Ruzica.Dragicevic@staempfli.com

Redaktionskomitee | Comité de rédaction

Prof. Dr. Andreas R. Huber
Dr. Roman Fried
PD Dr. Jeroen S. Goede
Prof. Dr. Gilbert Greub
Prof. Dr. Alexander Leichtle
Dr. Stephan Regenass
Marianne Schenk
Dr. Véronique Viette

Redaktion | Rédaction

Jacqueline Geser (Jg)
pipette@sulm.ch

Redaktionsadresse | Adresse de la rédaction

id-one AG
Niklaus von Flüe-Str. 35
4059 Basel
Telefon: 061 331 80 20
pipette@sulm.ch

Cover

© Frida Bünzli

Abonnemente | Abonnements

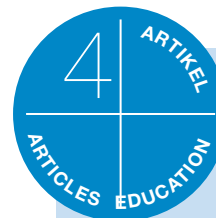
www.sulm.ch/pipette/abonnement
info@sulm.ch
Einzelpreis CHF 20.–
Jahresabo CHF 80.–

Auflage | Tirage

8000 Exemplare

Nächste Ausgabe | Prochain numéro

Nicht-maligne Hämatologie |
Hématologie non maligne
Erscheinungsdatum | Date
de parution: 24.2.2021



Continuous Medical Education (CME)

Ziel der vier bis sieben thematisch aufeinander abgestimmten Weiterbildungsartikel je «pipette» ist die Förderung und Weiterentwicklung der Labormedizin auf der Grundlage aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse. Die Redaktion arbeitet unabhängig, das Heft finanziert sich durch Inserate und nicht gebundene Fördergelder, es werden keine finanziellen Interessen verfolgt.

Firmen, die die Weiterbildung in der «pipette» unterstützen möchten, melden sich unter: pipette@sulm.ch.

Continuous Medical Education (CME)

L'objectif des quatre à sept articles de formation continue organisés par thème pour chaque «pipette» consiste à promouvoir et former la médecine de laboratoire sur la base des connaissances scientifiques actuelles. La rédaction travaille de façon indépendante, la publication est financée par les annonces et les subventions indépendantes, sans aucun intérêt financier.

Les entreprises qui souhaitent soutenir la formation continue de «pipette» sont priées de contacter: pipette@sulm.ch.

«Try my reins and my heart.»

Prüfe mich auf Herz und Nieren – so heisst es im Psalm 26. Damals bezeichnete «die Niere» nicht nur ganz konkret das Organ, sondern auch den Sitz des Verstandes und des Wesens, eine Bedeutung, die heute verloren gegangen zu sein scheint. Trotz und gerade wegen der allgegenwärtigen Corona-Pandemie widmet sich diese Ausgabe der «pipette» mit der Nieren- und Urindiagnostik diesem unterschätzten Organ: Lorenz Risch führt uns die neuesten Entwicklungen zur Funktionsdiagnostik mit einer absolut aktuellen, auch z.B. auf Kinder anwendbaren Schätzformel (European-Kidney-Function-Consortium- [EKFC]-Gleichung) vor Augen, Peter Keller beleuchtet den aktuellen Stand der Diagnostik von Harnwegsinfektionen mit einer breiten Übersicht von Schnelltests über Sediment und Zytometrie bis zur automatisierten kulturellen Beurteilung. Stefan Holdenrieder gibt uns einen Überblick über die diagnostische Bedeutung von Tumormarkern im Blut und Urin und zeigt an konkreten Beispielen die gegenwärtigen Möglichkeiten und Limitationen, und zuletzt illustrie-

ren Olga Endrich und ich die Auswirkungen der digitalen Revolution auf die künftige Nierendiagnostik.

Allen Autoren gebührt herzlichster Dank, dass sie sich in diesen bewegten Zeiten darauf eingelassen haben, unser Augenmerk auf ein so wesentliches Organ zu lenken – die Niere.

*Prof. Dr. Alexander Leichtle
Universitätsinstitut für Klinische Chemie,
Inselspital, Universitätsspital Bern*

«Try my reins and my heart.»

Purifie mes reins et mon cœur, voici ce que déclame le psaume 26. Autrefois, les reins ne désignaient pas seulement l'organe concret, mais aussi le siège de la raison et de l'essence, une signification qui ne semble pas avoir perduré jusqu'à nous. Malgré la pandémie omniprésente de coronavirus, et même à cause d'elle, cette édition de «pipette» se consacre à cet organe sous-estimé, par le biais du diagnostic urinaire et rénal: Lorenz Risch nous présente les derniers développe-

ments en matière de diagnostic fonctionnel avec une nouvelle formule d'évaluation toute récente, également utilisable chez l'enfant (équation European Kidney Function Consortium [EKFC]), Peter Keller éclaircit nos zones d'ombres concernant l'état des connaissances du diagnostic des infections urinaires avec une large présentation des tests rapides, de l'analyse du sédiment et de la cytométrie, allant jusqu'à l'évaluation automatisée des cultures. Stefan Holdenrieder nous donne un aperçu de la signification diagnostique des marqueurs tumoraux dans le sang et l'urine et nous montre quelles sont leurs possibilités et limites actuelles à l'aide d'exemples concrets et pour terminer, Olga Endrich et moi-même illustrons les effets de la révolution numérique sur l'avenir du diagnostic rénal. Tous les auteurs méritent nos profonds remerciements pour attirer notre attention, en ces temps troublés, sur un organe aussi important que le rein.

*Prof. Dr Alexander Leichtle
Institut universitaire de chimie clinique,
Inselspital, Hôpital universitaire de Berne*



Prof. Dr. Alexander Leichtle, Redaktionskomitee/Comité de rédaction «pipette»

SULM – Schweizerische Union für Labormedizin | USML – Union Suisse de Médecine de Laboratoire

Die «pipette – Swiss Laboratory Medicine» ist das offizielle Organ der SULM. Sie thematisiert regelmässig die aktuellen Entwicklungen der Labormedizin. Die «pipette» richtet sich u.a. an klinische Chemiker, Mikrobiologen, Genetiker, Hämatologen, Endokrinologen, Allergologen, Immunologen, biomedizinische Analytikerinnen, medizinische Praxisassistentinnen und Hausärzte.



La «pipette – Swiss Laboratory Medicine» est la publication officielle de l'USML. Régulièrement, les derniers développements en médecine de laboratoire y sont thématiques. La «pipette» s'adresse entre autres aux chimistes cliniques, microbiologistes, généticiens, hématologues, endocrinologues, allergologues, immunologues, analystes de biomédecine, assistants médicaux et médecins généralistes.

SULM – Schweizerische Union für Labormedizin | USML – Union Suisse de Médecine de Laboratoire

Angeschlossene Fachgesellschaften

BAG	Bundesamt für Gesundheit – Abteilung KU	SGKC/SSCC	Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie
CSCQ	Schweizerisches Zentrum für Qualitätskontrolle	SGM	Schweizerische Gesellschaft für Mikrobiologie
FAMH	Die medizinischen Laboratorien der Schweiz	SGMG	Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik
FMH	Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte	SGRM	Schweizerische Gesellschaft für Rechtsmedizin
H+	Die Spitäler der Schweiz	SSAI/SGAI	Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie
KHM	Kollegium für Hausarztmedizin	SGH/SSH	Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie
labmed	Schweizerischer Berufsverband der biomedizinischen Analytikerinnen und Analytiker	SVA	Schweizerischer Verband Medizinischer Praxis-Fachpersonen
MQ	Verein für medizinische Qualitätskontrolle	SVDI	Schweizerischer Verband der Diagnostica- und Diagnostica-Geräte-Industrie
pharmaSuisse	Schweizerischer Apothekerverband		
SGED	Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie		



Lorenz Risch¹

EKFC – Gleichung zur Schätzung der Nierenfunktion: one size fits many

Es ist gute Laborpraxis, dass auf Laborbefunden die Angabe eines im Blut bestimmten Kreatininwerts von einer Schätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) begleitet wird. In der Vergangenheit hat es für verschiedene Patientengruppen eigene Gleichungen gegeben (z.B. für Kinder, non-kaukasische Ethnizität, Senioren). Mit der European Kidney-Function-Consortium-Gleichung liegt nun ein Instrument vor, mit welchem bei Kindern, Erwachsenen und Senioren verbesserte eGFR-Schätzungen vorgenommen werden können.

Für die Einschätzung der Nierenfunktion hat die KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) im Jahr 2012 eine nach wie vor massgebende Richtlinie herausgegeben [1]. Diese bezeichnet als zentralen Marker für die Nierenfunktion Kreatinin und für Ausnahmen Cystatin C. Als Nierenfunktionsgleichung werden für Erwachsene gängigerweise die CKD-EPI und für Kinder die sogenannte Schwartz-Gleichung verwendet. Letztere wird auch CKiD-Gleichung (Chronic Kidney Disease in Children Study) genannt [2, 3]. Für Kinder und Erwachsene sind Schätzgleichungen im Einsatz, bei denen Kreatinin und/oder Cystatin C verwendet werden können [4]. Bei Kindern kommt bei der kreatininbasierten Schätzung die Messung der Körpergrösse zur Anwendung, die den medizinischen Laboratorien aber selten zur Verfügung gestellt wird. Damit kommt einer wichtigen Forderung der KDIGO-Empfehlung ein praktisches Hindernis in den Weg, sodass bei Kindern ein Kreatininwert häufig nicht von einer eGFR begleitet auf einem Laborbefund angegeben wird.

Von CKD-EPI zu FAS

Es ist nicht statthaft, die CKD-EPI-Gleichungen für Kinder einzusetzen, da diese grob unrichtige Schätzungen zur Folge haben [5]. Auch wenn im praktischen Alltag die Altersgrenze mit 18 Jahren angewendet wird, bleibt die Frage offen, wann denn in Bezug auf die Nierenfunktion genau der Übergang vom Kindes- zum Erwachsenenalter sei [6]. Zudem ist es etwas unpraktisch, mehrere Funktionsgleichungen in einem Laborinformati-

onsystem zu unterhalten. Eine für Kinder und Erwachsene gleichsam zu verwendende Schätzformel könnte damit einige praktische Probleme zu beseitigen helfen. Nachdem die Forschungsgruppe von Anders Grubb in Lund (Schweden) eine Sequenz von sowohl für Kinder als auch für Erwachsene einsetzbaren Gleichungen publiziert hatte (Lund-Malmö-Gleichungen, CAPA-Gleichung), haben sich diese vornehmlich in Skandinavien durchgesetzt [7, 8]. Die KDIGO sieht den Einsatz von alternativen Gleichungen zur Nierenfunktionsschätzung vor, sofern gezeigt werden kann, dass diese

den CKD-EPI- und Schwartz-Gleichungen mindestens ebenbürtige Schätzungen erlauben [9].

Ab 2016 wurde von einer Gruppe um den Belgier Hans Pottel ein alternatives Set von Nierenfunktionsgleichungen veröffentlicht, das gleichsam für Kinder und Erwachsene eingesetzt werden kann: die sogenannte Full-Age-Spectrum- oder FAS-Gleichung [10]. Die FAS-Gleichung stellt deshalb einen Fortschritt dar, weil damit insbesondere die einfachere Handhabung vom Übergang der Adoleszenz ins Erwachsenenalter gelungen ist. Allerdings hat

Alter	Kreatinin/Q	Gleichung
2–40 Jahre	<1	$107.3 \times (\text{SCr}/Q)^{-0.322}$
	>1	$107.3 \times (\text{SCr}/Q)^{-1.132}$
> 40 Jahre	<1	$107.3 \times (\text{SCr}/Q)^{-0.322} \times 0.990^{(\text{Age} - 40)}$
	>1	$107.3 \times (\text{SCr}/Q)^{-1.132} \times 0.990^{(\text{Age} - 40)}$

Tabelle 1: Kreatininbasierte EKFC-Gleichung zur Schätzung der Nierenfunktion [12]. Die Berechnung des Q-Faktors ist in Tabelle 2 erläutert.

Alter	Geschlecht	Gleichung zur Berechnung von Q
2–25 Jahre	Weiblich	$\ln(Q) = 3.080 + 0.177 \times \text{Alter} - 0.223 \times \ln(\text{Alter}) - 0.00596 \times \text{Alter}^2 + 0.0000686 \times \text{Alter}^3$
	Männlich	$\ln(Q) = 3.200 + 0.259 \times \text{Alter} - 0.543 \times \ln(\text{Alter}) - 0.00763 \times \text{Alter}^2 + 0.0000790 \times \text{Alter}^3$
> 25 Jahre	Weiblich	Q = 62 µmol/L
	Männlich	Q = 80 µmol/L

Tabelle 2: Q-Faktor zur Bestimmung der eGFR mittels der EKFC-Gleichung [12]. Der Q-Faktor korrespondiert mit dem medianen alters- und geschlechtsspezifischen Kreatininwert im Serum.

1 Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH MHA, labormedizinisches Zentrum Dr. Risch, Liebefeld

die FAS-Gleichung auch die Eigenschaft, dass sie die tatsächliche GFR bei niedrigen Kreatininwerten und bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung überschätzt [5, 11].

EKFC-Gleichung: attraktive Weiterentwicklung

Im November 2020 wurde nun vom European Kidney Function Consortium (EKFC) eine neue Gleichung vorgestellt, welche die kreatininbasierte FAS-Gleichung weiterentwickelt und bessere diagnostische Eigenschaften als die CKD-EPI- und die CKiD-Gleichung aufzuweisen scheint [12, 13]. Die EKFC-Gleichung beinhaltet als zentrales Element den sogenannten Q-Faktor, der den medianen geschlechts- und altersadjustierten Kreatininwert einer gesunden Population darstellt. Zusammen mit dem Alter und dem Serumkreatininwert kann damit ab einem Alter von 2 Jahren eine eGFR berechnet werden.

Die EKFC-Gleichung wurde in einer auf Teilnehmerlevel durchgeführten Metaanalyse von 13 Studien evaluiert und validiert. Sie kombiniert dabei die Stärken der CKD-EPI- und der FAS-Gleichung. Die Gleichung wurde an 11 251 Studienteilnehmenden (aus 7 Studien) entwickelt und intern validiert. Die externe Validation der Gleichung hat an 8378 Studienteilnehmenden, die an 6 Studien teilgenommen haben, stattgefunden. Damit übersteigt die Zahl der an Entwicklung und Validierung der Gleichung beteiligten Teilnehmenden diejenige der CKD-EPI-Gleichung deutlich. Die neue Gleichung ist bezüglich Richtigkeit und Präzision den CKD-EPI- und CKiD-Schätzungen überlegen: Auf 100 Kinder kommt es durchschnittlich bei knapp 7 Kindern weniger zu groben (d.h. mehr als 30%) Abweichungen der geschätzten eGFR von der tatsächlichen GFR. Bei Erwachsenen betrug die durchschnittliche Reduktion von groben Abweichungen gegenüber der tatsächlichen Nierenfunktion auf 100 rund 3 Personen. In dem Artikel begleitenden Editorial wird von den Begründern der

CKD-EPI-Formel eine externe Validierung der EKFC-Formel im CKD-EPI-Kollektiv angeboten. Zudem wird die Gleichung einerseits gewürdigt, andererseits aber keine Verbesserung gegenüber der CKD-EPI Gleichung anerkannt [14].

Verbesserte Einschätzung über fast jedes Alter

Eine Einführung dieser neuen Gleichung erlaubt gegenüber den im Moment empfohlenen Schätzggleichungen eine verbesserte Einschätzung der Nierenfunktion wahrscheinlich bei Erwachsenen, insbesondere aber auch bei Kindern, beim Übergang von der Adoleszenz ins Erwachsenenalter und bei Senioren [13]. Zudem hat die neue Gleichung den Vorteil, dass Laboratorien nun auch bei Kindern ohne Vorliegen einer Körpergrösse eine automatisierte Angabe der geschätzten eGFR vornehmen können.

Limitationen: Was ist zu beachten?

Allerdings ist auch bei dieser Einschätzung der Nierenfunktion eine differenzierte Beurteilung der Resultate geboten. So ist z.B. die Präzision der eGFR-Schätzung bei einer normalen Nierenfunktion erniedrigt. Unterschiede bei Kreatininwerten, die innerhalb des Referenzintervalls liegen, reflektieren bei normaler Nierenfunktion eher interindividuelle Unterschiede der Muskelmasse und anderer non-renaler Einflussfaktoren [12]. Im Weiteren korrigiert die EKFC-Formel – wie alle anderen kreatininbasierten Formeln auch – nur für Alter und Geschlecht als non-renale Einflussfaktoren. Andere Einflussfaktoren auf die Kreatininkonzentration im Serum wie erniedrigte Muskelmasse (Amputation, Muskelschwund, Paraplegie), vegetarische oder vegane Ernährung, Mangelernährung oder Anorexie werden von dieser Gleichung nicht erfasst [9]. In solchen Situationen ist eine alternative Schätzung der eGFR mittels Cystatin C angeraten. Eine weitere Limitation ergibt sich aus der Tatsache, dass die Gleichung für nicht kaukasi-

EKFC, l'équation d'évaluation de la fonction rénale: taille unique ou presque

Dans le cadre d'une vaste méta-analyse, le groupe de travail European Kidney Function Consortium (EKFC) a publié une nouvelle équation permettant d'estimer le débit de filtration glomérulaire. Celle-ci a été validée en situation, avec une seule et même équation permettant de calculer le débit de filtration glomérulaire estimé de l'enfant de 2 ans à la personne âgée de 90 ans. L'équation est meilleure, au moins dans les sous-populations, que les équations CKD-EPI et CKiD utilisées jusqu'à maintenant. Même si l'âge et le sexe sont pris en compte pour le calcul du débit de filtration glomérulaire estimé dans l'équation, celle-ci ne permet pas de compenser d'autres facteurs non rénaux influant sur la concentration de créatinine (p. ex. le régime alimentaire végétarien, la perte de masse musculaire). Les facteurs de correction liés au groupe ethnique sont un autre sujet, car ils sont absents de l'équation EKFC. Cependant, leur justification même dans d'autres équations d'estimation est à l'heure actuelle sujette à controverse. Avec l'équation EKFC, il existe finalement une solution attractive qui permet aux laboratoires de proposer des estimations valides de la fonction rénale, pour l'ensemble des classes d'âges, sans données anthropométriques (c'est-à-dire la taille chez l'enfant).

sche Personen ebenfalls unzutreffende Schätzungen erbringt [13]. Diese Erkenntnis koinzidiert zeitlich mit der Frage, ob in der Berechnung der eGFR nicht generell Korrekturfaktoren für Ethnizität weggelassen werden sollen [14]. Letzteres hätte die Konsequenz, dass für verschiedene klinische Entscheidungen ethnizitätsspezifische Grenzwerte für die eGFR eingesetzt werden sollten, um eine Benachteiligung auszuschliessen [14]. Dies könnte z.B. eine andere CKD-Klassifikation, andere Zulassungskriterien als Nierenspender oder andere Einschlusskriterien für klinische Studien bedeuten, aber auch andere Grenzwerte bezüglich des Einsatzes von Gadolinium oder Medikamenten wie Cisplatin, Methotrexat, Ganciclovir, Metformin, SGLT2 Inhibitoren und Biphosphonaten zur Folge haben [14].

Fazit

In der Zusammenschau liegt mit der EKFC-Gleichung nun ein Werkzeug vor, das die Einschätzung der Nierenfunktion gleichzeitig vereinfacht und wahrscheinlich verbessert. Mit den vorliegenden Daten wäre ihr Einsatz



in der Schweiz mit den KDIGO-Richtlinien gut vereinbar. Gewisse offene Fragen bezüglich non-renaler Einflussfaktoren auf das Kreatinin sowie die Frage, ob Ethnizität in die Berechnung einer Gleichung einbezogen werden soll, sind nicht auf die EKFC-Glei-

chung beschränkt, sondern betreffen gleichsam alle anderen kreatininbasierten eGFR-Gleichungen. Bis hierzu eine gängige Lehrmeinung sowie ein fachlicher Konsensus bestehen, können bei relevanten Fragestellungen und entsprechender Unsicherheit im

Einzelfall eine Bestimmung von Cystatin C und darauf basierende eGFR-Schätzungen zuverlässig weiterhelfen.

Korrespondenz
lorenz.risch@risch.ch

Referenzen

1. Stevens PE, 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 – 30.
2. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604 – 12.
3. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629 – 37.
4. Miller WG, Jones GRD. Estimated Glomerular Filtration Rate: Laboratory Implementation and Current Global Status. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:7 – 13.
5. Bjork J, Nyman U, Berg U, et al. Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatr Nephrol* 2019;34:1087 – 98.
6. Pottel H, Bjork J, Bokenkamp A, et al. Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. *Kidney Int* 2019;95:1234 – 43.
7. Grubb A, Horio M, Hansson LO, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem* 2014;60:974 – 86.
8. Nyman U, Grubb A, Larsson A, et al. The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:815 – 24.
9. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney International Supplements* 2013;3:19 – 62.
10. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:798 – 806.
11. Bjork J, Nyman U, Courbebaisse M, et al. Prospects for improved glomerular filtration rate estimation based on creatinine-results from a transnational multicentre study. *Clin Kidney J* 2020;13:674 – 83.
12. Pottel H, Bjork J, Courbebaisse M, et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2020 in press. doi: 10.7326/M20-4366.
13. Levey AS, Tighiouart H, Inker LA. Improving Glomerular Filtration Rate Estimation-Across the Age and Diversity Spectrum. *Ann Intern Med* 2020 in press. doi: 10.7326/M20-6983.
14. Levey AS, Titan SM, Powe NR, Coresh J, Inker LA. Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1203 – 12.



Harnwegsinfekte rechtzeitig erkennen zählt – in jedem Fall



- Viele Patienten leiden an chronischen Nierenerkrankungen ohne es zu wissen
- Semiquantitative Bestimmung von Albumin und Kreatinin
- Unterscheidung zwischen intakten Erythrozyten und freiem Hämoglobin
- Reflexionsphotometrie mit CMOS Kamera für jeden Workflow

Peter M. Keller¹

Aktueller Stand der Diagnostik von Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen (HWI) zählen im klinischen Alltag zu den häufigsten Infektionen. Sie gehören zu den häufigsten Gründen für einen ambulanten Besuch und für den Einsatz von Antibiotika in der erwachsenen Bevölkerung. Die zunehmende Prävalenz der antibakteriellen Resistenz unter den Uropathogenen beeinflusst die Diagnose und die Behandlung dieses klinischen Syndroms. Die Diagnostik basiert auf systemischen oder lokalisierten Symptomen in Verbindung mit einer positiven Kultur. Seit einigen Jahren kommen vermehrt durchflusszytometrische Verfahren zum Einsatz.

Einleitung

Harnwegsinfektionen (HWI) können klassifiziert werden als verschiedene klinische Syndrome abhängig von den Symptomen und Patientencharakteristika. Die häufigste Form eines HWI ist die akute, unkomplizierte Zystitis bei Frauen. Aufgrund der ansteigenden Resistenzraten bei den häufigsten Uropathogenen kommt der Diagnostik heute ein höherer Stellenwert zu als in der Vergangenheit. Evidenz hinsichtlich der optimalen diagnostischen Strategie bei unkomplizierter, akuter Zystitis bei jungen, gesunden Frauen, bei Frauen mit Diabetes und bei Männern mit Verdacht auf HWI wird adressiert.

Diagnostik

Die Diagnose einer Harnwegsinfektion basiert normalerweise auf systemischen oder lokalisierten Symptomen in Verbindung mit einer positiven Urinkultur. Patientencharakteristika können das Harnwegsinfektionssyndrom in kompliziert oder unkompliziert klassifizieren (Kasten 1).

Eine Urinkultur steht in der ambulanten Versorgung in der Regel nicht zur Verfügung, um die Diagnose oder Therapie bei der akuten Präsentation zu leiten. Eine Metaanalyse ergab, dass Frauen, die sich mit mindestens zwei Symptomen einer Harnwegsinfektion (Dysurie, Dringlichkeit [Urge] oder Häufigkeit) und fehlendem Vaginalausfluss ambulant vorstellten, mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 90% an einer akuten Zystitis litten [1]. Eine zusätzliche Urinanalyse mit einem Urinteststäbchen auf Leukozyten-Esterase würde die Wahrscheinlichkeit einer echten Infektion angesichts der

hohen Vortestwahrscheinlichkeit nicht weiter verbessern. Eine randomisierte Studie über Behandlungsstrategien ergab, dass die Entnahme einer Urinprobe entweder für den Test mit einem Teststäbchen oder für eine Kultur bei Frauen mit Symptomen einer akuten Zystitis im Vergleich zu einer sofortigen empirischen Therapie nicht mit Vorteilen bei den Symptom-Scores oder der Zeit bis zur erneuten Konsultation verbunden war [2]. Bisweilen galt ein Management ohne Entnahme einer Urinkultur bei akuter Zystitis als breit akzeptiert. Bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen (mehr als zwei innerhalb von sechs Monaten), bei Frauen mit komplizierten Infektionen oder bei Patientinnen mit Verdacht auf multiresistente Organismen basierend auf früheren mikrobiologischen Befunden sollte immer eine Urinkultur durchgeführt werden. In Anbetracht der hohen Inzidenz der akuten Zystitis und der hohen Rekur-

renzrate besteht ein hoher Bedarf für eine sichere, effektive und gestraffte Diagnostik.

Der Präanalytik kommt bei der HWI-Diagnostik ein hoher Stellenwert zu. Die ideale Urinprobe für die Beurteilung der HWI-Fragestellung ist eine Urinprobe, welche die Bakterienzahl in der Blase genau darstellt mit minimaler Kontamination durch Bakterien, welche die distale Harnröhre und die Genitalschleimhaut besiedeln. Theoretisch wäre eine sauber aufgefangene Probe der ersten Miktion des Tages ideal. Diese Probe ist wahrscheinlich am stärksten konzentriert, und die Bakterien in der Blase hatten Zeit, sich über Nacht zu vermehren. Tatsächlich gibt es keinen klinischen Beweis dafür, dass diese ideale Probe genauere Ergebnisse liefert. Die Entnahme eines Mittelstrahlurins, mit oder ohne Reinigung des Harnröhren-Meatus, zum Zeitpunkt der klinischen Beurteilung ergibt wahrscheinlich eine vernünftige Probe für die Analyse. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Reinigung des Meatus nicht mit einer geringeren Kontaminationsrate einhergeht [3]. Bei Patientinnen, bei denen ein Reinigungsschritt unpraktisch oder schwierig sein könnte, ist daher ein gesammelter Mittelstrahlurin (mit gespreizten Schamlippen) eine geeignete Probe. Grundsätzlich sollte eine nativ entnommene Urinprobe so schnell wie möglich ins Labor gesandt werden, da sich Bakterien in warmem, frisch gewonnenem Urin vermehren, was zu erhöhten Bakterienzahlen führt. Wenn ein sofortiger Transport nicht möglich ist, können Probengefässe mit pulverförmigen Stabilisatoren (Borsäure oder Mannitol) verwendet werden, wodurch eine weitestgehende Konstanz der Keimzahl bei Raumtemperatur für bis zu 48 Stunden erzielt werden kann. Eine Kühlung ei-

Definitionen

Unkomplizierte Harnwegsinfektion: der akute Beginn einer Dysurie, Häufigkeit oder Dringlichkeit bei einer gesunden, nicht zuckerkranken, erwachsenen, nicht schwangeren Frau ohne bekannte funktionelle oder anatomische Anomalien der Harnwege.

Akute komplizierte Harnwegsinfektion: Akute Harnwegsinfektion mit einem oder mehreren der folgenden Merkmale, welche darauf hindeuten, dass die Infektion über die Blase hinausgeht:

- Fieber (>37,7 °C).
- Andere Anzeichen oder Symptome einer systemischen Erkrankung (einschliesslich Schüttelfrost, signifikanter Müdigkeit oder Unwohlsein)
- Flankenschmerzen
- Becken- oder Damm-Schmerzen bei Männern, die auf eine begleitende Prostatitis hinweisen können

¹ Dr. med. Peter Keller, Universität Bern, Institut für Infektionskrankheiten



ner stabilisierten Probe ist nicht erforderlich. Manche Bakterien reagieren sehr empfindlich auf Temperatur- oder Lageveränderungen und sind daher unter nicht optimalen präanalytischen Bedingungen oft nur mehr eingeschränkt nachweisbar. Der Transport ins Labor sollte daher unter möglichst schonenden Bedingungen erfolgen.

Stellenwert von Schnelltests

Oft setzen Praxislaboratorien Urineststreifen ein, um die Leukozyten-Esterase und Nitrit als Screening-Analyte zu verwenden. Generell sollten Urineststreifen bei Patientinnen ohne HWI-Symptome nicht verwendet werden. Der Nitrit-Test hängt vom Vorhandensein von Nitrat (aus Nahrungsmetaboliten) im Urin ab, das dann von Bakterien, die ebenfalls im Urin vorhanden sind, in Nitrit umgewandelt wird; normalerweise ist kein nachweisbares Nitrit vorhanden. Wenn die Bakteriurie signifikant ist, ist der Test in etwa 80% der Fälle positiv, in denen der Urin mindestens vier Stunden in der Blase lag. Negative Nitrit-Analysen kommen vor bei bestimmten HWI-Erregern (*Enterococcus faecalis*) und erniedrigtem Urin-pH. Falsch positive Tests sind möglich bei Substanzen, die den Urin rot verfärben. Der diagnostische Stellenwert des Urineststreifens wurde sowohl im ambulanten Primärversorger-Setting als auch in der vorstationären Notfalldiag-

nostik untersucht. Eine Meta-Analyse mit 70 Publikationen schlussfolgerte, dass ein Urineststreifen als alleiniger Test dann nützlich ist, wenn beides – d.h. Leukozyten-Esterase und Nitrit – positiv ist [4].

Urinsedimentuntersuchung und Urinzytometrie

Die Urinsedimentuntersuchung per Mikroskopie oder mittels automatisierter Urinzytometrie kann gut zwischen Kolonisation und Infektion unterscheiden. Bei wirklich infizierten Patientinnen ist eine signifikante Anzahl Leukozyten ($> 10/\mu\text{L}$) vorhanden (Pyurie). Die Abwesenheit von Pyurie in der Sediment-Mikroskopie bzw. Urinzytometrie auch bei vorhandener Bakteriurie legt eine Kolonisation anstelle einer Infektion nahe. In einer stetig auf rasche Diagnostik und Kostenbewusstsein (Diagnostic Stewardship) ausgelegten Notfallmedizin kommt der Validierung von Entscheidungsalgorithmen zur Vorhersage von Urinkulturergebnissen eine hohe Bedeutung zu (Abb. 1). Eine potenzielle Einsparung der Kultur bei technisch anderweitig negativ charakterisierten Urinproben würde eine grosse Zeit- und Kostenersparnis bedeuten. Erste Studien zur Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit der Fluoreszenz-Durchflusszytometrie haben gezeigt, dass die akkurate Vorhersage eines positiven oder negativen

Urinkulturergebnisses mittels der Messparameter für Bakterienpopulationen und die Leukozytenzahl möglich ist. Die verwendeten Geräte müssen hinsichtlich der Referenzbereiche auf das am jeweiligen Ort verwendete präanalytische Material (wegen Stabilisatoren usw.) validiert werden. Nach Festlegung klinisch und mikrobiologisch validierter Grenzwerte für die Bakterien- und Leukozytenzahl (alters- und geschlechtsabhängig) können durchflusszytometrische Ergebnisse in Entscheidungsalgorithmen zur Einleitung einer antibiotischen Therapie eingesetzt werden [5, 6]. Je nach verwendeter Gerätegeneration bestehen unterschiedliche Leistungszahlen hinsichtlich der Vorhersage einer polymikrobiellen Bakteriurie. Eine gemischte Flora kann mittels Auswertung der epithelialen Zellzahl als Surrogat-Marker im Material annäherungsweise abgeschätzt werden. Neuere Geräte verfügen über durchflusszytometrische Gating-Strategien, die gar eine Vorhersage des Gram-Typs der allfällig vorhandenen Bakterien erlauben. Diese neueren Geräte halten Einzug in die Laboratorien und werden gegenwärtig in klinischen Studien untersucht. Es bestehen noch Unklarheiten bezüglich der geeigneten Platzierung der Geräte (Point-of-Care oder Labor) und in der Entschädigung solcher Untersuchungen.

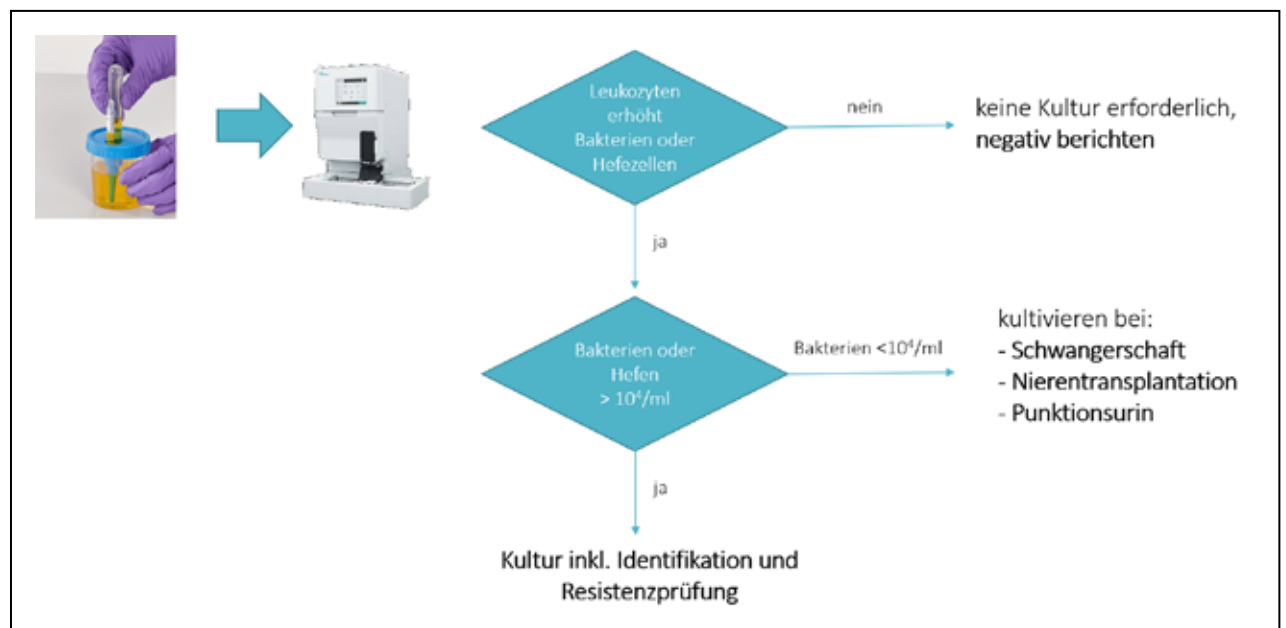


Abbildung 1: Möglicher Entscheidungsalgorithmus für die Anlage einer Kultur

Die Kultur ist weiterhin der akzeptierte Goldstandard zum Ausschluss bakterieller Harnwegsinfektionen. Die automatisierten Laborstrassen in der Mikrobiologie erlauben bereits nach fünf bis acht Stunden eine raschere Beurteilung von Kulturmedien, da die häufigsten Gramnegativen Uropathogene (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) bereits nach wenigen Stunden sichtbare Kolonien auf den Medien bilden. Ebenso ist eine automatisierte Bildauswertung in der Lage, negative Urine zur medizinischen Freigabe vorzuschlagen bzw. bei kulturpositiven Materialien die Keimzahl automatisch zu bestimmen. Chromogene Medien erlauben eine rasche Stratifizierung in die wichtigsten Keimgruppen. In gewissen Fällen ist gar auf Basis der Koloniefarbinformation und der zeitabhängigen Koloniengrösse eine präsumtive Identifikation der Bakterien ohne weitere Verfahren möglich. Bei beiden grösseren Laborstrassenanbietern (BD und COPAN) sind für Urinmaterialien mit geeigneten, validierten Nährmedien automatisierte Algorithmen implementierbar, die eine weitestgehend automatische Urinbeurteilung

ermöglichen [7]. Der Resistenzprüfung kommt je nach Resistenzraten eine wachsende Bedeutung zu. Die Laboratorien leisten in Zusammenarbeit mit den Kliniken für Infektiologie und anderen Einsendern wichtige Beiträge in der Festlegung der berichteten Antibiotika (Antibiotic-Stewardship-Programme). Die sorgfältige Auswahl der getesteten und berichteten Antibiotika ermöglicht eine optimale individuelle Therapie unter strategischer Schonung von Second-Line-Medikamenten.

Korrespondenz
peter.keller@ifik.unibe.ch

Referenzen

1. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA. 2002;287(20):2701–2710.
2. Little P, Moore MV, Turner S, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. BMJ. 2010;340:c199.
3. LaRocco MT, Franek J, Leibach EK, Weissfeld AS, Kraft CS, Sautter RL, Baselski V, Rodahl D, Peterson EJ, Cornish NE. Clin Microbiol Rev. 2016 Jan;29(1):105–47.
4. Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. BMC Urol. 2004;4:4.
5. Müller M, Seidenberg R, Schuh SK, Exadaktylos AK, Schechter K, Leichtle AB, Hautz WE. PLoS One. 2018 Feb 23;13(2):e0193255.
6. Schuh SK, Seidenberg R, Arampatzis S, Leichtle AB, Hautz WE, Exadaktylos AK, Schechter CB, Müller M. Disease Markers. 2019, Article ID 5853486, 10 pages. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/5853486>
7. Quiblier C, Jetter M, Rominski M, Mouttet F, Böttger EC, Keller PM, Hombach M. Journal of Clinical Microbiology. 2016, 54(3):585–592. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.02577-15>

Etat actuel du diagnostic des infections urinaires

Les infections urinaires (IU) peuvent être classées en différents syndromes cliniques selon les symptômes et les caractéristiques du patient. La forme la plus courante d'infection urinaire est la cystite aiguë non compliquée chez la femme. En raison du taux de résistance croissant des uropathogènes les plus courants, le diagnostic est plus important que par le passé. Les preuves concernant la stratégie diagnostique optimale pour les cystites aiguës non compliquées chez les femmes jeunes et en bonne santé, chez les femmes diabétiques et chez les hommes chez qui on soupçonne une infection urinaire sont examinées.

NEWS

Strassen in Basel: Salznass oder Regenass?

10 Jahre im Dienste der «pipette» – ein herzliches Dankeschön an Stephan Regenass.

Dr. med. Stephan Regenass war von 2010 bis 2020 als Delegierter der SSAI im Redaktionsteam des Journals of Swiss Laboratory Medicine «pipette» tätig. Er brachte eine breite klinische und laborische Erfahrung in Immunologie und Genetik mit, die er auf seinen interessanten Stationen, u.a. im Institut für Labormedizin des Kantonsspitals Aarau, aber auch in Seattle, USZ, USB, Privatlabore, erfahren und erarbeiten konnte. Er hat ein eindrückliches

wissenschaftliches Oeuvre (H-Index 25). Wir danken ihm für die sehr gelungenen «Immunologie-Hefte», die er für die «pipette» zusammenstellte. Die Zusammenarbeit mit ihm war immer sehr angenehm, freundlich und positiv. Es ist heute nicht mehr selbstverständlich, dass Fachpersonen gratis, im Milizsystem ihr Wissen und ihre Zeit zu Verfügung stellen oder leisten. Lieber Stephan, da Du nun quasi aus der Laborwelt weitergezogen bist,

muss ich Dich leider aus unserem Gremium verabschieden, aber wünsche Dir bei Deiner spannenden neuen Tätigkeit viel Erfüllung und Erfolg. Im Namen des Redaktionsteams vielen Dank!

Andreas Huber
Chefredaktor

**Das Redaktionsteam wünscht Ihnen ein glückliches,
gesundes und erfolgreiches 2021!**



Stefan Holdenrieder¹

Tumormarker-Diagnostik im Urin

Urin bietet sich als ideales Untersuchungsmaterial zur Erkennung und zum Monitoring von Karzinomen des Urogenital-Trakts an. Insbesondere serielle Bestimmungen sind gut durchführbar, denn Urin kann leicht nicht-invasiv gewonnen werden. Da die Grösse einiger tumorassoziierter Biomarker unterhalb der Nierenschwelle liegt, ist sogar die Diagnostik weiterer Tumore denkbar. Allerdings haben sich bis heute nur wenige urinbasierte Biomarker für die Routine-Tumordiagnostik etablieren können.

Tumorerkrankungen in der Schweiz

Wie in anderen westlichen Ländern sind auch in der Schweiz Tumorerkrankungen eine der drängendsten medizinischen Herausforderungen. In der letzten Erhebung des Bundesamtes für Statistik der Schweizerischen Eidgenossenschaft wurden 24 154 Krebsneuerkrankungen bei Männern und 20 051 Neuerkrankungen bei Frauen für das Jahr 2017 berichtet. Insgesamt erkrankten mehr als einer von fünf Menschen vor dem 70. Lebensjahr an Krebs. Zudem ist Krebs die häufigste Ursache für vorzeitige Sterblichkeit vor dem 85. Lebensjahr: Im Jahr 2017 waren in der Schweiz 9 523 krebsbedingte Todesfälle bei Männern und 7 772 bei Frauen zu verzeichnen. Die häufigsten Krebslokalisationen waren bei Männern die Prostata, gefolgt von Lunge und Dickdarm, bei Frauen die Brustdrüse, gefolgt von Dickdarm und Lunge. Urologische Karzinome der Harnblase und der Nieren waren mit 1 268 bzw. 1 000 Fällen deutlich weniger häufig [1].

Bei allen Tumorarten hängt die Prognose wesentlich von einer Diagnose im frühen Stadium ab, solange der Tumor noch operabel ist und keine Fernmetastasen vorhanden sind. Deshalb sind die diagnostischen Bestrebungen auf eine frühzeitige Tumorerkennung und im weiteren Verlauf auf ein möglichst individualisiertes Monitoring gerichtet, um die Therapien im Krankheitsverlauf anpassen zu können.

Breites Spektrum an heute verfügbaren Tumormarkern

In der medizinischen Labordiagnostik stehen heute eine Vielzahl an Tumormarkern zur Verfügung. Dies sind meist Glykoproteine und -lipide, die von der Oberfläche tumoröser Zellen

abgeschilfert werden, oder intrazelluläre Bestandteile, die aktiv sezerniert oder passiv freigesetzt werden. Vor fast 60 Jahren wurden erstmals die tumorassozierten Oberflächenmoleküle Carcino-embryonales Antigen (CEA) und Alpha-Fetoprotein (AFP) beschrieben, die physiologisch eine zentrale Rolle während des Wachstums in der Embryonal- und Fetalzeit spielen. Später kamen die Hybridommarker CA 15-3, CA 19-9, CA 125 und CA 72-4 als diagnostische Antigene hinzu. Intrazelluläre Tumormarker sind physiologisch u.a. als Enzyme (z.B. neuronenspezifische Enolase und prostataspezifisches Antigen), Hormone oder deren Vorstufen (z.B. Calcitonin, Progastrin-releasing Peptide) oder als Teile des zellulären Zytoskeletts (Zytokeratin-Fragmente) von Bedeutung [2, 3].

Zu den neuen, noch in klinischen Validierungen befindlichen Biomarker-Klassen zählen genetische (Mutationen) und epigenetische Veränderungen (DNA-Methylierungen und Histon-Modifikationen) auf im Blut zirkulierenden Nukleinsäuren, Veränderungen der Transkripte (mRNA) und regulatorischer Faktoren (z.B. microRNA), veränderte Peptide und Proteine, deren Metabolite sowie die Tumorzellen selbst. Allerdings können all diese Veränderungen in geringem Umfang auch bei nichttumor erkrankten Personen vorgefunden werden. In diesem Sinne sind die meisten derzeit verfügbaren Tumormarker tatsächlich nicht tumorspezifisch. Jedoch ist die Quantität oder Anhäufung solcher Veränderungen in vielen Fällen hinweisend auf ein malignes Geschehen [3].

Diagnostische Bedeutung von Tumormarkern im Blut und Urin

Im Blut wird die Konzentration der Tumormarker von zahlreichen Faktoren beeinflusst: Neben dem zellulären Expressions- und Sekretionsgrad spielen die Durchblutung des Tumors, die Me-

tabolisierung der Tumormarker im Organismus und Blutkreislauf sowie deren renale oder hepatische Exkretion eine wesentliche Rolle. Vor diesem Hintergrund sind die häufig nur geringen Tumormarker-Konzentrationen bei frühen, lokal begrenzten Tumoren und die stark erhöhten Werte bei ausgedehntem Tumorbefall, aber auch bei physiologischen Einschränkungen des Markerkatabolismus (insbesondere bei renalen, hepatischen und autoimmunen Erkrankungen) nachvollziehbar [3, 4].

Umso wichtiger scheint es, leicht zu gewinnende, tumornahe Untersuchungsmaterialien zur Diagnostik heranzuziehen, wie z.B. Urin für den Nachweis von Karzinomen des Urogenitaltrakts. Dies ist v.a. für Nieren- und Blasenkarzinome naheliegend, für die es im Blut keine aussagekräftigen Marker für die Routinediagnostik gibt. Zusätzlich können auch Tumormarker für nicht urologische Karzinome im Urin nachgewiesen werden, sofern ihre Grösse unterhalb der Nierenschwelle liegt.

Zu diesen Fragestellungen gibt es zahlreiche Studien mit diversen Markern, z.B. Zytokeratinen, weiteren Proteinen, Peptiden und ctDNA, doch in der Routinediagnostik haben sich nur wenige urinbasierte Biomarker etablieren können. Dies mag an der Schwierigkeit zur zuverlässigen Quantifizierung, Verdünnungseffekten im Urin, der Notwendigkeit zur Normalisierung, der Abhängigkeit von der Nierenfunktion und störenden Interferenzen bei Hämaturie und urogenitalen Infekten liegen. Dennoch sind einige Urin-Tumormarker von Bedeutung, die im Folgenden vorgestellt werden sollen.

Bence-Jones-Paraprotein im Urin

Der erste Nachweis eines Tumormarkers im Urin gelang Mitte des 19. Jahrhunderts: Bei der sogenannten Kochprobe durch Erhitzen des Urins trübte sich bei Patienten mit einem Leichtket-

¹ Prof. Dr. med. Stefan Holdenrieder, Institut für Laboratoriumsmedizin – Munich Biomarker Research Center – Deutsches Herzzentrum München, Klinik an der Technischen Universität München

ten-Myelom bei etwa 60 °C der Urin ein, was bei weiterem Erhitzen wieder verschwand. Dies beruht auf der Eigenschaft der Bence-Jones-Paraproteine, in Abhängigkeit vom pH-Wert und der Salzkonzentration des Urins beim Erwärmen auf etwa 60 °C auszufallen und bei weiterem Erhitzen auf etwa 100 °C wieder in Lösung zu gehen. Anstelle der heute obsoleten Kochprobe erfolgt die qualitative Bestimmung einer Bence-Jones-Paraproteinurie nun mittels Elektrophorese sowie einer selektiven Immunfixations-Untersuchung für die Kappa- und Lambda-Leichtketten im Urin [5].

Die quantitative Charakterisierung erfolgt über die nephelometrische Bestimmung der Leichtkettenkonzentration im Serum oder Urin und der Quotientenbildung der Anteile beider Leichtketten-typen. Die quantitative Bestimmung der Leichtketten im Serum bietet dabei den Vorteil, dass sie unabhängig von einer Nierenschädigung und von Matrixeffekten im Urin ist. Neben dem Leichtketten-Myelom finden sich erhöhte Leichtketten-Werte im Serum sowie ein verschobener K/L-Quotient beim nicht sekretorischen Myelom, bei einer primären Amyloidose sowie einer Light Chain Deposition Disease [5].

Prostate Cancer Antigen 3 mRNA

Für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms steht mit dem prostataspezifischen Antigen (PSA) ein organspezifischer Tumormarker im Blutserum zur Verfügung, der jedoch nicht tumorspezifisch ist und auch bei gutartigen Prostataerkrankungen wie einer benignen Prostatahyperplasie oder einer Prostatitis erhöht sein kann. Zur besseren Einordnung im Graubereich um die Entscheidungsgrenze von 2 bis 10 ng/ml können der Anteil des freien PSA im Serum oder die PCA3-mRNA im Urin als zusätzliche Marker die Einordnung in maligne oder benigne Läsionen unterstützen [6].

PCA3 ist ein nicht kodierendes prostataspezifisches Gen, das in mehr als 95 % der Prostatatumoren im Vergleich zu Nichttumorgewebe der Prostata überexprimiert ist. Das PCA3-Gen befindet sich auf dem Chromosom 9q21-22 und besteht aus vier Exons. Nach einer Prostatamassage kann die PCA3-mRNA im Urin nachgewiesen und

nach Normalisation mit der nicht tumorspezifischen PSA-mRNA in einem PCA3-Score quantifiziert werden.

PCA3 ist in der Frühdiagnose dem PSA und dem freien PSA überlegen und wird in Nomogrammen eingesetzt, um bei einem positiven PSA-Ergebnis die Zahl der unnötigen Biopsien zu reduzieren oder bei einem negativen PSA-Befund eine Entscheidung zur Rebiopsie zu unterstützen. Durch Berücksichtigung von PCA3 in Risikobewertungsmodellen kann die Prädiktion eines Prostatakarzinoms und v.a. von hochgradigen Tumoren verbessert werden [6, 7].

Urinary Bladder Cancer Antigen

Zum Nachweis eines Harnblasenkarzinoms kommen mehrere Marker ganz unterschiedlicher Herkunft in Frage: Der Assay für das Urinary-Bladder-Cancer-Antigen (UBC) detektiert die Zytokeratinfragmente 8 und 18 im Urin.

Physiologisch kommen die sauren Typ-I-Keratine (Zytokeratine 9–20) und die basischen Typ-II-Keratine (Zytokeratine 1–8) ubiquitär im menschlichen Körper vor, insbesondere in epithelialen Geweben. Da der UBC-Antigen-Assay die Zytokeratinfragmente 8 und 18 im Urin misst, ist eine erhöhte Organspezifität für den Urogenitaltrakt zu erwarten. Allerdings erfolgt die Metabolisierung der kleinen Zytokeratinfragmente überwiegend renal, sodass die Spezifität relativ gering ist. Deshalb liegt die klinische Bedeutung der UBC-Antigen-Bestimmung möglicherweise eher im Therapiemonitoring und der Rezidiventdeckung eines Blasenkarzinoms. Zur verlässlichen Beurteilung der Werte ist dabei eine Korrektur bzgl. der Kreatininausscheidung im Urin vorzunehmen. Weitere Zytokeratin-Tests, z.B. zur Bestimmung von Zytokeratin-19-Fragmenten (CYFRA 21–1) im Urin, erreichen vergleichbare oder bessere Ergebnisse als der UBC-Antigen-Assay [8–10].

Bladder Tumor Antigen

Der Bladder-Tumor-Antigen-Assay (BTA) detektiert den Komplementfaktor H (CFH) oder ein dazu ähnliches Protein (Complement factor H related protein [CFHrP]). CFH ist ein 155 kDa schweres Protein und ist mit mindestens vier weiteren Faktor-H-verwand-

ten Proteinen in einem Gencluster auf dem Chromosom 1 codiert. In gesunden Zellen spielt der CFH eine zentrale Rolle in der Regulation der alternativen Komplementaktivierung und schützt so gesunde Zellen vor komplementvermittelten Schädigungen. Ausserdem wird CFH in Blasenkarzinomzellen synthetisiert, vermutlich um Tumorzellen der Immunabwehr zu entziehen.

Aufgrund der Expression des Komplementfaktors H und der ihm verwandten Proteine beim Blasenkarzinom ist die Anwendung des BTA-Assays im Urin als sensitiver Test für oberflächliche und invasive Karzinome vom Hersteller vorgesehen. Allerdings können benigne urologische Erkrankungen, insbesondere entzündliche Erkrankungen und solche, die mit einer Hämaturie einhergehen, ebenfalls hohe Werte verursachen, was die Spezifität deutlich beeinträchtigt. Da dies jedoch die differenzialdiagnostisch relevanten Patientengruppen betrifft, ist der diagnostische Einsatz des Tests erheblich limitiert. Möglicherweise ist er für Verlaufuntersuchungen, etwa zur Therapiekontrolle und Nachsorge beim Blasenkarzinom, geeignet [11, 12].

Nucleus Matrix Antigen

Das nukleäre Matrix-Antigen oder nukleäres Matrixprotein 22 (NMP 22) ist wie andere nukleäre Matrixproteine Teil der nukleären Matrix, die das strukturelle Baugerüst des Zellkerns darstellt. Die nukleäre Matrix ist ein dreidimensionales Netz aus RNA, Proteinen, residualen Nukleoli sowie peripheren Laminen.

Verschiedene nukleäre Matrixproteine sind gewebe- bzw. organspezifisch. So ist das nukleäre Mitose-Apparat-Protein (NuMA) in urothelialen Karzinomzellen etwa 25-mal konzentrierter als in normalen Zellen. Deshalb bietet sich die Bestimmung von NuMA im Urin als sensitiver Marker für das Blasenkarzinom an. Auch für das Nierenzell-, Prostata-, Mamma-, Cervix-, Kolon- und HNO-Karzinom wurden spezifische NMP beschrieben. Nukleäre Matrixproteine dienen als Ansatzpunkt für enzymatische Abläufe. Sie sind bei der Genexpression, der DNA-Replikation und -Transkription sowie bei der RNA-Prozessierung beteiligt. Das NuMA-Protein ist bei der Verteilung des genetischen



Diagnostic de marqueurs tumoraux urinaires

L'urine constitue une substance de test idéale, facile à obtenir, pour le dépistage et la surveillance des cancers de l'appareil urogénital. Etant donné que la taille de certains biomarqueurs associés aux tumeurs est inférieure au seuil d'élimination rénal, on peut même envisager de diagnostiquer d'autres tumeurs. Toutefois, seuls quelques biomarqueurs urinaires ont pu être établis à ce jour dans le protocole diagnostique standard des cancers. Quelques nouveaux marqueurs potentiels sont présentés ici, parmi lesquels l'ARNm du PCA3 (Prostate Cancer Antigen), marqueur complémentaire du cancer de la prostate, ou encore l'antigène UBC (Urinary Bladder Cancer), l'antigène BTA (Bladder Tumor Antigen) et la protéine de matrice nucléaire NMP 22 dans le cancer de la vessie. Le dépistage du BTA et du NMP 22 est autorisé par la FDA américaine (Food and Drug Administration) pour le diagnostic du cancer de la vessie. Cependant, leur sensibilité et leur spécificité vis-à-vis des tumeurs sont trop basses, en particulier dans les stades précoces, pour que ces marqueurs puissent servir à établir un diagnostic précoce en dehors de groupes à haut risque.

schen Materials während der Mitose involviert.

Für einige NMP werden hohe Sensitivitäten für die Detektion von Tumoren beschrieben, so auch für das NMP 22 im Urin für die Diagnostik des Blasenkarzinoms. Allerdings können benigne urologische Erkrankungen und entzündliche Erkrankungen urologischer wie nicht urologischer Genese ebenfalls zu z.T. sehr hohen Werten führen, was die Spezifität des Tests beeinträchtigt. Trotz der limitierten Tumorspezifität ist der NMP-22-Test in einigen Ländern zum Screening für Blasen-tumore zugelassen und wird im Rahmen der kostenpflichtigen individuellen Gesundheitsleistungen auch als Lateral-Flow-Schnelltest angeboten. Bei einer derartigen Anwendung ist jedoch mit einer hohen Rate an falsch-positiven und falsch-negativen Befunden zu rechnen [10–13].

FDA-zugelassene Tumormarker für Blasenkarzinome im Urin

Neben den genannten BTA- und NMP-22-Assays, die jeweils als qualitativer Point-of-Care-Schnelltest und als quantitativer ELISA erhältlich sind, sind auch ein Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs-Assay (FISH) (UroVysion) und ein Fluoreszenz-Immun-Histochemie-Assay (ImmunoCyt) von der U.S. Food and Drug Administration (FDA)

für die Diagnostik beim Blasenkarzinom zugelassen. In einem systematischen Review und einer Metaanalyse fassten Chou et al. [14] die Ergebnisse von 57 Studien zusammen und verglichen sie mit Zystoskopie und Histopathologie als Referenz. Hierbei wiesen die Biomarker-Tests Sensitivitäten zwischen 57% und 82% bei Spezifitäten von 74% bis 88% auf. Für BTA im qualitativen und quantitativen Test wurden Sensitivitäten von 64% und 65% sowie Spezifitäten von 77% und 74% gefunden. Für NMP-22 im qualitativen und quantitativen Test waren die Sensitivitäten bei 58% und 69% bei Spezifitäten von 88% und 77%. FISH erreichte eine Sensitivität von 63% bei einer Spezifität von 87% und ImmunoCyt eine Sensitivität von 78% bei einer Spezifität von 78%. Im direkten Vergleich wurden ähnliche Ergebnisse durch den quantitativen NMP-22 und den qualitativen BTA-Assay erzielt. In Kombination der Urin-Biomarker mit der Zytologie wurden etwas höhere Sensitivitäten erzielt als durch die einzelnen Marker allein (81% vs. 69%). Die Sensitivitäten variierten jedoch stark hinsichtlich des Tumorstadiums und -gradings. Insbesondere für die frühen Karzinome war die Performance der Tests mit einer hohen Rate an falsch-negativen Ergebnissen schlechter [14].

Screening-Tests in der Praxis

Die Konsequenz eines unbedachten Einsatzes der Biomarker-Tests in der Screening-Situation bei Personen mit einem niedrigen Tumorrisiko kann an einem konkreten Fall in unserem Labor nachvollzogen werden: Eine 40-jährige Akademikerin, Mutter zweier kleiner Kinder, liess anlässlich eines Besuchs bei ihrem Gynäkologen den qualitativen NMP-22-Schnelltest zur Krebsvorsorge durchführen. Das Testresultat war schwach positiv. In einer separaten Probe wurde das Ergebnis durch den quantitativen NMP-22-Immunoassay im Labor bestätigt. Verständlicherweise führte das bei der Patientin zu grosser Besorgnis, worauf ein langes Gespräch stattfand, um ihr die Relevanz der Ergebnisse zu erklären.

Bei ihrer nicht vorhandenen Risikokonstellation (keine Familienanamnese, keine Raucherin, keine berufli-

che Exposition, junges Alter usw.) war die Inzidenzrate eines Blasenkarzinoms bei 6 von 100 000 Personen, d.h. 99 994 Personen in dieser Risikoklasse sind frei von einem Blasenkarzinom. Bei einer NMP-22-Sensitivität von ca. 65% würden nun 4 der 6 Tumorpatienten richtigerweise entdeckt. Bei einer Spezifität von ca. 80% würden jedoch 20% der 99 994 gesunden Personen, also 19 999 Personen, fälschlicherweise positiv getestet. Insgesamt ergäbe sich ein positiv prädiktiver Wert von nur 0,02% (4 aus 20 003 Personen). Mit anderen Worten ist das Ergebnis mit 99,98%-iger Wahrscheinlichkeit ein falsch positives Ergebnis – insbesondere aufgrund der niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit. Diese Aufklärung findet in der Regel jedoch nicht vor dem Angebot des Schnelltests statt und kann im Nachhinein die Besorgnis natürlich nicht zerstreuen. Die Folge im konkreten Fall waren mehrere zytologische und auch eine zystoskopische Untersuchung, die keine tumorspezifischen Befunde ergaben. Deshalb ist der Einsatz von Tumormarker-Tests in der Screening-Situation nur gezielt, nach entsprechender Aufklärung und in Hochrisiko-Gruppen angebracht.

Ausblick für die Tumordiagnostik im Urin

Mit zunehmendem Einzug der OMICS-Technologien ins Labor eröffnen sich für die Zukunft auch für die Tumordiagnostik im Urin neue und vielversprechende Ansätze. So wurde vor Kurzem eine umfassende Charakterisierung zellfreier DNA im Plasma und Urin von Patienten mit Nierenzellkarzinomen beschrieben [15]. Auch Studien des Urin-Metaboloms zeigen grosses Potential für die Identifizierung neuer Marker, ein besseres Verständnis der Tumorpathophysiologie sowie eine zukünftige Diagnostik [16]. Dafür müssen die neuen diagnostischen Ansätze jedoch noch sorgfältig evaluiert werden.

Korrespondenz
holdenrieder@dhm.mhn.de

Referenzen

Online unter www.sulm.ch/d/pipette ->
Aktuelle Ausgabe (Nr. 6-2020)

Olga Endrich¹, Alexander Leichtle²

Nierendiagnostik – neue Aspekte durch Data Science

«Nil novi sub sole» – so könnte man meinen. Nur wenige neue Marker haben in den letzten Jahren den Weg in die Nierendiagnostik gefunden, und das Creatinin bleibt einer der am häufigsten angeforderten Analyten. Doch die Disruption kommt: digital und in Ergänzung zu bestehender Diagnostik. Klinische Daten bringen in Verbindung mit altbekannter und neuer Analytik prädiktiven Mehrwert und ermöglichen schnellere und präzisere Diagnosen.

Obwohl Nierenerkrankungen nicht nur überaus häufig auftreten, in den USA unter den Top 10 der Todesursachen rangieren, enorme Kosten für das Gesundheitssystem verursachen und für die Patienten oft sehr belastend sind, erhalten sie selten die verdiente Priorität [1].

Eine Hauptursache ist sicher darin zu sehen, dass Nierenerkrankungen in der Regel über lange Zeit nur wenige, nicht als bedrohlich empfundene (z.B. im Gegensatz zu kardiologischen Problemen) und oftmals unspezifische Symptome liefern und sich – wenn sie einmal symptomatisch geworden sind – in einem späten, kaum mehr besserungsfähigen Stadium befinden. Hier sei z.B. der sogenannte Creatinin-blinde Bereich genannt. Zwar ist die «Niere» oft in Laborprofilen zu finden, häufig beschränken sich die Anfordernden allerdings auf «Crea und Harnstoff», um zumindest auf dem Papier (sofern Befunde noch ausgedruckt werden) zu zeigen, dass sie an die Niere als wichtiges Organsystem gedacht haben. Für die Funktionsdiagnostik haben insbesondere verbesserte Schätzformeln (z.B. die eGFR nach CKD-EPI) [2] neben dem Einbezug verbesserter Marker wie z.B. Cystatin C [3] eine erhebliche Verbesserung gebracht [4] und eindrücklich gezeigt, dass laborchemische Marker allein modernen Ansprüchen nicht mehr genügen. Zusätzliche Patientendaten sind notwendig, um die diskreten Laborveränderungen in ein Ergebnis zu überführen, das mit Recht als «meaningful» bzw. «actionable» gelten kann.

Dies eröffnet das Feld für eine ganz neue, disruptive Art der Diagnostik, die sich nicht auf einen einzelnen Wert

oder ein einzelnes Messverfahren stützt, sondern synkretistisch verschiedene diagnostische Aspekte nutzt: Data Science.

Im Folgenden sind einige aktuelle Beispiele aufgeführt, die zeigen, wie sich die Nierendiagnostik in Zukunft wandeln kann – weg von einer reaktiven hin zu einer präventiven Labormedizin.

Acute Kidney Injury (AKI)

Trotz einiger neuer Marker, z.B. NGAL, L-FABP, TIMP-2 und IGFBP7, bleibt die frühzeitige Diagnosestellung des akuten Nierenversagens eine Herausforderung [5] – dabei zeigt eine Untersuchung von Tomašev et al. [6] mit über 700 000 Teilnehmenden, dass sich anhand von EPD-Daten (EPD-elektronisches Patientendossier) das Auftreten eines AKI 48 Stunden vor dem Ereignis voraussagen lässt – selbstverständlich noch mit einer Vielzahl an Einschränkungen: So sind z.B. Hunderte Variablen nötig, die in ihren Ausprägungen vermutlich so nur in wenigen Häusern erfasst werden. Die Rate aus «true positives» zu «false positives» liegt noch bei 1:2, und die Ergebnisse sind vermutlich nicht 1:1 auf europäische Gesundheitssysteme übertragbar. Dennoch: Was bisher durch Creatinin-Anstieg und Olig-/Anurie definiert war, lässt sich trotz aller Vorbehalte [7] mit einer (zugegebenermassen grossen) Anzahl an elektronisch erfassbaren Variablen halbwegs verlässlich vorhersagen, und in Kombination mit existierenden Markern besteht noch ein enormes Potenzial, die Treffsicherheit weiter zu verbessern.

In einem etwas breiter gefassten Ansatz verfolgen Lauritsen et al. [8] die Vorhersage von akuten klinischen Verschlechterungen in einem Datensatz, der mehr als 66 000 Teilnehmende umfasst. Den Autoren ging es dabei insbesondere um die Erklärbarkeit der Vor-

hersagen, damit die Modelle nicht Blackboxes sind und vom blossen Vertrauen der Anwender abhängen. Auch in dieser Studie konnte AKI vorhergesagt werden, und die Laboranalyse, die am meisten zur Prädiktion beitrug, war – man ist nicht überrascht – das Plasma-Creatinin. Selbstverständlich gibt es auch für diese Studie Einschränkungen, z.B. dass die Daten aus einer doch eher kleinen Region stammen und auch die Tatsache, dass heute als weitgehend obsolet zu betrachtende «Analysen» (z.B. BSG) mit in die Betrachtung eingingen. Jedoch: Die Prädiktionen beruhen hier nur noch auf 27 Laboranalysen und 6 Vitalparametern – damit sind die Resultate einer klinischen Implementation schon viel näher als die 2019 ein Jahr zuvor von Tomašev [6] publizierten Modelle. Noch einfacher zu verwenden ist das Entscheidungsbaumschema von Low et al. [9], das als Triage-Tool einen Entscheidungsbaum vorschlägt, der als Ergebnis die Wahrscheinlichkeit ausgibt, mit der ein Patient eine Nierenersatztherapie benötigt – und auch hier treffen wir wieder die alten Bekannten: Δ -Creatinin, Basis-eGFR und Alter, neben u.a. ischämischer Herzerkrankung und zeitlichem Verlauf.

Chronic Kidney Disease (CKD)

Nicht nur das Erkennen von AKI, sondern auch die Diagnostik chronischer Nierenerkrankungen profitieren von der digitalen Transformation. Während die Stadieneinteilung nach CKD-EPI mittels eGFR und Albuminurie schon lange etabliert ist, zeigt z.B. die Studie von Song et al. [10] anhand von mehr als 14 000 Diabetespatienten, dass mithilfe von umfangreichen Daten aus den EPD das Risiko angegeben werden kann, innerhalb eines Jahres eine CKD zu entwickeln. Die AUROC-Werte sind noch nicht phänomenal

¹ Medizincontrolling, Inselspital, Universitätsspital Bern

² Universitätsinstitut für Klinische Chemie, Inselspital, Universitätsspital Bern



(maximal 0,83 im Zeitverlauf), der Bedarf an Variablen ist noch sehr hoch, und die Studie ist nicht extern validiert, sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten sind. In einer Metabolom-Studie konnten Huang et al. [11] bei 2142 Patienten der KORA-Studie zeigen, dass ein Set aus Prädiktorvariablen, das aus 125 Metaboliten und 14 klinischen Variablen extrahiert wurde (zwei Metabolite [SM C18:1, PC aa C38:0], sowie fünf klinische Variablen [Alter, Gesamtcholesterin, Nüchtern-glucose, eGFR, Urin-Albumin-Creatinin-Ratio]), die beste Vorhersagekraft für eine frühzeitige Unterscheidung von hyperglykämischen Personen mit hohem Risiko für den Progress einer CKD hat (AUCs mit SVMs, Random Forest und Adaptive Boosting jeweils > 0,813). Auch hier sind die Ergebnisse nicht extern verifiziert, dennoch zeigt die Studie das Potenzial einer Kombination von klinischen Variablen, Laborwerten und modernen «-omics»-Technologien.

Neue Nierenmarker

In die gleiche Richtung weist eine Studie von Guo et al. [12], in der Metabolite aus 703 Serumproben von Patienten und Patientinnen aus den fünf CKD-Stadien und alterspassende Kontrollen mit Ultra-Performanceflüssigchromatographie mit hochauflösender Massenspektrometrie (UPLC-HDMS) untersucht wurden. Die Autoren und Autorinnen konnten fünf Metabolite identifizieren (5-Methoxytryptophan, Canavaninosuccinat, Acetylcarnitin, Tiglylcarnitin und Taurin), deren Modellierung in Bezug auf die unterschiedlichen CKD-Stadien einen R²-Wert von 94,1% liefert. Wirklich klinisch nutzbar werden solche neuen Marker jedoch erst, wenn sie sich kostengünstig und robust auch mit routinetauglicher Instrumentation messen lassen – da ist das Creatinin trotz seiner massiven Limitationen immer noch die Messlatte, die es zu überspringen gilt.

Verbesserung der Schätzung der eGFR

Aber auch herkömmliche Kennzahlen wie die eGFR lassen sich mit Data Science verbessern bzw. auf spezifische Populationen adaptieren. Li et al. [13]

konnten in einer Studie mit 1952 Teilnehmenden zeigen, dass mithilfe von Artificial Neural Networks (ANN) und weiteren Variablen ein akkurateres eGFR-Modell für eine in diesem Fall chinesische Population entwickelt werden kann. Dabei wurde das bestehende Modell mit den Variablen Alter, Geschlecht, Creatinin und Cystatin C um weitere ergänzt: Body Mass Index (BMI), Harnstoff, Albumin, Harnsäure und Hämoglobin. Diese Studie zeigt mehrere wichtige Fakten auf: Zum einen gilt gerade im Zeitalter der personalisierten Medizin «one model fits all» nicht mehr; zum anderen lassen sich selbst so etablierte Modelle wie das der eGFR nach CKD-EPI durch weitere klinische bzw. Laborvariablen noch optimieren.

Medizincontrolling

Schliesslich bleiben auch so profane Aspekte wie die korrekte Diagnoserfassung (vgl. Tabelle 1) für Abrechnungszwecke von der digitalen Transformation nicht unberührt: Elhoseny et al. [14] zeigen einen Algorithmus, der in Patientendaten CKD erkennen kann und sich auf 24 klinische und laborbezogene Parameter stützt. Lardon et al. [15] konnten bereits 2015 zeigen, dass sich mit einem elektronischen Regelwerk («rule engine») aus EPD die relevanten ICD-10-Codes (N17–19) ableiten lassen. Zuletzt konnten Endrich et al. [16] nachweisen, dass mit der Einführung und routinemässigen Nutzung einer «rule engine» die Zahl der aus den Patientendaten nachge-

wiesenen und entsprechend codierten Nierenerkrankungen erheblich ansteigt, was zu einer verbesserten Vergütungssituation führt.

Ausblick

Noch ist nicht alles Gold, was glänzt: Die Digitalisierung zeigt erste Erfolge, wenn es darum geht, die «klassische» Nierendiagnostik zu ergänzen, jedoch fehlt es im Wesentlichen noch an Generalisierbarkeit, prospektiver Validierung und zumindest zum Teil auch noch an der Erklärbarkeit komplexer Modelle – Hürden, die in den kommenden Jahren vermutlich leicht überwunden werden. Hinzu kommen Fortschritte sowohl in den bildgebenden Disziplinen wie auch in der digitalen Pathologie, deren Integration in Vorhersagemodelle die Treffsicherheit auf ein neues Niveau heben wird. Neue Herausforderungen wird es aber auch auf ganz anderer Seite geben: Die regulatorischen Anforderungen an «Medizinprodukte» – denn als solche können Algorithmen, die einen Einfluss auf die Diagnostik und die Therapie haben, gelten – sind derzeit vielfach prohibitiv und stehen einer breiten Anwendung noch entgegen (vgl. ISO13485). Hier sind die Spitäler in der Pflicht, ihre Datenströme ISO-konform zu gestalten. Die akkreditierten Labors sind hier, was die Analytik betrifft, schon einen Schritt voraus.

Korrespondenz
alexander.leichtle@insel.ch

Erkrankung	ICD-10-Code	KDIGO
AKI	N17.*1 N17.*2 N17.*3 N17.*9	1 2 3 unspezifiziert
CKD	N18.1 N18.2 N18.3 N18.4 N18.5 N18.80 N18.89 N18.9	G1 G2 G3a und G3b G4 G5 einseitig CKD, ohne Stadium chronisch, ohne Stadium, mit Urämie
unspezifiziert	N19	unspezifizierte Nierenerkrankung

Tabelle 1: Zuordnung von Erkrankung, ICD-10-Code und KDIGO-Klassifizierung, nach Endrich O. et al., Poster «Data driven precision in health care: Diagnostic accuracy and operating efficiencies using routinely collected health data – Acute Kidney Injury, Chronic Kidney Disease», AACC 2019, vgl. [16]

Referenzen

- Muse, E. D. & Topol, E. J. A brighter future for kidney disease? *Lancet* 395, 179 (2020).
- Levey, A. S. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 150, 604 (2009).
- Levin, A. & Stevens, P. E. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 85, 49–61 (2014).
- «KDIGO CKD Work Group». KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 1–150 (2013).
- El-Khoury, J. M. The Hunt for a Kidney Troponin. <https://www.aacc.org/cln/articles/2020/november/the-hunt-for-a-kidney-troponin> (2020).
- Tomašev, N. et al. A clinically applicable approach to continuous prediction of future acute kidney injury. *Nature* 572, 116–119 (2019).
- Chan, L., Vaid, A. & Nadkarni, G. N. Applications of machine learning methods in kidney disease: hope or hype? *Curr Opin Nephrol Hy* 29, 319–326 (2020).
- Lauritsen, S. M. et al. Explainable artificial intelligence model to predict acute critical illness from electronic health records. *Nat Commun* 11, 3852 (2020).
- Low, S. et al. Electronic health records accurately predict renal replacement therapy in acute kidney injury. *Bmc Nephrol* 20, 32 (2019).
- Song, X. et al. Longitudinal Risk Prediction of Chronic Kidney Disease in Diabetic Patients Using a Temporal-Enhanced Gradient Boosting Machine: Retrospective Cohort Study. *Jmir Medical Informatics* 8, e15510 (2020).
- Huang, J. et al. Machine Learning Approaches Revealed Metabolic Signatures of Incident Chronic Kidney Disease in Persons With Pre-and Type 2 Diabetes. *Diabetes* db200586 (2020) doi:10.2337/db20-0586.
- Guo, Y., Yu, H., Chen, D. & Zhao, Y.-Y. Machine learning distilled metabolite biomarkers for early stage renal injury. *Metabolomics* 16, (2019).
- Li, N. et al. Improving accuracy of estimating glomerular filtration rate using artificial neural network: model development and validation. *J Transl Med* 18, 120 (2020).
- Elhoseny, M., Shankar, K. & Uthayakumar, J. Intelligent Diagnostic Prediction and Classification System for Chronic Kidney Disease. *Sci Rep-uk* 9, 9583 (2019).
- Lardon, J., Asfari, H., Souvignet, J., Trombert-Paviot, B. & Bousquet, C. Improvement of Diagnosis Coding by Analysing EHR and Using Rule Engine: Application to the Chronic Kidney Disease. *Studies in Health Technology and Informatics* 120–124 (2015). doi:10.3233/978-1-61499-512-8-120.
- AACC. Abstract Book: 71st AACC Annual Scientific Meeting & Clinical Lab Expo. in Abstract 318 (CTI Meeting Technology, 2019).

Diagnostic rénal: nouveaux aspects en lien avec la science des données

Le diagnostic rénal va bien au-delà de la créatinine, de la cystatine C et des marqueurs de l'insuffisance rénale aiguë: en combinant les procédés conventionnels avec les données cliniques et les nouvelles techniques analytiques, comme la métabolomique, il est possible de dépister plus rapidement les affections rénales telles que l'insuffisance rénale aiguë ou l'insuffisance rénale chronique, voire même de les prévoir, mais aussi de les classer plus précisément et de mieux les comprendre. Certes, la science des données concernant les reins n'en est qu'aux balbutiements: les méthodes ne sont pas encore au point et leur validation est incomplète. Mais les premiers résultats laissent entrevoir un bond qualitatif dans un futur proche, capable d'améliorer non seulement la méthodologie, mais aussi et surtout la prise en charge des patients, avec un niveau de personnalisation encore jamais atteint. Il est du devoir de la médecine de laboratoire de ne pas se limiter à l'analytique pure dans ce domaine, mais de prendre pleinement possession de cette révolution numérique en tant que matière académique.

NEWS

Ein herzliches Dankeschön unseren Sponsoren

Das Ringen um die «pipette» hat sich gelohnt! Mit ihren aktuellen Themen und interessanten Newsbeiträgen ist die «pipette» seit über 15 Jahren zu einem festen Bestandteil der Schweizer Labormedizin geworden.

Unser Fachmagazin schlägt eine Brücke zwischen den Fachgesellschaften, den Behördenstellen sowie den Interessenvertretern und stellt eine wunderbare vielsprachliche, vielkulturelle und interessante Plattform dar, die den Mehrwert der Labormedizin ausdrückt. An dieser Stelle möchten wir unseren Sponsoren, den hier aufgeführten und den anonym bleibenden, herzlich für ihr Engagement und ihren finanziellen Beitrag danken! Ihre Unterstützung hilft uns, weiterhin ein hochstehendes Magazin zu produzieren.

Prof. Dr. med. Andreas R. Huber
Chefredaktor pipette – Swiss Laboratory Medicine

GOLD
SPONSOREN



Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie
Société Suisse de Chimie Clinique
Società Svizzera di Chimica Clinica

ZENTRUM FÜR
LABORMEDIZIN

SILBER
SPONSOREN



Centre hospitalier
universitaire vaudois

INSELGRUPPE

Diagnostik: Nieren- erkrankungen

Chronische Nierenerkrankungen (engl. chronic kidney disease; CKD) sind ein ernstzunehmendes Krankheitsbild, das jedoch oftmals erst spät diagnostiziert wird. Dabei wäre eine CKD bei frühzeitiger Diagnose behandelbar und reversibel.

Die Ursachen für eine CKD variieren von Patient zu Patient. Am häufigsten können jedoch Bluthochdruck und Diabetes genannt werden. Als Hochrisikopatienten eingestufte Personen, sollten dringend beobachtet werden. Die Richtlinien der «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) unterstützen die Klassifizierung der CKD und empfehlen eine Messung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) sowie der Proteinurie anhand des Albumin-Kreatinin-Quotienten (AKQ)¹.

Diese Harnchemieanalyse kann einfach und schnell mithilfe der Urineststriefengeräte von Sysmex durchgeführt werden. Dank refraktometrischer Analyse der Teststreifen kann zwischen Hämaturie und intakten roten Blutkörperchen unterschieden werden. Zudem wird der Albumin- und Kreatiningehalt semi-quantitativ bestimmt sowie automatisch der Quotient und die GFR berechnet.

Mit dem UC-1000 und dem UC-3500 bietet Sysmex zwei einzigartige Teststreifenanalysatoren, angepasst an ihre Bedürfnisse. Ob am Point of Care oder automatisiert im Labor – eine frühzeitige Diagnostik von chronischen Nierenerkrankungen ist möglich.



Sysmex Suisse AG
Tödistrasse 50
8810 Horgen
Tel. +41 44 718 38 38
info@sysmex.ch
www.sysmex.ch

Neu: BÜHLMANN Quantum Blue® Reader – dritte Generation

Wir freuen uns, Ihnen die mittlerweile dritte Generation des erfolgreichen BÜHLMANN Quantum Blue® Readers präsentieren zu können.

Der neue Reader für In-vitro-Lateral-Flow-Tests liefert schnelle Ergebnisse und ermöglicht dadurch eine sofortige Entscheidungsfindung für eine optimierte medizinische Versorgung der Patienten, neu auch durch eine optionale LIS-Anbindungsmöglichkeit.

Der Quantum Blue® Reader ist ein kompaktes und äussert intuitiv zu bedienendes Gerät für eine breite Palette

von BÜHLMANN Lateral-Flow-Tests, der quantitative Testergebnisse innerhalb von wenigen Minuten liefert. BÜHLMANN bietet Lateral-Flow-Tests für fäkales Calprotectin (fCAL) zur Diagnose und Überwachung des Therapieverlaufs von IBD-Patienten innerhalb von 15 Minuten an.

Des Weiteren offeriert BÜHLMANN eine Reihe von TDM (Therapeutic Drug Monitoring) Schnelltests zur schnellen und zuverlässigen Bestimmung von Biologika-Talspiegeln und Anti-Arzneimittel-Antikörpern gegen Infliximab und Adalimumab, wodurch eine sofortige Entscheidungsfindung bei der Behandlung der Patienten ermöglicht wird.

In Kürze wird auch ein Antikörper-Schnelltest für die COVID-19-Diagnostik sowie ein Test zur Bestimmung der fäkalen Pankreas-Elastase verfügbar werden.



Weitere Informationen:



BÜHLMANN Laboratories AG
Baselstrasse 55
4124 Schönenbuch
Schweiz
Tel. 061 487 12 12
Fax 061 487 12 34
info@buhlmannlabs.ch
www.buhlmannlabs.ch

Covid 19-Labor- tests: Zuverlässige, präzise Resultate

Siemens Healthineers bietet mit dem molekularen FTD SARS-CoV-2 Assay, den zwei Antikörpertests (qualitativer IgM/IgG und semiquantitativer IgG) und dem OnSite® COVID-19 IgG/IgM Rapid Test alle Möglichkeiten für eine zuverlässige Testung.



Verschaffen Sie sich Klarheit mit einem Assay von höchster Qualität, gekennzeichnet durch eine Spezifität von >99.8% bei 100% Sensitivität. Der SARS-CoV-2 Total Antikörper Test nutzt die Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD) des S1-Spike-Proteins, um Antikörper nachzuweisen, die den Eintritt des Virus in die Zellen blockieren. Diese Auswahl steht im Einklang mit den derzeit in der Entwicklung befindlichen Impfungen, die auf das Spike-Protein abzielen. Mit einer Empfindlichkeit und Spezifität von mehr als 99 Prozent, bietet der neue SARS-CoV-2 IgG Antikörpertest sowohl ein qualitatives Ergebnis als auch ein numerisches Resultat. Dieser quantitative Indexwert erlaubt einen Rückschluss auf den Verlauf der Infektion. Der SARS-CoV-2 IgG Antikörpertest detektiert ebenfalls Antikörper gegen S1RBD.

Die Kombination beider SARS-CoV-2 Antikörpertests liefert ein vollständiges Bild des serologischen Status eines Patienten.



Siemens Healthcare AG, Schweiz
Siemens Healthcare AG
Freilagerstrasse 40, 8047 Zürich
Telefon: +41 581 99 11 11
customercenter.ch@siemens-healthineers.com
siemens-healthineers.ch/covid19-labortests

Andreas Huber¹

Neue Verordnung des Bundes

Um eine COVID-19-Infektion festzustellen, können zusätzlich zu den bereits angewendeten Tests (PCR-Tests) seit dem 2. November 2020 auch Antigen-Schnelltests eingesetzt werden. Dies ermöglicht eine breitere und schnellere Testung der Bevölkerung. Es können mehr positive Fälle in der Bevölkerung rasch nachgewiesen und isoliert werden.

Die Genauigkeit der Schnelltests wurde durch das «Centre national de Référence pour Infections Virales Emergentes» (CRIVE) in Genf evaluiert. Die Schnelltests sind im Vergleich zu den PCR-Testen weniger emp-

findlich. Sie sind vor allem dann einsetzbar, wenn eine Person infektiös ist. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) sieht daher den Einsatz dieser Schnelltests nur bei denjenigen Personen vor, die gemäss den Kriterien des BAG als symptomatisch gelten und nicht zu den besonders gefährdeten Personen gehören. Zudem sollte das Auftreten der Symptome weniger als vier Tage her sein. Auch bei asymptomatischen Personen, die eine Meldung der Swiss Covid App erhalten haben, ist der Einsatz dieser Schnelltests möglich. Alle Personen, die mittels eines Schnelltests positiv getestet wurden, sollten sich dennoch umgehend in Isolation begeben.

Die Schnelltests werden vom Bund

vergütet – allerdings ausschliesslich für diejenigen Personen, auf welche die Empfehlungen des BAG zutreffen.

COVID-19-Verordnung 3 (Schnelltests)

www.news.admin.ch/newsd/message/attachments/63488.pdf

Quelle

www.admin.ch/gov/de/start/dokumentation/medienmitteilungen.msg-id-80882.html

Korrespondenz

andreas.huber@ufli.li

¹ Prof. Dr. med. Andreas Huber, Private Universität im Fürstentum Liechtenstein

Andreas Huber¹

Nouvelle ordonnance

A partir du 2 novembre 2020, il est possible d'utiliser, en plus des tests PCR, les tests rapides antigéniques pour déterminer si une personne est infectée par le COVID-19. L'objectif est de permettre un dépistage plus vaste et plus rapide de la population, soit concrètement de détecter et d'isoler plus rapidement davantage de cas positifs.

Le Centre national de référence pour les infections virales émergentes (CRIVE), sis à Genève, a évalué la fiabilité de ces tests, qui sont moins sensibles que les tests PCR. Comme ils sont surtout indiqués lorsque les per-

sonnes sont contagieuses, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) prévoit de les utiliser uniquement pour les personnes qu'il considère comme symptomatiques et qui ne font pas partie des groupes vulnérables. A noter que l'apparition des symptômes doit remonter à moins de quatre jours. L'utilisation des tests rapides est aussi possible pour des personnes certes asymptomatiques, mais qui ont reçu une notification de l'application Swiss-Covid, tout en se plaçant immédiatement en isolement.

Les tests rapides sont remboursés par la Confédération, mais uniquement lorsqu'ils ont été utilisés conformément aux recommandations de l'OFSP.

Ordonnance 3 COVID-19 (Tests rapides de l'antigène SARS-CoV-2)

www.news.admin.ch/newsd/message/attachments/63490.pdf

Source

www.admin.ch/gov/fr/accueil/documentation/communiqués.msg-id-80882.html

Correspondance

andreas.huber@ufli.li

¹ Prof. Dr. méd. Andreas Huber, Université privée du Liechtenstein

Adrian Egli¹, Reto Lienhard², Katia Jaton³ and Gilbert Greub³ for the Swiss Society of Microbiology*

Recommendation of the Swiss Society of Microbiology for usage of SARS-CoV-2 specific antigen tests

The current epidemiological situation in Switzerland is worrisome with continuous high case numbers. Molecular diagnostics remains the gold standard for diagnostics of patients who need hospitalization and are in need for precise diagnostics. However, turn-around times in laboratories with robotic-based molecular diagnostics are ranging from hours to more than 24 hours. Rapid PCR tests can provide much faster results, and can provide results were needed more urgently. New available and validated rapid antigen test diversify the tests arsenal.

Summary

SARS-CoV-2 antigen tests provide rapid turn-around times from sample collection to result availability. In these very special circumstances, the Coordination Commission of Clinical Microbiology (CCCM) agrees with the guidelines of the Federal Office of Public Health (FOPH) on the use of these antigen tests. These antigenic tests, even if not perfect, will make possible to increase testing capacity. Among the different antigen tests on the market, the Standard Q COVID-19 Rapid Antigen Test from SD Biosensor/Roche and the Panbio Covid-19 Ag Rapid Test from Abbott exhibited acceptable specificity and sensitivity in two recent clinical validation studies done in Geneva and Lausanne, with a specificity >99% and a sensitivity of about 85% in symptomatic patients with a recent infection. Such performance are acceptable at least for precise indications such as those proposed by FOPH (see below). Now, it is mandatory to also be able to assess additional antigen tests and to compare the analytical performance of the different tests.

Indications for use of antigen tests may also include various additional indications, for example in an outbreak with pre-test probability of more than 20%, as described below in the document.

The CCCM of the SSM makes a call for evaluation of these antigen tests and propose minimal validation criteria that should be used in pre-defined scenarios.

Detailed redommendations

1. Which patient should be evaluated with the rapid antigen tests?

SARS-CoV-2 specific antigen test should in principle follow the published guidelines from the Federal Office of Public Health (FOPH), i.e.

- (i) for patients with symptoms of a respiratory infection with less than 4 days duration.
- (ii) for patients managed in an outpatient setting with general less severe symptoms and in no need for hospitalisation or intensive care medicine.
- (iii) not for patients working in the healthcare system.
- (iv) not for patient in close contact with vulnerable people, e.g. nursing at home.
- (v) not for patients belonging to a specific high-risk population (see FOPH website).

The reason the FOPH proposed a four-day post-symptom onset is, that the viral load is higher early after symptoms onset. However, it may be acceptable to also use the antigen testing in more patients when the objective of testing is mainly an epidemiological assessment. For instance, when an elderly home-care is suspected to get contaminated, antigen tests may also be used to conduct a first survey on many residents and healthcare workers, in order to rapidly identify the persons positive with the highest risk of transmission. However, the CCCM considers that cohorting in such elderly care centers should not be done based on antigen results given the relatively high rate of false negative results estimated to 15% among symptomatic subjects with

acute onset COVID-19 symptoms. The sensitivity will drop quite significantly for patients with more than 7 days symptoms and among infected asymptomatic individuals, that present a median viral load about 10 to 100-fold lower than symptomatic subjects.

Possible additional indications during major outbreak setting

When there is a very high number of hospitalised subjects in a given hospital and when positivity rate of tests is above 20%, then in such an outbreak setting, the antigen rapid test may be useful for early cohorting of symptomatic infected patients and may significantly decrease the time to triage a patient. If the antigen test is positive, the patient may be cohorted with other COVID patients given the specificity above 99%, but a RT-PCR has to be done rapidly (< 24h), given rare false positive results. Conversely, whenever a result is negative in such symptomatic subjects, a rapid RT-PCR test has to be conducted as fast as possible, given the variable sensitivity of antigen tests (ranging from 40 to 90%, strongly depending on the patient cohort). This strategy would help to use different PCR tests in a more targeted fashion and reduce the amount of rapid RT-PCRs. This recommendation can be adapted based on currently ongoing studies in the field to use antigen test in triaging.

In case of shortage of human resources due to increasing rates of COVID-19 infections in healthcare workers, it might be acceptable to do the antigen test to detect potential contagious healthcare workers in a team. However, we can only rely on positive tests results, negative results with antigen tests have to be

1 Laboratory of Microbiology, University Hospital of Basel

2 Laboratory ADMED, La Chaux-de-Fonds

3 Institute of Microbiology, CHUV, Lausanne

confirmed by a RT-PCR, before the exposed healthcare employee may go back to work in the hospital.

2. How to conduct a rapid antigen test?

Only antigen tests fulfilling CCCM and FOPH minimal acceptance criteria should be used in above mentioned test scenarios.

Non-laboratory test sites should perform the internal quality control of the assay and document the result. In addition, we recommend that these sites ideally participate in external quality controls to monitor the diagnostic process. On a voluntary basis, pharmacies may control the testing with one of the SSM laboratories for initial quality controls.

The current available antigen tests are validated only for nasopharyngeal sample material. No other sample material should be used at this stage.

As previously demonstrated with PCR, a critical element in any type of diagnostic assay is the pre-analytical quality. Especially in nasopharyngeal swabs obtained by less experienced personnel the quality of the collected sample may greatly vary and impact the overall test performance. It is therefore recommended that only trained personnel use antigen tests. Training includes the proper performance of the nasopharyngeal swab with the collection of a good quality sample for subsequent testing. The CCCM section of the Swiss Society of Microbiology website provides instruction material (see Link below) and links to videos on how to best perform a nasopharyngeal swab. The antigen test should be strictly performed according to the manufacturer instructions.

3. How to safely handle samples?

Sample collections should be standardised and follow published instructions from CCCM to improve pre-analytical quality (see SSM website). Only specifically trained personnel should collect samples and perform the antigen tests.

Testing personnel should wear personal protective equipment. Institutions should provide a dedicated and separated area for testing, which is regularly cleaned.

Safety of healthcare and laboratory personnel is of utmost importance. Sampling an infected patient is a potential source of infection. However, sampling

is safe when correctly executed and following some basic rules – also in non-hospital settings such as private practices or pharmacies. The test facility should provide a dedicated and separated testing area, where samples can be collected, properly labelled, and the analytical step is performed. This «sample collection and testing zone» should be regularly cleaned with viral-inactivating disinfecting agents. In addition, the personnel conducting the sampling should have basic knowledge on biosafety and medical waste disposal. Personnel has to follow strict hygiene with disinfecting hands after each patient visit. Finally, the testing personnel has to wear personal protective equipment which includes gloves, a gown, a mask, and goggles and is regularly renewed. The safety precautions protect both, the personnel and the patient, that is tested.

4. How should antigen results be reported?

The training of testing personnel should include knowledge on the post-analytical process. This includes communication of medical results to the patient e.g. a positive test result with respective consequences, but also to public health authorities. For such communication scenarios a fact sheet «What to do with a positive result?» should be developed as there will be repeated questions. Collection and reporting of positive and negative cases, and clinical and epidemiological information is required by law. The FOPH website provides further information on how to transfer the antigen test results (see Link below).

5. What is the antigen test performance of tests currently available in Switzerland?

Currently multiple companies offer a series of non-validated and non-approved antigen test assays. The CCCM aims to provide guidance for assay validations and acceptance criteria for performance. Recently, two University centers (Geneva and Lausanne) have evaluated two rapid antigen tests from SD Biosensor/Roche (Standard Q COVID-19 Rapid Antigen Test) and Abbott (Panbio Covid-19 Ag Rapid Test) in a clinical setting.

Both studies showed an 85–89% sensitivity and a 99–100% specificity in a clinical study setting. The CRIVE test

set-up compared the clinical test performance between the antigen test with the PCR on different samples. The performance of both assays tested is seen as comparable. With currently increasing pre-test probabilities, the positive predictive value will further increase and the negative predictive values will decline. With a pre-test probability of 50% the negative predictive value remains above 90% for these two tests. Due to the changing epidemiology, also test performance in clinical application will be variable.

Additional validated antigen tests will face the same changing test performance based on changing prevalence. Therefore, the epidemiological situation has to be continuously monitored and considered while testing and interpreting results. Recommendations on any SARS-CoV-2 specific test, including antigen tests, could therefore be adapted on a regular basis.

6. What antigen test performance do we need?

CCCM considers that the antigen tests should exhibit more than or equal to 85% sensitivity and 98% specificity, as compared to RT-PCR.

Variability in antigen tests performance (sensitivity and specificity) may further guide which test to use in specific scenarios. Therefore, the CCCM recommendation will also include which test to use in which scenario. As example, in a nursing home all residents are tested (similar to a mass screening), then slightly lower sensitivities could be accepted due to the likelihood that a positive member within an institution will provide sufficient evidence to initiate infection control measures.

The CCCM encourages that further antigen tests are validated against the reference standard (RT-PCR) during the next weeks.

7. How should an antigen test be validated?

The performance of the assays are largely unclear and due to lack of knowledge of the specific tests, the CCCM has developed a step-by-step evaluation protocol (standard operating procedure) to validate SARS-CoV-2 antigen tests in a standardised way (see document on our website). The CCCM will regularly sum-

marise and publish these test results on an internal website. An official white list of approved tests will appear on the FOPH website.

Briefly, validations should include a sufficient large cohort of patients (of at least 300 individuals) with a broad range of viral loads (low, medium, and high) and also negative controls ideally with other respiratory viruses (positive by RT-PCR detecting). For assessment of sensitivity, fresh samples from routine diagnostics are preferred. Evaluation of specificity especially with potential cross-reaction to other respiratory viruses is more difficult to perform with fresh samples, as these viruses are currently not frequent due to sanitary measures. Therefore, a mixture of fresh and frozen samples with specific viruses is recommended to evaluate the specificity.

Two types of validation scenarios are suggested addressing different advantages and disadvantages.

Clinical validations are more complex in their study design, but allow direct comparison of antigen test performance with PCR testing. If a dry swab is used, the patient receives two nasopharyngeal swabs – one swab is used directly for PCR testing and the other swab is used directly for the antigen test. Obviously, such a validation is a clinical diagnostic trail and requires specific patient consent and evaluation by an ethical committee. This test set-up does not allow to directly compare the test performance of antigen tests between each other as each swab can only be used once for an antigen test. A clinical study, in which the antigen test is done from a wet swab, i.e. from a swab put in the transport medium may also be considered and will then have the advantage to compare different samples types (saliva & nasopharyngeal swabs for instance and allow on the wet swab to perform several antigen tests and the RT-PCR starting from the same sample. Due to the complexity of clinical validation studies, the CCCM favours a technical validation (see below) with a comparison of tests that have already been clinically validated in Geneva and Lausanne (SD Biosensor/Roche (Standard Q COVID-19 Rapid Antigen Test) and Abbott (Panibo Covid-19 Ag Rapid Test)) as a reference standard.

Technical validations are less complex

and allow to compare different antigen test versus each other. In such a set-up the nasopharyngeal left-over material from the PCR assay is used for different antigen tests in parallel. At least 100 PCR positive and 200-300 PCR negative samples should be tested. In a first step, as the viral input is known, a technical sensitivity can be determined and directly compared between different assays. As the sample is diluted, a direct comparison between clinical performance of antigen test and PCR (clinical sensitivity) is not possible.

Thus, practically, sensitivity and specificity have to be assessed at least on 100 positive samples and a minimum of 200 negative samples. Two hundred may seem a high number, but given the impact of false positive results, it is very important to precisely define at least once the specificity and be able to differentiate tests with 99% versus 99.5% specificity. In addition, for an antigen test to receive the validation approval requires some additional criteria: the test should either be clinically validated as well as proposed by FIND or exhibit a technical performance as described below. In the technical validation, the assays should show a sensitivity of 95%, 90%, and 80% for 10e7, 10e6, and 10e5 copies/mL, respectively. These performances were reached by previously mentioned antigen assays. Moreover, when considering the reference tests (RT-PCRs), the new test should exhibit at least 99% specificity. Within the negative samples, each antigen tests should be tested for specificity on 50 samples including diverse respiratory viruses, including seasonal coronavirus.

Verification. Antigen tests are IVDs (in vitro diagnostics), and are set into market after the known guidelines and expectations of medical product regulations. Usually, a laboratory can evaluate those tests and they must perform a verification of a select test before implementing it into it is routine. This is what authorised laboratories are competent for. This competence is regulated via the new Art 24 of the COVID 19 Ordinance 3. The CCCM recommends that each laboratory uses a shorter technical verification as pointed out that includes about 15 samples with ideally 5 positive samples. This is necessary after the validation for laboratories using this assay.

Quality control. It is strongly recommended that institutions using the rapid antigen tests use an internal positive control at least once per day using a control from the manufacturer. This control should be documented and in case of problems, the manufacturer should be contacted. In addition, an external quality assessment should be performed at least once every three months to regularly control and compare the test performance. Such a ring trial could be organized by the quality control organisation in Switzerland.

Disclaimer. These recommendations are developed based on the current epidemiological situation in Switzerland in November 2020 and may be adapted in case of changing epidemiology. The FOPH provides the mandate for SARS-CoV-2 antigen test validation and comparison to the SSM.

Members of CCMC of the Swiss Society of Microbiology (in bold the members who have written this recommendation; *members who have endorsed the present recommendation)

Correspondance

Adrian.Egli@usb.ch

gilbert.greub@chuv.ch

reto.lienhard@ne.ch

Prof. Adrian Egli* (President Section Clinical Microbiology of the Swiss Society of Microbiology)

Prof. André Burnens*

Dr. Hans Fankhauser*

Dr. Meri Gorgjevski*

Prof. Gilbert Greub*

Dr. Eric Grueter* (Swissmedic)

Dr. Katia Jaton*

Dr. Nadia Liassine*

Reto Lienhard*

Dr. Gladys Martinetti-Lucchini*

Dr. Martin Risch*

Prof. Jacques Schrenzel*

Marie-Lise Tritten*

Prof. Reinhard Zbinden*

References and links

Online on www.sulm.ch/d/pipette -> current edition (nr. 6-2020)

Neue Informationen zu COVID-19

Nachfolgend ein Auszug aus den neusten Informationen seitens FMH zu den COVID-19-Antigen-Schnelltests sowie die wichtigsten Änderungen in den Verordnungen zu COVID-19 und in den entsprechenden Dokumenten.

Update 1 vom 12.11.2020: Empfehlungen zu den COVID-19-Antigen-Schnelltests

Nach einer Besprechung mit dem Leiter der Expertengruppe «Diagnostik und Testung» der Swiss National COVID-19 Science Task Force am 5. November 2020 zeichnet sich folgendes Bild ab:

Die Schweiz befindet sich aktuell in einer ausserordentlichen Lage, die kantonal sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. So werden in einigen Kantonen bereits Engpässe bei der Durchführung von COVID-19-PCR-Tests manifest, sei es nun materiell oder personell, während in anderen Kantonen bzw. den entsprechenden Laboratorien noch keine Probleme bestehen. Um diese Engpässe zu überwinden, wird von der Science Task Force vorgeschlagen, COVID-19-Antigen-Schnelltests einzusetzen. Dies weil diese Schnelltests wahrscheinlich die überwiegende Mehrheit der ansteckenden Personen erkennen werden.

Die Spezifität des Schnelltests, wie auch von uns festgehalten, stellt kein Problem dar. Zu beachten ist die *Sensitivität*. Um die Vortestwahrscheinlichkeit zu erhöhen, ist die Anwendung der Antigen-Schnelltests für diagnostische Zwecke auf symptomatische Personen und auf die Zeit vom ersten bis vierten Tag nach Symptombeginn beschränkt. Während dieser Zeit ist die Virusmenge im Nasenrachenraum am höchsten. Trotzdem wird einer von zehn Tests falsch negativ ausfallen. Ist das Testergebnis positiv, ist keine weitere Testung notwendig: Die Person hat COVID-19 und ein PCR-Test kann eingespart werden. Ist das Testergebnis negativ, gibt es zwei Varianten: Entweder informieren Sie die Person, *wie vom BAG vorgeschlagen*, dass sich trotz negativem Ergebnis weiterhin isolieren muss, solange sie symptomatisch ist. In der Regel sind Personen ab Symptombeginn noch mindestens acht Tage ansteckend. Alternativ kann zur Validierung der negativen Diagnose ein PCR-Test erfolgen.

Um das Risiko einer weiteren Ausbreitung durch im Gesundheitswesen Arbeitende zu vermeiden und auch um Risikopersonen nicht zu gefährden, sind bei diesen beiden Personengruppen weiterhin nur PCR-Tests durchzuführen.

Für die *Logistik* und die Bezeichnung der Institutionen, welche die Antigen-Schnelltests durchführen können, sind die Kantone zuständig. Beachten Sie deshalb die Informationen Ihres Praxis-Standort-Kantons.

Bezüglich *Sicherheit des Personals*, welches die Antigen-Schnelltests durchführen soll, beachten Sie die *Herstellereinformationen*. Ziel muss sein, dass im Rahmen der Durchführung von COVID-19-Antigen-Schnelltests möglichst keine Praxen durch Infektion ausfallen, sei es nun bei der Testdurchführung selbst oder durch das erhöhte Aufkommen von infektiösen Patienten in der Praxis. Alle erforderlichen Massnahmen gemäss Schutzkonzept sollten deshalb eingehalten werden und erfordern eine entsprechende Planung, zusätzliches Schutzmaterial und Zeitaufwand.

Bitte beachten Sie, dass Sie jeden Schnelltest, den Sie durchführen, *elektronisch an das BAG melden müssen*. Im Falle eines positiven Testergebnisses beträgt die *Meldefrist 2 Stunden*, im Falle eines negativen Ergebnisses 24 Stunden.

Zum Thema gibt es einen Policy-Brief der Swiss National COVID-19 Science Task Force, «An update on SARS-CoV-2 detection tests».

Neue Tarife für SARS-CoV-2-Tests

Wie wir Sie bereits in der E-Mail vom 30. Oktober 2020 informiert haben, sind die Kosten für den SARS-CoV-2-Test in einer Arztpraxis und den damit verbundenen Leistungen per 2. November 2020 neu festgelegt worden. Die bisherige Tarifziffer 3028 für die ärztliche Pauschale des Tarifs 406 in den Arztpraxen war nur noch bis zum 1. November 2020 gültig. Per 2. November 2020 hat das BAG alle Tarife der SARS-CoV-2-Tests angepasst. Seither ist ein eigener Tarif (351) mit ent-

sprechenden neuen Tarifziffern gültig. Details dazu können Sie dem folgenden Dokument entnehmen: «Abrechnung medizinischer Leistungen in Zusammenhang mit COVID-19».

Das Schutzkonzept der FMH zum Betrieb von Arztpraxen haben wir entsprechend angepasst. Die erwähnten Änderungen haben wir auch im Dokument «Häufig gestellte Fragen rund um COVID-19» nachvollzogen.

Erwerbsersatz

Der Bundesrat hat am 4. November 2020 entschieden, den Erwerbsersatz auch für indirekt betroffene Selbstständigerwerbende und Personen in arbeitgeberähnlicher Stellung zu verlängern. Neu haben Personen einen Anspruch auf Corona-Erwerbsersatz, deren Erwerbstätigkeit wegen Massnahmen gegen das Coronavirus massgeblich einschränkt ist und die eine Lohn- oder Einkommenseinbusse erleiden. Die massgebliche Einschränkung ist definiert durch einen Umsatzverlust von mindestens 55 Prozent im Vergleich zum Durchschnitt der Jahre 2015 bis 2019.

Gerne senden wir Ihnen zudem mittels untenstehenden Links nochmals die neusten Versionen der aktualisierten Dokumente des Bundesamts für Gesundheit BAG:

- COVID-19: Empfehlungen zur Diagnose im ambulanten Bereich – Integration der Antigen-Schnelltests in die Teststrategie (gültig ab: 2.11.2020)
- Neues Coronavirus (COVID-19): Verdachts-, Beprobungs- und Meldekriterien (gültig ab: 2.11.2020, ersetzt die Version vom 24.6.2020)
- Faktenblatt: Regelung der Kostenübernahme der Analyse auf SARS-CoV-2 und der damit verbundenen medizinischen Leistungen (gültig ab: 2.11.2020, ersetzt die Version vom 12.10.2020)
- Information zu COVID-19: Einführung Antigen-Schnelltests und Anpassung der Testkriterien (vom 28.10.2020)

Quelle: FMH

Wolfgang Korte¹

Swiss MedLab Kongress – abgesagt

Labormedizin ist unverzichtbar für die Prävention, Diagnostik und Therapieüberwachung. Da sind sich alle einig – besonders in der aktuellen Zeit. Der Kongress der Schweizer Labormedizin Swiss MedLab wurde im Sommer aufgrund der Pandemie aufs kommende Jahr verschoben. Der Vorstand der Schweizerischen Union für Labormedizin (SULM) hat sich nun entschieden, auf den spartenübergreifenden Kongress zum geplanten Zeitpunkt 2021 ganz zu verzichten.

Fokus aufs Kerngeschäft

Trotz eines spannenden wissenschaftlichen Programms und grosszügigen Räumlichkeiten an der Bernexpo hat der SULM-Vorstand in Absprache mit den Delegierten und dem SVDI schweren Herzens entschieden, die von 2020 auf 2021 verschobene Laborolympiade ganz zu streichen. Zu viel ist aktuell offen, Ressourcen und Kräfte aller Involvierten müssen vollumfänglich im Kerngeschäft zur Verfügung stehen, erweiterter Austausch und Diskurs sollen individuell und nach Bedarf stattfinden.

Steile Lernkurven

Dass die zweite Pandemiewelle in dieser Geschwindigkeit und Intensität kam, hat überrascht. Was im Frühling alle überrollt hatte, scheint jetzt um eine Stufe heftiger. Engpässe und Flaschenhälse – sei das beim Personal, beim Material oder im zusätzlichen administrativen Aufwand – erschweren die Arbeit zunehmend und die bereits hohe Arbeitslast erhöht sich nochmals. Die SULM hofft und plant den gemeinsamen Laborkongress Swiss MedLab zu einem anderen Zeitpunkt wieder durchzuführen. Dies in Erwartung, dass die Erfahrungen und gelernten Lektionen dann Eingang finden werden und sie die Labormedizin in der Zukunft auch in solchen Situationen

mit beeinflussen werden. Die bisher im Rahmen der Swiss MedLab vorgesehenen Jahrestagungen und Generalversammlungen werden voraussichtlich wie folgt abgehalten:

- labmed: 16. Juni 2021 → Die höhere Fachprüfung sowie die Delegiertenversammlung wird in den Räumen der Bernexpo durchgeführt.
- SGKC-Jahrestagung 2021 → 8.–10. September, Neuchâtel

Für weitere Auskünfte konsultieren Sie bitte die entsprechende Website der jeweiligen Verbände oder wenden Sie sich an das zuständige Sekretariat.

Korrespondenz
info@sulm.ch

¹ Prof. Dr. med. Wolfgang Korte, Chefarzt Zentrum für Labormedizin, Präsident Schweizerische Union für Labormedizin (SULM)

Wolfgang Korte¹

Annulation du Congrès Swiss MedLab

La médecine de laboratoire est indispensable pour la prévention, le diagnostic et le suivi thérapeutique. Tout le monde est d'accord à ce propos, en particulier en cette période difficile. Le congrès de la médecine de laboratoire suisse, Swiss MedLab, avait été reporté à l'an prochain en raison de la pandémie. Or, le Comité de l'Union Suisse de Médecine de Laboratoire (USML) a décidé maintenant de renoncer au congrès multidisciplinaire prévu en 2021.

Retour sur les activités principales

Malgré un programme scientifique passionnant et des locaux somptueux à Bernexpo, le Comité de l'USML a, d'entente avec les délégués et l'ASID, décidé à contrecœur de renoncer carrément aux olympiades du laboratoire qui avaient été repoussées dans un premier temps de 2020 à 2021. Il y a trop de choses en cours, les ressources et les forces de toutes les parties concernées doivent être pleinement disponibles pour les activités essentielles et les échanges et les entretiens doivent se faire individuellement et en fonction des besoins.

Une situation difficile

Que cette deuxième vague de la pandémie s'abatte à cette vitesse et avec une telle intensité n'a pas manqué de surprendre. Ce qui avait submergé le monde au printemps semble avoir gagné en puissance. Les impasses et les goulots d'étranglement – que ce soit au niveau du personnel, du matériel ou du surplus de charge administrative – rendent le travail de plus en plus difficile: la charge de travail qui était déjà élevée augmente encore.

L'USML espère pouvoir organiser à une date ultérieure un nouveau congrès de laboratoire Swiss MedLab. Elle nourrit en effet l'espoir que les expériences faites et les enseignements tirés de ces événements pourront être utiles à la médecine de laboratoire et influe-

ront également cette dernière dans d'éventuelles futures situations analogues. Les congrès annuels et les assemblées générales prévus dans le cadre du Swiss MedLab devraient avoir lieu comme suit:

- labmed: 16 juin 2021 → l'examen professionnel supérieur ainsi que l'assemblée des délégués auront lieu dans les locaux de Bernexpo
- Congrès annuel de la SSCP 2021 → 8–10 septembre, Neuchâtel

Pour tous renseignements complémentaires, nous vous prions de bien vouloir consulter la page web des associations concernées ou de vous adresser à leur secrétariat respectif.

Correspondance
info@sulm.ch

¹ Prof. Dr. méd. Wolfgang Korte, médecin-chef, Centre de Médecine de Laboratoire, président de l'Union Suisse de Médecine de Laboratoire (USML)

Liebe Inserierende

Das Ringen um die «pipette» hat sich gelohnt - unsere Education-Artikel, aktuellen Themen und interessanten Newsbeiträge werden von der Leserschaft sehr geschätzt.

Zwar arbeitet das Redaktionsteam ehrenamtlich, was aber nicht heisst, dass für Produktion, Versand und Koordination keine finanziellen Mittel nötig sind. Wir haben den Rotstift erneut angesetzt und die Kosten für das Jahr 2021 weiter gesenkt.

Um so mehr sind wir über die Einnahmen durch die Schaltung von Inseraten sehr dankbar, im Bewusstsein, dass gerade dieses Jahr ein äusserst schwieriges Jahr war.

Wir würden uns auf die weitere Treue im 2021 sehr freuen und uns bemühen, weiterhin eine qualitativ hochstehende Zeitschrift für die Labormedizin und alle ihre Fachgesellschaften zu publizieren.

Für das kommende Jahr wünschen wir Ihnen und Ihrer Familie Gesundheit, Erfolg und Zufriedenheit!

Herzliche Grüsse

Prof. Dr. med. Andreas R. Huber
Chefredaktor pipette – Swiss Laboratory
Medicine

Chers annonceurs,

Nos efforts autour de «pipette» ont fini par payer: nos articles pédagogiques, nos sujets d'actualité et nos contributions intéressantes sont vantés par nos lecteurs.

Notre équipe de rédaction travaille certes bénévolement, mais les moyens financiers restent nécessaires pour la production, l'expédition et la coordination de la revue. Nous avons fait de nouvelles coupes franches et encore abaissé les coûts pour l'année 2021.

Nous vous sommes d'autant plus reconnaissants pour les revenus générés par l'insertion d'annonces, sachant que cette année a été exceptionnellement difficile.

Nous serions ravis de compter sur votre confiance renouvelée pour 2021 et nous nous efforçons de publier une revue de très haute qualité à destination de la médecine de laboratoire et de toutes les associations professionnelles.

Pour la nouvelle année qui s'annonce, nous souhaitons que la santé, la réussite et le bonheur soient au rendez-vous, pour vous et vos familles!

Bien cordialement,

Prof. Dr méd. Andreas R. Huber
Rédacteur en chef de pipette – Swiss Laboratory Medicine

SARS-CoV-2 Total Assay

Unser wissenschaftlicher Beitrag zum Schutz der Bevölkerung

Gesamtantikörpertest für ein genaueres
klinisches Bild des Infektionsstatus
und der Immunantwort

[siemens-healthineers.ch](https://www.siemens-healthineers.ch)

