



Martin Risch¹, Christoph Seger², Urs E. Nydegger², Lorenz Risch²

Referenzintervalle bei Senioren

Die Lebenserwartung bei Geburt für Personen, die 1969 geboren sind, liegt in der Schweiz rund zehn Jahre tiefer als für jene, die 2019 geboren wurden. Mit dem Ansteigen der Lebenserwartung steigt unter anderem auch die Anzahl an älteren Patienten, die ambulante oder stationäre medizinische Versorgung benötigen. Entsprechend nimmt die Bewertung von Laborresultaten in der medizinischen Betreuung von älteren Patienten eine wichtige Rolle ein.

Das Wort «Senior» beschreibt eine ältere Person oder eine Person, die sich im Ruhestand befindet. Für mitteleuropäische Länder wird die Altersgrenze für die Definition einer «älteren Person» zwischen 60 und 65 Jahren angesetzt. Dabei kommen auch Bezeichnungen für Subgruppen zur Anwendung, wie z.B. «young old» für Menschen von 60 bis 69 Jahren, «middle old» für Menschen von 70 bis 79 Jahren und «old old» für Menschen ab dem 80. Lebensjahr. In der Subgruppe der «old old» werden die Begriffe «octogenarians» (für 80- bis 89-Jährige), «nonagenarians» (für 90- bis 99-Jährige) und «centenarians» (für Personen mit 100 Jahren und älter) verwendet. Die Bevölkerungsstatistik in der Schweiz zeigt, dass 17,8% der Bevölkerung 65 Jahre und älter sind, rund 3,7 % der Männer und 6,2% der Frauen sind 80 Jahre und älter. In der Schweiz entfallen rund 30% der Hospitalisationen auf Personen, die 70 Jahre und älter sind. Die Gesundheitsausgaben pro Kopf steigen in der Schweiz mit dem Alter exponentiell an. Wenn Laborwerte eine wichtige Rolle in der Abklärung von Erkrankungen und deren Therapien einnehmen und diese mit hohen Kosten verbunden sind, könnte davon ausgegangen werden, dass fehlerhaft interpretierte Laborresultate bei Senioren einen grösseren Effekt auf Kosten haben als bei jüngeren Personen. Eine möglichst akkurate Interpretation von Laborwerten erscheint deshalb vor allem bei Senioren besonders wichtig.

Bewertung von Laborresultaten

Die Bewertung von Laborresultaten geschieht im klinischen Alltag mittels Vergleich mit Vorwerten, falls solche vorliegen (Longitudinalbeurteilung). Im Weiteren werden Laborresultate Referenzintervallen gegenübergestellt, die von Personen stammen, die mit

den Patienten vergleichbar sein sollten (z.B. bezüglich Alter, Geschlecht, Ethnie). Laborbefunde beinhalten in der Regel Referenzintervalle zusammen mit einer automatisierten Anzeige, ob ein Wert pathologisch ist (z.B. mit Stern oder Pfeil gekennzeichnet). Für die Longitudinalbeurteilungen gibt es auf Befunden momentan wenig automatisierte Darstellungsmöglichkeiten. Dies dürfte auch der Grund sein, weshalb bei der Beurteilung von Laborresultaten im klinischen Alltag dem Vergleich mit Referenzintervallen mehr Gewicht beigemessen wird als der Longitudinalbeurteilung. Der Longitudinalbeurteilung sollte allerdings insbesondere auch bei älteren Personen Beachtung geschenkt werden [1,2].

Abhängigkeiten von Referenzintervallen

Gemäss Empfehlungen des Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI EP28-A3c) sollten Referenzintervalle mittels direkten, Methoden erhalten werden [3]. Dabei werden gesunde Personen identifiziert und die Laborparameter von Interesse bestimmt. Die präanalytischen Bedingungen sollten dabei gut kontrolliert sein. Zudem werden neben Labordaten auch anamnestiche, demografische und anthropometrische Daten erhoben. Mittels geeigneten statistischer Methoden werden dann Ausreisser eliminiert, allfällige Stratifizierungen (z.B. nach Alter oder Geschlecht) vorgenommen und die Referenzlimiten des Referenzintervalls erhoben. Die Referenzintervalle sind dabei abhängig von verschiedensten Determinanten, unter denen die Definition des Zustandes der Gesundheit die wichtigste darstellt. Eine weitere Determinante stellt die verwendete analytische Methode dar, was vor allem bei nicht standardisierten Parametern relevant erscheint. Das Instrument der Transferenz ermöglicht es allerdings auch, Referenzintervalle, die mit

einer Methode erhoben wurden, auf andere analytische Methoden zur Bestimmung desselben Parameters zu übertragen [3]. Weitere Determinanten umfassen die Zusammensetzung der Referenzpopulation, die Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer sowie Auswahl der statistischen Prozeduren. Es gibt auch die Möglichkeit, indirekte Referenzintervalle aus klinischen Routinedaten zu erheben [4]. Allerdings können indirekte Methoden zur Ermittlung von Referenzintervallen aufgrund der Häufigkeit von Morbidität in höherem Alter Schwächen aufweisen.

Festlegung und Verfügbarkeit von Referenzintervallen für Senioren

Die CLSI-Richtlinie EP28-A3c rät dazu, Referenzintervalle, die aus den verschiedensten Quellen stammen können (Herstellerangaben, Publikationen, Expertenmeinung) im eigenen Labor zu verifizieren [3]. Alternativ, vor allem aber in Ermangelung von solid erhobenen Referenzintervallen können eigene Referenzintervalle vom Labor selbst ermittelt werden. Bei der Anwendung von direkten Methoden handelt es sich hier allerdings um ein aufwendiges Unterfangen. Eine Durchsicht von Packungsbeilagen fördert zutage, dass Referenzintervalle zu oft an einer unzureichenden Zahl von Personen erhoben wurden und dass für Senioren zuverlässige Referenzintervalle fehlen. In einer systematischen Durchsicht von Artikeln in zwei wichtigen Journalen der Labormedizin (Clinical Chemistry, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) von 2012 bis 2015 konnten wir insgesamt 31 Studien identifizieren, die Referenzintervalle für verschiedenste Parameter ermittelten. Über die Hälfte der Studien (n=17) beinhaltet keine Individuen, die älter als 80 Jahre sind. Ein Grossteil der Studien haben für die Altersgruppe über 60 Jahre eine unzureichende Anzahl an Individuen eingeschlossen, sodass keine vertrauenswürdigen Referenzlimiten er-

1 Zentrallabor, Kantonsspital Graubünden, Chur

2 labormedizinische zentren Dr. Risch, Buchs und Liebefeld

hoben werden konnten. In der Schweiz wurden in der Folge Initiativen ergriffen, die für häufig bestimmte Laborparameter Referenzintervalle mittels direkter Methoden ermitteln. Ein Beispiel hierfür stellt die SENIORLAB-Studie dar [5].

Zur Definition der Gesundheit im Alter

Gemäss WHO wird Gesundheit als Zustand des biologischen, sozialen und psychologischen Wohlbefindens begriffen und nicht einfach als die Abwesenheit von Erkrankung [6]. Eine früher häufig angetroffenen Praxis bei der Ermittlung von Referenzintervallen stellt die Auswahl von Blutspendern dar. Diese können als hoch selektiertes Kollektiv innerhalb der Gesunden angesehen werden, die nicht wirklich repräsentativ für die Population der Gesunden ist. Referenzintervallermittlung bei Blutspendern kann aufgrund zu enger Referenzlimiten zu Überdiagnose, aber

auch zu Unterdiagnose (z.B. als Folge der regelmässigen Blutverluste) führen. Die Definition von Gesundheit im Alter ist nicht einfach und nicht abschliessend klärbar. Bei der Ermittlung von Referenzintervallen sollte bei der Definition des Zustands der Gesundheit die Frage leitend sein, was denn ein vernünftiges Bezugskollektiv wäre. Die Auswahl von Senioren, die keine Diagnose aufweisen, keine Therapien und Supplementa einnehmen und sich gleichzeitig wohlfühlen, stellt analog den Blutspendern ein stark selektioniertes Kollektiv dar [7]. So haben rund 70% der über 70-Jährigen eine arterielle Hypertonie, rund 12% haben einen Diabetes mellitus, je nach Setting zeigt sich bei 25–80% der Personen eine Polypharmazie [8-10]. Senioren können sich insbesondere bei häufig und klinisch stummen Erkrankungen (z.B. arterieller Hypertonie) gesund fühlen, ohne dass die Wahrnehmung des biologischen, psychischen und sozialen

Intervalles de référence pour les seniors

Les seniors représentent une proportion importante des patients traités en médecine ambulatoire et en hospitalisation. L'interprétation correcte des résultats des analyses de laboratoire est primordiale pour une médecine de précision. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'intervalles de référence suffisamment solides pour de nombreuses analyses de laboratoire chez les seniors. Ces intervalles peuvent être déterminés par des méthodes directes ou indirectes. Chez les seniors, la définition de l'état de santé est par ailleurs déterminante. Grâce à SENIORLAB et à la collaboration de Swiss BioRef, des projets d'étude pertinents ont vu le jour en Suisse, avec pour objectif principal d'établir des intervalles de référence parmi la population âgée.

Wohlbefindens beeinträchtigt wäre. Deshalb sind alternative Definitionen von Gesundheit von Referenzpersonen angezeigt. Die SENIORLAB-Studie hat als alternativen Ansatz Überleben von mindestens 1–3 Jahren (je nach Alter der Referenzperson) als harten Studienendpunkt herangezogen, kombiniert mit dem Vorhandensein des subjektiven





NEW
2019

VIRCLIA® LOTUS SYSTEM





NEU: VirClia® Lotus System

VirClia® ist die Chemilumineszenz-Produktlinie von VirCell im Monotest-Format mit einer breiten Palette an Tests für die Infektionsserologie. Neben dem etablierten VirClia® System gibt es nun neu das VirClia® Lotus für höheren Durchsatz, *random access* Funktion und der Möglichkeit des *continuous loading*. VirClia® sind einzelne Tests im Monowell-Format mit gebrauchsfertigen Reagenzien, Kalibratoren und Kontrollen, die das Batchen von Proben überflüssig machen. Die breite Produktpalette von VirClia® enthält mehr als 80 Tests in den Bereichen:

<ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle respiratorische Infektionen • Virale respiratorische Infektionen • TORCH Infektionen • Vektor-übertragene Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Kinderkrankheiten / Impftiter • Sexuell übertragbare Erkrankungen • Zoonosen • Andere bakterielle und virale Infektionen
--	---

NOUVEAU: VirClia® Lotus System

VirClia® est la gamme de produits de chimiluminescence de VirCell® en format monotest avec un large panel de tests de sérologie. Outre le système VirClia® déjà bien établi, le nouveau système VirClia® Lotus est maintenant disponible et offre un débit plus élevé, un *random access* ainsi que la possibilité d'un chargement en continu. Les monotests VirClia® contiennent les réactifs, calibrateurs et contrôles prêts à l'emploi, ce qui évite de devoir traiter les échantillons par série. Le large éventail de produits VirClia® comprend plus de 80 paramètres, dans les domaines suivants:

<ul style="list-style-type: none"> • Infections bactériennes respiratoires • Infections virales respiratoires • TORCH infections • Infections à transmission vectorielle 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladies infantiles / suivi de vaccination • Maladies sexuellement transmissibles • Zoonoses • Autres infections virales et bactériennes
--	---

RUWAG Handels AG

Bielstrasse 22

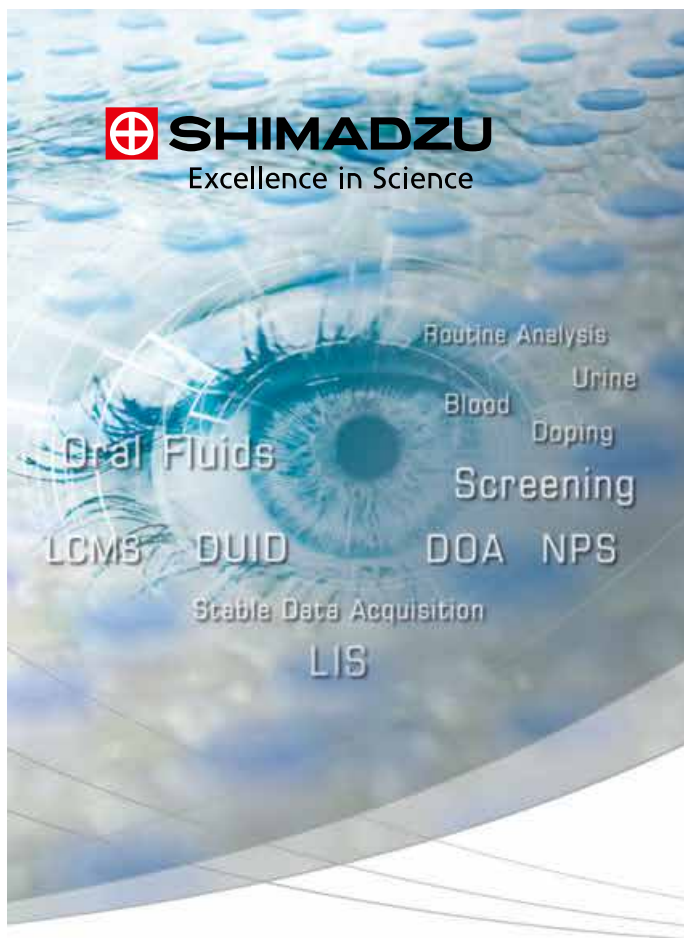
CH-2544 Bettlach

Tel +41 32 644 27 27

Fax +41 32 644 27 37

ruwag@ruwag.ch

www.ruwag.ch



No doubt

The new CLAM-2030 paves the way in automation of LC-MS/MS in clinical applications. This revolutionary preparation module performs all process steps automatically, from pretreatment to measurement and export of data to a LIS system. The CLAM-2030 fully ensures reliable and rapid operations with no doubt, even when non-scientific staff handle the procedures.

Much faster preparatory process

in just 3 to 8 minutes instead of 15 to 20 minutes conventionally

Choice of optimal analytical methods

applying commercial kits and other methods as well as screening with toxicology database

Fully compatible with the powerful triple quad LCMS series

providing highest sensitivity, speed and robustness

Meets the needs of clinical research sites

by stable data acquisition, lower running costs and improved work efficiency

www.shimadzu.ch/no-doubt

Wohlbefindens zusammen mit einem Ausschluss von Personen mit Erkrankungen, die deutliche Auswirkungen auf den Metabolismus haben können, wie z.B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen oder aktive Neoplasie. Es hat sich gezeigt, dass die Referenzindividuen je nach zugrunde liegendem Parameter ausgesucht werden sollten. Ein «One size fits all»-Ansatz kann irreführende Referenzintervalle hervorbringen. So wurde in einer renommierten und gross angelegten Referenzintervallstudie für den Parameter Ferritin für 38- bis 79-jährige Personen das obere Limit des Referenzintervalls mit 715 ng/mL festgelegt (notabene mit einer analytischen Methode, die im Vergleich mit anderen Methoden eher niedrigere Werte findet) [11]. Die obere Grenze zur Erfassung einer Eisenüberladung ist bei Männern mit 300 ng/mL empfohlen, was deutlich in Diskrepanz steht zum oben aufgeführten oberen Referenzlimit [12]. Im Rahmen der SENIORLAB-Studie haben wir eine sorgfältige Selektion von Referenzindividuen vorgenommen, sodass deutlich tiefere obere Referenzlimiten gefunden werden können als in Referenz 11.

Besonderheiten von Referenzintervallen bei Senioren

In Analogie zu Kindern, die aufgrund einer eigenen Biologie nicht als junge Erwachsene angesehen werden können, gelten auch Senioren nicht einfach als alte Erwachsene. Erste Resultate der SENIORLAB-Studie konnten zeigen, dass es bei häufig eingesetzten Parametern (z.B. Hämoglobin, Thrombozyten, Ferritin, TSH) Alters- und z.T. auch geschlechtsspezifische Referenzintervalle für Senioren gibt. Es konnte auch gezeigt werden, dass sich diese erheblich von den gängig verwendeten, auf jüngere Referenzkollektive rückverfolgbaren Referenzintervallen unterscheiden. Es ist zu erwarten, dass eine Einführung solcher altersgerechteren Referenzintervalle in einer treffsicheren Diagnostik resultiert, die gleichsam Unter-, aber auch Überdiagnose vermindern vermag. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass bei gewissen Parametern keine Altersabhängigkeit besteht, so z.B. bei Elektrolyten (Natrium, Chlorid, Calcium) oder gewissen Markern des Vitamin-B12-Stoffwechsels (Vitamin B12, Holotranscobalamin) [13].

Ausblick

Für viele Labortests stehen im Moment noch keine adäquaten Referenzintervalle für Senioren zur Verfügung. Laufende Studien und Multizenterinitiativen werden diese Lücke mittels direkter Methoden verkleinern. Diese Anstrengungen werden begleitet durch einfacher durchzuführende indirekte Ermittlungen von Referenzintervallen, die auch, z.B. im Rahmen des Projektes Swiss BioRef, die Ermittlung von personalisierten Referenzintervallen ermöglichen sollen.

Korrespondenz
martin.risch@ksg.ch

Referenzen

Online unter www.sulm.ch/d/pipette -> Aktuelle Ausgabe (Nr. 5-2019)