

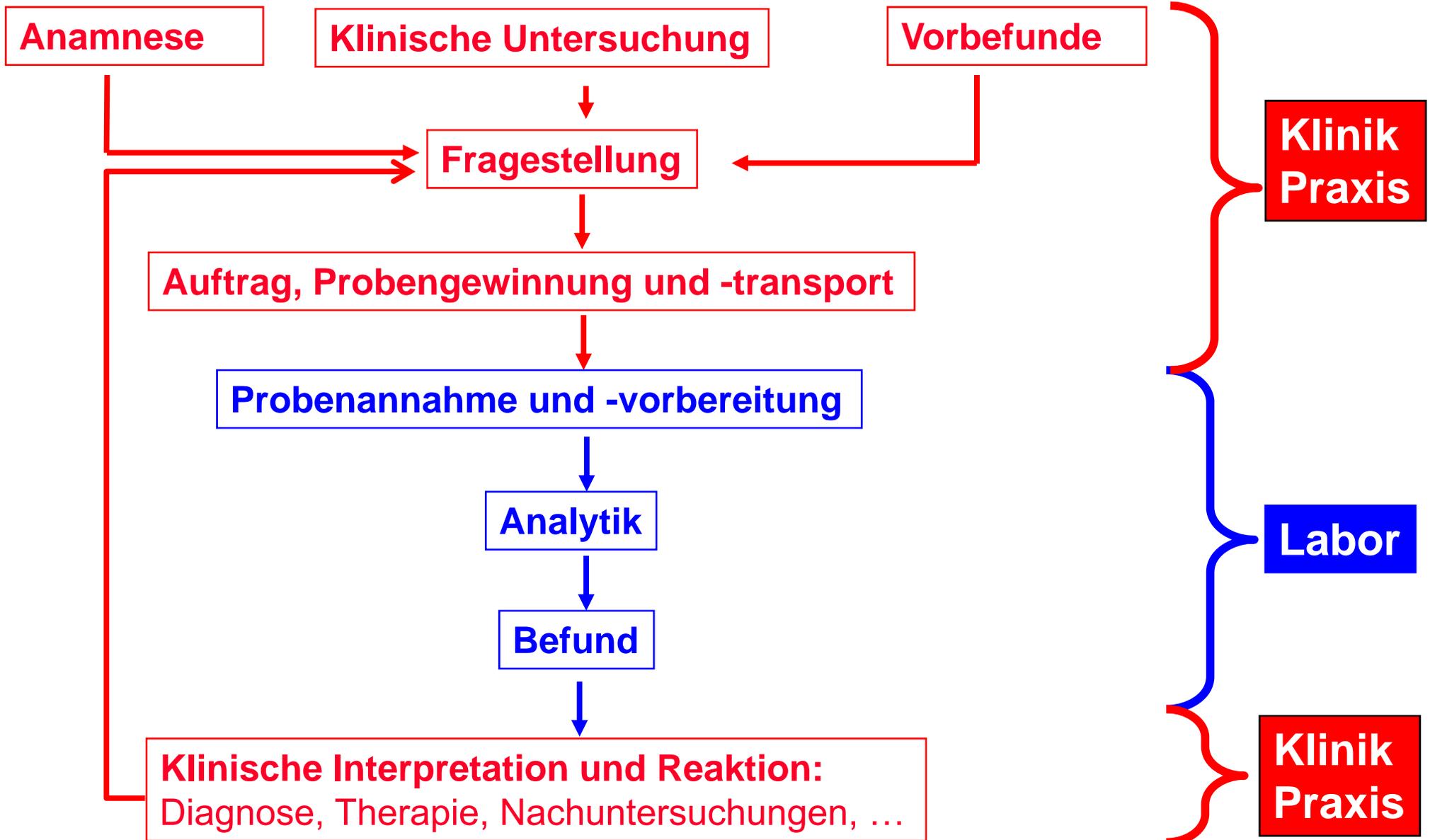
Labordiagnostik für urologische Patienten

Arnold von Eckardstein

Institut für Klinische Chemie

(Universitätsspital Zürich und Universität Zürich)

Weg der labormedizinischen Untersuchung



Fehlerursachen im labormedizinischen Prozess

(Plebani: *Ann. Clin. Biochem.* 2010 47: 101-110)

- **Prä-Analytik in Praxis und Klinik** **46 - 69%**
Anforderung ungeeigneter Tests, Patienten/Probenverwechslung, falsches Material, Fehler bei Probengewinnung oder –transport
- **Prä-Analytik im Labor** **3 - 5%**
Fehler beim Sortieren, Routen, Aliquotieren, Zentrifugieren, Kennzeichnen, etc.
- **Analytik** **7 - 13%**
Fehlfunktionen von Geräten, Interferenzen, mangelhafte Qualitätssicherung, etc.
- **Post-Analytik im Labor** **13 - 20%**
Fehler bei der Dateneingabe, Validierung, Berichterstattung, zu lange turn-around-time, Unterlassene Berichte kritischer Befunde, etc.
- **Post-Analytik in Praxis und Klinik** **25 - 46%**
Fehlerhafte Interpretation, verzögerte oder verpasste Reaktion, ungeeignetes follow-up, unterlassene Suche nach Beratung, etc.

"Laborfehler"

● Ursachen implausibler Laborbefunde:

- Präanalytik ca. 70%
- Analytik ca. 10%
- Postanalytik ca. 20%

● Patienten-Outcome

- kein Effekt bei ca. 75%
- Modifikation der Behandlung bei ca. 5%
- Weitere Untersuchungen bei ca. 20%

Arbeitsgruppenbericht/Working Group Report

Alexander von Meyer*, Janne Cadamuro, Thomas Streichert, Eberhard Gurr, G. Martin Fiedler, Alexander Leichtle, Astrid Petersmann, Karl-Heinz Pick, Matthias Orth, Lorenz Risch, Oswald Sonntag, York Schmitt, Bernhard Wiegel, Gottfried Töpfer und Walter G. Guder, Arbeitsgruppe „Extraanalytische Qualität“ der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie (SGKC/SSCC) und der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC)

Standard-Arbeitsanleitung zur peripher venösen Blutentnahme für die labormedizinische Diagnostik

Standard operating procedure for peripheral venous blood sampling

Beobachtungsstudie zur präanalytischen Praxis in 27 deutschen, Schweizer u. österreichischen Spitälern (1933 Röhren, 777 Blutentnahmen)

Pre-analytical handling issue	Observed	Possible consequences
Incorrect patient ID procedure (conscious patients, n=745*)	60%	Misidentification (false test results for the patient)
Tubes labeled after blood collection (n=777)	32%	Misidentification, unlabelled tubes arriving in laboratory
Pumping with the fist (n=680**)	16%	Elevated potassium ⁷
Desinfectant not dry before venipuncture (n=680**)	22%	Hemolysis, venipuncture may be painful for the patient ⁸
Tourniquet time >1min (n=680**)	55%	Hemoconcentration (elevated results for cells, proteins and protein-bound analytes), hemolysis ⁸⁻¹⁰
incorrect order of draw (n=777)	65%	depending on the specific order of draw: Incorrect coagulation test results, elevated potassium, etc. ^{8,11}
Tubes not mixed (n=1933)	63% of the tubes	Fibrin strands and fibrin formation in serum tubes, microclots in hematology samples, fibrin in plasma samples
Citrate tubes underfilled (n=3194)	7% of the citrate tubes	Incorrect coagulation test results ¹²

* excluding blood collections from unconscious patients,

** excluding blood collections from indwelling catheters that were not inserted directly prior to blood collection procedure

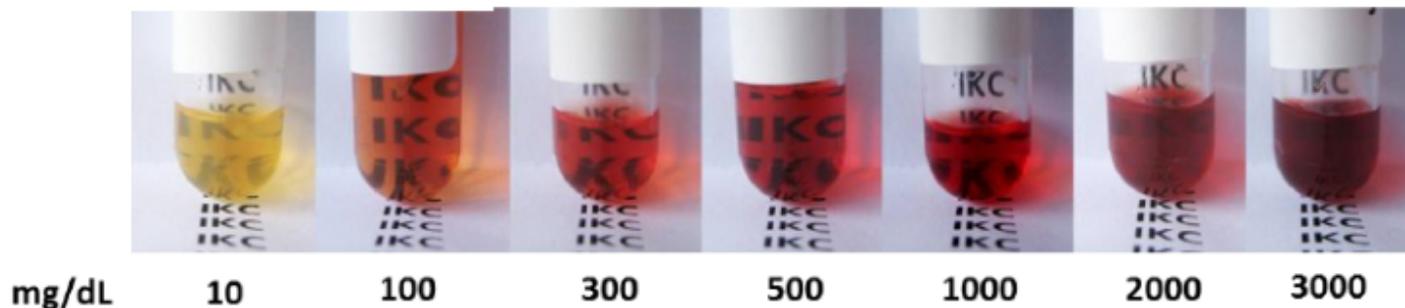
Poster von Schlüter, Nauck, Fiedler, Guder, Knüppel, Stürmer, Petersmann an der DGKL-Jahrestagung Mannheim 2012

Hämolyse – Definition und Klassifizierung

Definition: Auflösung der Erythrozyten-Zellmembran und Austritts des Zellinhaltes.

Klassifizierung	Index (mg/dl)	Auswirkung auf Labormesswerte
Ohne Hämolyse	0-29	
Leichte Hämolyse	30-99	LDH signifikant erhöht (gesperrt)
Moderate Hämolyse	100-299	K, AST signifikant erhöht (gesperrt)
Starke Hämolyse	> 300	Diverse Parameter signifikant verändert

Hämolyse im Blut



Vermeidung der Hämolyse bzw. der zugrundeliegenden Fehler

- ✓ Verwendung von Einmalgebrauchsartikeln
- ✓ Vermeidung von Blutentnahmen aus Venenverweilkathetern
- ✓ Vermeidung von «Stochern» und langer Stauzeiten (< 1 Minute)
- ✓ Ausreichende Trockenzeit für Haut-Desinfektionsmittel
- ✓ Vermeidung von starkem Schütteln beim Mischen und Transport
- ✓ Vermeidung von extremen Temperaturen (cave Proben transport im Auto oder per Fahrrad) und intensiver Bestrahlung
- ✓ Möglichst kein Versand von Vollblut
- ✓ Korrekte Zentrifugation
 - inert 1 Stunde
 - mit zunehmendem Alter der Probe steigt die Hämolyse neigung
- ✓ Abtrennung der Zellen von Serum/Plasma
 - Trenn-Gel
 - Stöpsel

Labordiagnostik für urologische Patienten

Take Home Message 1

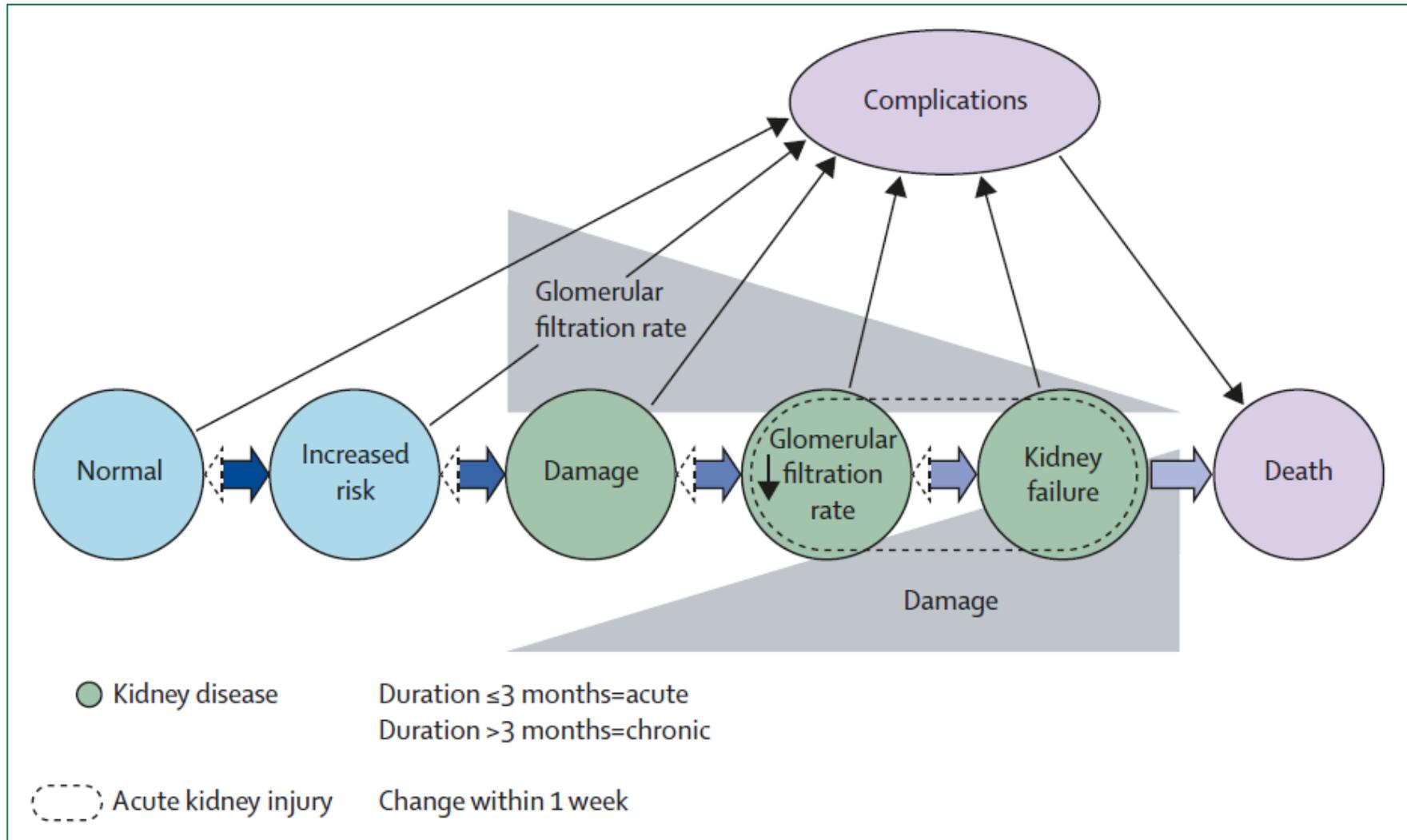
Prä-analytische Fehler sind die häufigste Ursache von implausiblen Laborergebnissen

Beachte «Spielregeln» bei Gewinnung, Lagerung und Transport von Laborproben !!!

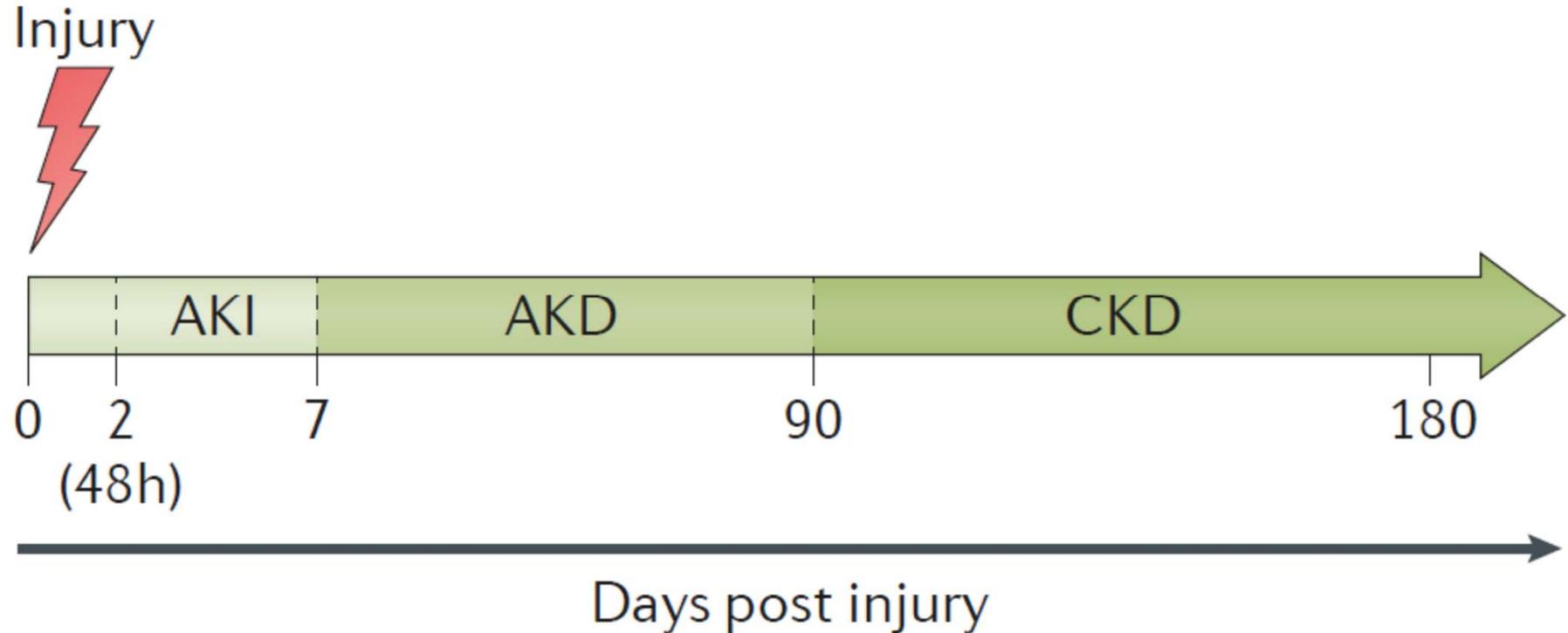
Labordiagnostik in der Urologie

Klinik	Labor
Entzündliche Erkrankungen der Niere und harnableitenden Organe	Nierenfunktion , Urinstatus, Blutbild, Entzündungsmarker, Mikrobiologie,
Nephro-/Urolithiasis	Urinstatus, Konkremente, Harnsäure und andere spezielle Stoffwechseluntersuchungen
Erkrankungen der Prostata	PSA, Mikrobiologie
Urogenitale Krebserkrankungen	Tumormarker, diverse Marker für Organschäden durch Metastasen (Knochen, Leber, Blutbild, ...)
Andrologie und männliche Infertilität	(Sexual)hormone, Spermogramm
Peri- und postoperativ	Blutbild, Blutgruppe, Vitalparameter
Verlaufs-/Therapie-Kontrolle	Diverse Laboruntersuchungen je nach Krankheit und Therapie

Verlauf von Nierenerkrankungen



Progression des Akuten Nierenschadens (*Acute Kidney Injury*)



Definition der Akuten Nierenschädigung

(*Acute Kidney Injury = AKI; früher Akutes Nierenversagen*)

Auftreten eines der folgenden Kriterien (ungewichtet):

- Anstieg des Serumkreatinins um $>26.5 \mu\text{mol/l}$ innerhalb von 48 Stunden; oder
- Anstieg des Serumkreatinins um den Faktor ≥ 1.5 innerhalb der letzten 7 Tage; oder
- Urinausscheidung $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ seit 6 Stunden

Häufigkeit, Mortalität und Ursachen des Akuten Nierenversagens

- variable Angaben zur Inzidenz:
 - < 5% hospitalisierte Patienten; >30% Intensivmedizin-Patienten
- Mortalität 15 – 60%

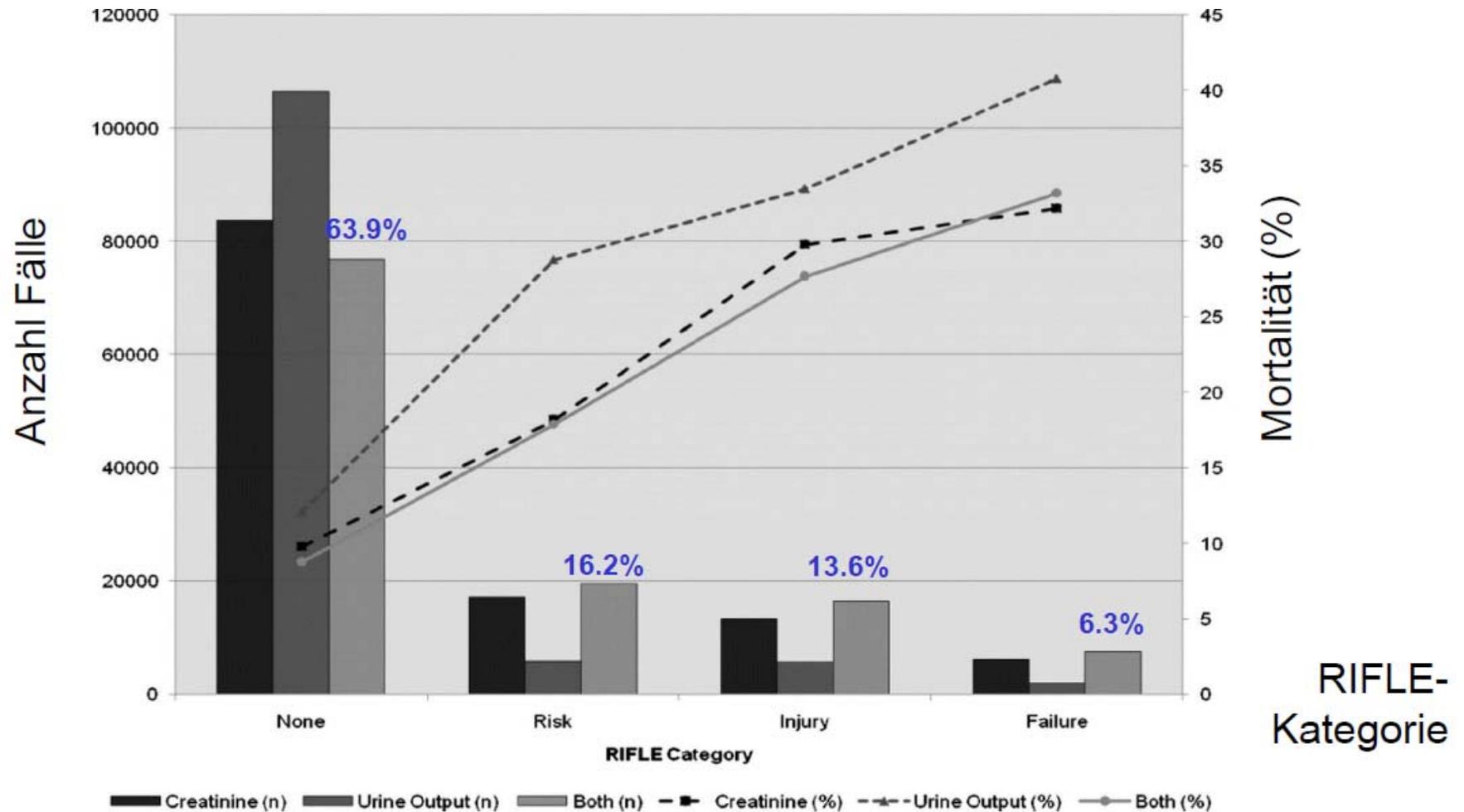
Risiko-Expositionen	Suszeptibilität
Sepsis	Dehydratation, Volumenverlust
Herz-Kreislauf-Stillstand	Fortgeschrittenes Lebensalter
Verbrennungen, Schwere Verletzungen	Chronische Nierenerkrankung
Grosse chirurgische Operationen, insbes. Herz-Chirurgie (Herz-Lungen-Maschine)	Andere chronische Erkrankungen (Diabetes, Krebs, Herz, Lunge, Leber)
Schwere Erkrankungen («Critical Illness»)	Anämie
Nephrotoxische Medikamente und Diagnostika (Röntgenkontrastmittel)	Weibliches Geschlecht
Vergiftungen	Afrikanische Ethnizität

KDIGO Klassifikation des Akuten Nierenschadens (Acute Kidney Injury)

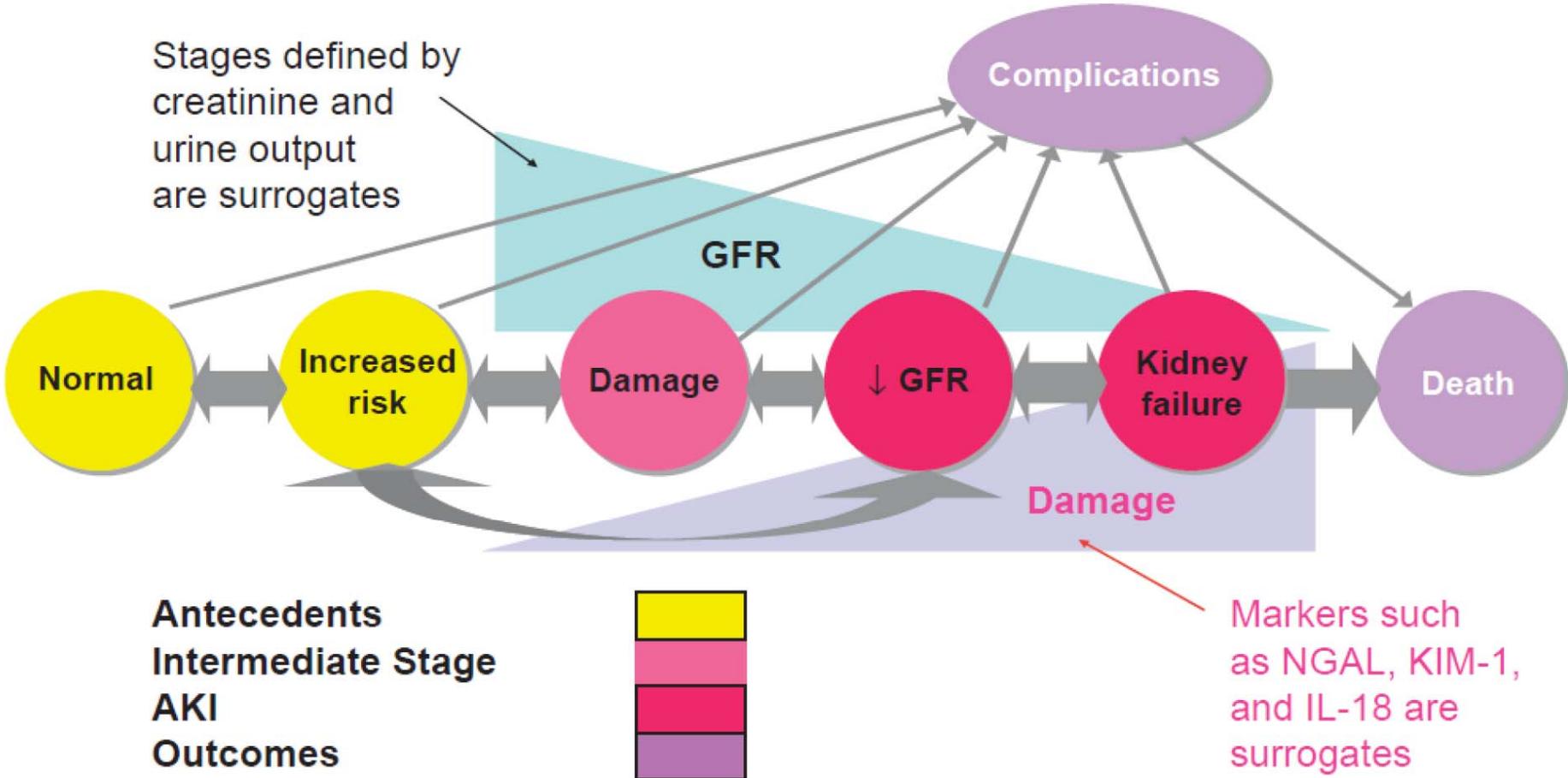
Stadium	Kreatinin-Kriterien	Urinausscheidung
1	Anstieg $\text{Krea}_{\text{basal}}$ um Faktor 1.5 – 1.9 <u>oder</u> um $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$	$<0.5 \text{ mL/kg/h}$ über $>6\text{h}$
2	Anstieg $\text{Krea}_{\text{basal}}$ um Faktor 2.0 – 2.9	$<0.5 \text{ mL/kg/h}$ über $>12\text{h}$
3	Anstieg $\text{Krea}_{\text{basal}}$ um Faktor ≥ 3.0 <u>oder</u> um $> 354 \mu\text{mol/L}$ <u>oder</u> Beginn einer Nierenersatztherapie <u>oder</u> , bei Patienten < 18 Jahre, Abfall der eGFR $< 35 \text{ ml/min/1.73 m}^2$	$<0.3 \text{ mL/kg/h}$ über $>24\text{h}$ <u>oder</u> Anurie ≥ 12 Stunden

Inzidenz und Spital-Sterblichkeit von Intensivmedizin-Patienten n. RIFLE-Kategorien

(ANZICS APD 2000-2005: 120'123 ICU-Patienten)



Progression des Akuten Nierenschadens



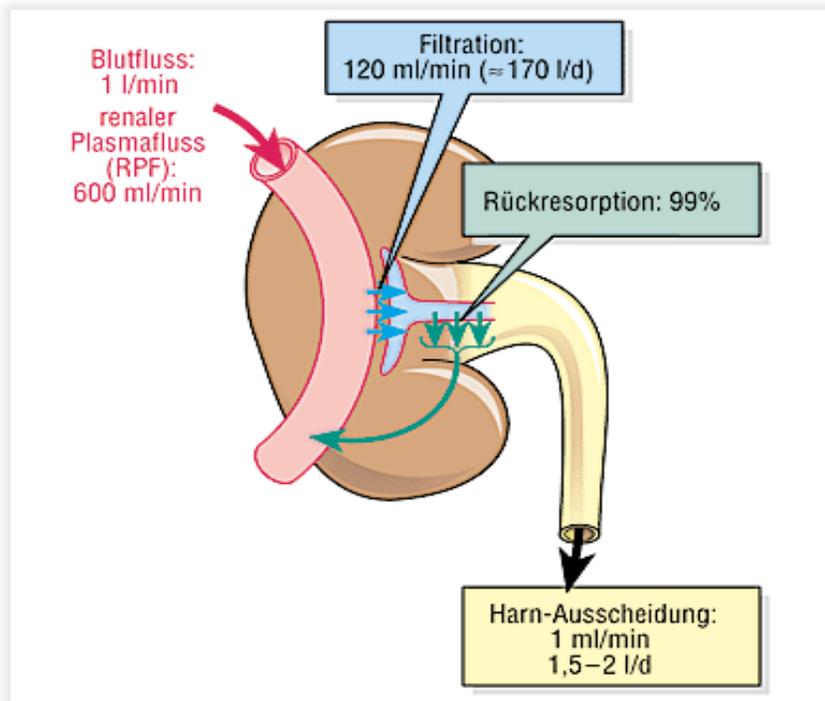
frühere Erkennung und Prävention von AKI
Situations ohne Kreatinin-Vorwert

Chronische Niereninsuffizienz - Definition

- 1. Nierenschaden während ≥ 3 Monaten, mit *oder* ohne Funktionseinschränkung (\downarrow GFR), manifestiert durch**
 - **strukturelle Veränderungen**
 - Histopathologie
 - Imaging (z.B. Sonografie)
 - **Marker des Nierenschadens**
 - Proteinurie/Albuminurie
 - Pathologisches Urinsediment (insbesondere Hämaturie)
 - Elektrolytstörungen und andere Befunde bei tubulären Pathologien
- 2. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1.73 m² während ≥ 3 Monaten, mit *oder* ohne Nachweis eines Nierenschadens**

Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 2002; 39 (suppl 1): S1-S266



Von allen Glomerula pro Zeiteinheit produzierte Menge an Primärharn (= Summe der GFR der Einzelglomerula).

Bester globaler Index der Nierenfunktion.

Normwerte:

$127 \pm 20 \text{ ml/min/1.73m}^2 \text{ m}$

$118 \pm 20 \text{ ml/min/1.73m}^2 \text{ f}$

$$C_x = \frac{[U_x] \times V}{[S_x] \times t}$$

- **C_x = Clearance (in mL/min)**
- **[U_x] = Urinkonzentration (in mol/L)**
- **V = Urinvolumen (in mL)**
- **[S_x] = Serumkonzentration (in mol/L)**
- **t = Zeit (in min)**

Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

KDIGO Working Group: Kidney International Supplement 2013; 3: 1-150

STADIUM

GFR*
(ml/min/1.73 m²)

1. Nierenschaden mit normaler / ↑GFR	> 90
2. Nierenschaden mit leicht ↓GFR	60 - 89
3. Mittelschwere Niereninsuffizienz	30 - 59
3a) mild bis moderat	45 - 59
3b) moderat bis schwer	30 - 44
4. Schwere Niereninsuffizienz	15 - 29
5. Nierenversagen (Urämie)	< 15 / Dialyse

* GFR = glomeruläre Filtrationsrate

Relevanz und Konsequenzen einer erniedrigten GFR

Relevanz

- Prädiktor der Progression einer chronischen Nierenerkrankung
- Kardiovaskulärer Risikofaktor, auch schon bei milder ↓ GFR
- erhöhtes Toxizitätsrisiko bei Medikamenten und Diagnostika (z.B. Kontrastmittel)
- renale Anämie
- renale Osteopathie

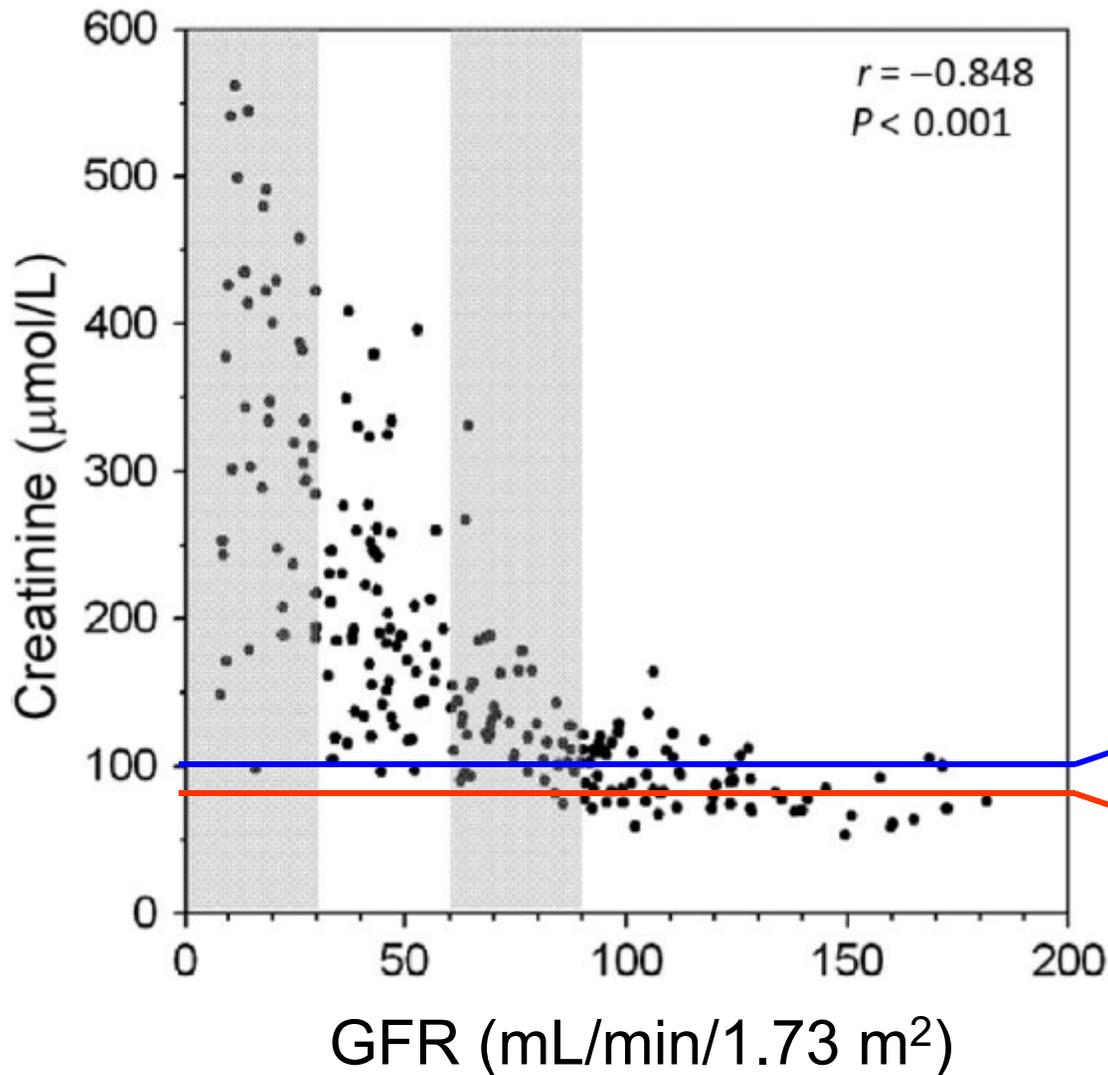
Interventionen:

- Progression kann verlangsamt werden (z.B. Nicht-Rauchen, optimierte Blutdruck-, Diabetes-, Lipid-Einstellung)
- Kardiovaskuläres Risiko ist modifizierbar
- Dosisanpassung / Vermeidung gewisser Medikamente

Zielgruppen für ein Screening nach einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD)

- Alter > 60 Jahre
- Diabetes mellitus
- Arterieller Bluthochdruck
- Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen
- Harnwegsinfektionen
- Harnwegsverschlüsse
- Autoimmun- und Systemerkrankungen
- Nephrotoxische Medikamente
- Nach akuter Nierenschädigung

Beziehung Serum-Kreatinin und GFR



Kreatinin ist ein unsensitiver Marker der Nierenfunktion. Die Serum-Kreatinin Konzentration alleine sollte nicht gebraucht werden, um die Nierenfunktion einzuschätzen.

*National Kidney Foundation.
Am J Kidney Dis 39:S1-S266, 2002 (suppl 1)*

Obere Referenzbereiche:

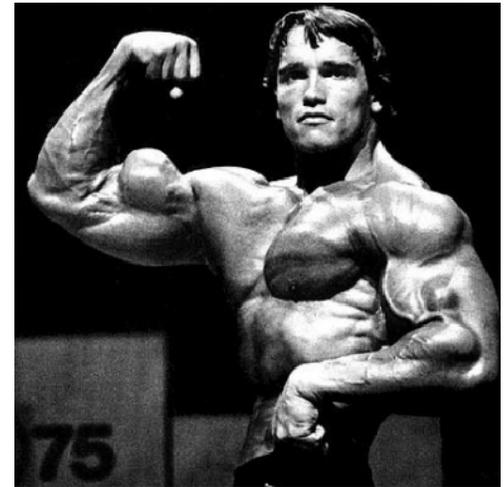
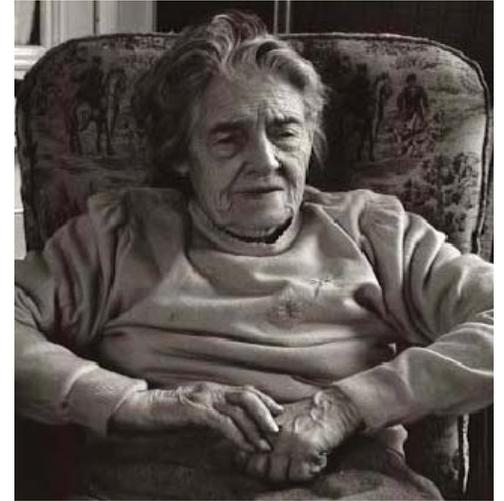
Männer: 106 µmol/L

Frauen: 80 µmol/L

Serum-Kreatinin zur Einschätzung der GFR?

Serum Kreatinin ist durch die GFR und von der GFR unabhängige Faktoren beeinflusst:

- Geschlecht (Männer generieren mehr Kreatinin)
- Rasse (Schwarze generieren mehr Kreatinin)
- Muskelmasse
- Diät (Einnahme von gekochtem Fleisch ↑ Kreatinin, Kreatinpulver)
- Lebererkrankung (↓ Synthese bei Leberzirrhose)
- Tubuläre Sekretion (10-15% bei normaler GFR, ↑ bei ↓ GFR: 50% bei <20)
- Medikamente (Trimethoprim und Cimetidin ↑ Kreatinin)



Kreatinin 140 μ mol/L

Gleichungen zur Abschätzung der glomerulären Filtration (eGFR)

(Ferguson & Waikar, Clin. Chem. 2012, 58: 680-689)

Name	Equation
Adults	
Cockcroft–Gault	$eCrCl^b \text{ (mL/min)} = (140 - \text{age in years}) \times (\text{weight in kilograms}/72 \times \text{SCr}) \times (0.85 \text{ if female})$
MDRD (4-variable, not IDMS-traceable)	$eGFR \text{ [mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}] = 186 \times (\text{SCr})^{-1.154} \times (\text{age in years})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American})$
MDRD (IDMS-traceable creatinine)	$eGFR \text{ [mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}] = 175 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{age in years})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American})$
CKD-EPI (IDMS traceable)	$eGFR \text{ [mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}] = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times (1.018 \text{ if female}) \times (1.159 \text{ if African American}),$ where κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of S_{Cr}/κ or 1, and max indicates the maximum of S_{Cr}/κ or 1]
Children	
Modified Schwartz	$eGFR \text{ [mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}] = (0.413 \times \text{height in centimeters})/(\text{Scr})$

^a For all equations listed, serum creatinine (SCr) is in milligrams per deciliter.

^b eCrCl, estimated Cr clearance; IDMS, isotope dilution mass spectrometry; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Limitationen der GFR-Schätzung

- Kinder und Jugendliche (*eigene Schätzformeln, z.B. nach Schwartz*)
- Menschen > 70 Jahre (*BIS1-Formel*)
- sehr muskulöse oder adipöse Menschen
- schwere Malnutrition (Kachexie, Anorexie)
- Leber- oder Nierentransplantation
- Leberzirrhose
- Schwangere
- Skelettmuskelerkrankungen
- Quadriplegie / Paraplegie, Amputierte
- rein vegetarische Ernährung
- Schnell wechselnde Nierenfunktion
- Bedarf einer genauen Angabe der Nierenfunktion

*Schätzung der GFR
durch Formeln,
die Cystatin C allein
oder in Kombination
mit Kreatinin einsetzen*

In diesen Situationen soll die CKD-EPI-Formel nicht angewandt werden
(gilt auch für die zuvor empfohlene und verschiedentlich noch genutzte MDRD-Formel)

Albuminurie ist wichtige Komponente der CKD-Kategorisierung

Divergente Empfehlungen durch verschiedene Organisationen

KDIGO empfiehlt alle Patienten aus kardiorenenalen Risikogruppen, d.h. mit:

- Diabetes mellitus
- Bluthochdruck
- kardiovaskulärer Krankheit
- positiver Familiengeschichte für chron. Niereninsuffizienz
- Hyperlipidämie
- Metabolischem Syndrom
- Raucher
- nephrotoxischen Medikamenten
- chron. Infektionen, Entzündungen
- bestimmten Krebserkrankungen

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Labordiagnostik für urologische Patienten

Take Home Messages 2

- Die Serum Kreatinin-Konzentration soll nicht allein verwendet werden, um die Nierenfunktion einzuschätzen. Medizinische Laboratorien sollen zusätzlich die glomeruläre Filtrationsrate schätzen (eGFR).
- Cystatin C eignet sich in Ausnahmesituationen besser zur Einschätzung der Nierenfunktion als Kreatinin (eigene eGFR-Formeln).
- Albuminurie ist prognostisch bei chronischer Niereninsuffizienz (CKD) und Akuter Nierenschädigung (AKI). Die Kombination von Albuminurie und eGFR ist Teil der neuen CKD Klassifikationen.

Labordiagnostik in der Urologie

Klinik	Labor
Entzündliche Erkrankungen der Niere und harnableitenden Organe	Nierenfunktion, Urinstatus , Blutbild, Entzündungsmarker, Mikrobiologie,
Nephro-/Urolithiasis	Urinstatus , Konkremente, Harnsäure und andere spezielle Stoffwechseluntersuchungen
Erkrankungen der Prostata	PSA, Mikrobiologie
Urogenitale Krebserkrankungen	Tumormarker, diverse Marker für Organschäden durch Metastasen (Knochen, Leber, Blutbild, ...)
Andrologie und männliche Infertilität	(Sexual)hormone, Spermogramm
Peri- und postoperativ	Blutbild, Blutgruppe, Vitalparameter
Verlaufs-/Therapie-Kontrolle	Diverse Laboruntersuchungen je nach Krankheit und Therapie

Untersuchungen von Urin, Liquor, Punktat, Saliva, Stuhl usw.

Salvette		URINPORTION		DIALYSAT, LIQUOR, PUNKTAT		STUHLPORTION	
SAMMELURIN ③ Urinvolumen (ml): 24 Std. Urin Sammelzeit:		Herkunft: <input type="checkbox"/> Mittelstrahl <input type="checkbox"/> Einmal-Katheter <input type="checkbox"/> Dauer-Katheter <input type="checkbox"/> Erst-Urin <input type="checkbox"/> Andere Herkunft:		Dialysat Liquor Punktat Punktate: <input type="checkbox"/> Aszites <input type="checkbox"/> Synovialis <input type="checkbox"/> Pleura <input type="checkbox"/> Easy Flow <input type="checkbox"/> Anderes Punktat:		<input type="checkbox"/> Blutnachweis <input type="checkbox"/> Pankreas-Elastase 1 <input type="checkbox"/> Calprotectin KONKREMENTE <input type="checkbox"/> Harnstein <input type="checkbox"/> Gallenstein <input type="checkbox"/> Artefakt <input type="checkbox"/> andere Herkunft:	
ELEKTROLYTE und WASSERHAUSHALT <input type="checkbox"/> Osmolalität <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> Natrium <input type="checkbox"/> Kalium <input type="checkbox"/> Chlorid <input type="checkbox"/> Magnesium <input type="checkbox"/> Calcium, total <input type="checkbox"/> Phosphat <input type="checkbox"/> Phos.-Clearance ⑤⑧		PROTEINE <input type="checkbox"/> Protein, total <input type="checkbox"/> Albumin ENZYME <input type="checkbox"/> Pankreas-Amylase ⑤		ALLGEMEINES <input type="checkbox"/> Urinstatus (Streifenfest + Sed.) ④ <input type="checkbox"/> Nephritis Diag o. Kristalle ④ <input type="checkbox"/> Decoy-Zellen ④ <input type="checkbox"/> Trichomonaden ⑫ <input type="checkbox"/> Clinitest <input type="checkbox"/> Schwangerschaftstest <input type="checkbox"/> INH/soniazid, ql. <input type="checkbox"/> pH		BIOPSIE <input type="checkbox"/> Eisen <input type="checkbox"/> Kupfer ATEMTEST <input type="checkbox"/> 13C-Helicobacter pylori (Testkit im IKC erhältlich) SALIVA <input type="checkbox"/> Cortisol im Speichel	
METABOLITE <input type="checkbox"/> Glukose <input type="checkbox"/> Harnstoff <input type="checkbox"/> Kreatinin <input type="checkbox"/> Kreatinin-Clearance gemessen ⑧ <input type="checkbox"/> Harnsäure <input type="checkbox"/> Citrat <input type="checkbox"/> 5-Aminolävulinsäure ⑩ <input type="checkbox"/> Porphobilinogen ⑩ <input type="checkbox"/> Xylose-Test ①⑥ <input type="checkbox"/> Oxalat ⑤ <input type="checkbox"/> Ammonium ⑭		HORMONE <input type="checkbox"/> Katecholamine ⑤⑨ <input type="checkbox"/> Metanephrine ⑤⑨ <input type="checkbox"/> VMS u. HVA ⑤⑨ <input type="checkbox"/> HIES ⑤⑨ <input type="checkbox"/> Cortisol ② METALLE <input type="checkbox"/> Kupfer ⑦ <input type="checkbox"/> Zink ⑦		ELEKTROLYTE und WASSERHAUSHALT <input type="checkbox"/> Osmolalität <input type="checkbox"/> Natrium <input type="checkbox"/> Chlorid <input type="checkbox"/> Kalium <input type="checkbox"/> Magnesium <input type="checkbox"/> Calcium, total <input type="checkbox"/> Phosphat METABOLITE <input type="checkbox"/> Harnstoff <input type="checkbox"/> Kreatinin <input type="checkbox"/> Fraktionierte Harnstoffexkretion ⑧ <input type="checkbox"/> Porphobilinogen, ql. ⑩⑫ <input type="checkbox"/> Deoxypyridinolin ⑪		ALLGEMEINES <input type="checkbox"/> Hämatokrit ELEKTROLYTE und WASSERHAUSHALT <input type="checkbox"/> Osmolalität <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> Natrium <input type="checkbox"/> Kalium <input type="checkbox"/> Magnesium <input type="checkbox"/> Calcium, total <input type="checkbox"/> Chlorid <input type="checkbox"/> Phosphat METABOLITE <input type="checkbox"/> Glukose <input type="checkbox"/> Laktat <input type="checkbox"/> Harnstoff <input type="checkbox"/> Kreatinin <input type="checkbox"/> Harnsäure <input type="checkbox"/> Bilirubin <input type="checkbox"/> Cholesterin <input type="checkbox"/> Triglyzeride PROTEINE <input type="checkbox"/> Protein, total <input type="checkbox"/> Albumin ⑬ ENZYME <input type="checkbox"/> LDH <input type="checkbox"/> AST (GOT) <input type="checkbox"/> ALT (GPT) <input type="checkbox"/> γ-GT <input type="checkbox"/> Aik. Phosphatase <input type="checkbox"/> Pankreas-Amylase HORMONE <input type="checkbox"/> Orexin A ⑰	
Herzinfarkt-Risiko: Lipidstatus plus Zusatzangaben Alter: (Jahre)		PROTEINE <input type="checkbox"/> Protein, total ⑬ <input type="checkbox"/> Albumin <input type="checkbox"/> Transferrin ⑬ <input type="checkbox"/> Immunglobulin G ⑬ <input type="checkbox"/> α1-Mikroglobulin ⑬ <input type="checkbox"/> α2-Makroglobulin ⑬ <input type="checkbox"/> Proteinuriedifferenz (Albumin, Transferrin, IgG, α1-Mikroglobulin, α2-Makroglobulin) ⑬⑯		In spez. Liquor-Röhrchen sofort ins Labor <input type="checkbox"/> Osmolalität <input type="checkbox"/> Natrium <input type="checkbox"/> Chlorid <input type="checkbox"/> Kalium <input type="checkbox"/> Magnesium <input type="checkbox"/> Calcium, total <input type="checkbox"/> Phosphat <input type="checkbox"/> Harnstoff <input type="checkbox"/> Kreatinin <input type="checkbox"/> Fraktionierte Harnstoffexkretion ⑧ <input type="checkbox"/> Porphobilinogen, ql. ⑩⑫ <input type="checkbox"/> Deoxypyridinolin ⑪		Weitere Untersuchungen über Dienstademiker (044 25) 5 22 68	

Bemerkungen:

- ① Nur nach Absprache
- ② 10 g Borsäure (erhältlich im IKC) im Sammelgefäß vorlegen.
- ③ 24h-Sammelurin: Vorschrift zur 24h-Urin-Sammlung siehe Vademecum. Immer Probenmaterial und Karte zusammen schicken.
- ④ Urinstatus: 10 ml frischen Urin sofort ins Labor schicken. Sedimentbeurteilung erfolgt nur bei positivem Streifenfest.
- ⑤ HIES, Katecholamine, VMS, Ca, Mg, Phosphat, Oxalat: 10 ml HCl 20% (erhältlich im IKC) im voraus ins Sammelgefäß.
- ⑥ Xylose-Test: 5h Sammelzeit, bei 4°C 24h stabil, bei Raumtemperatur mit Thymol-Isopropanol-Zusatz 48h stabil.
- ⑦ Spurenelemente im 24h-Sammelurin: Spezialgefäß vom IKC
- ⑧ Clearance/Harnstoffexkretion: Blut in Vacutainer grün und Urin schicken.
- ⑨ HIES, Katecholamine, VMS: Diät, siehe Vademecum; im Dunkeln aufbewahren.
- ⑩ Porphyrine und Porphobilinogen: im Dunkeln aufbewahren.
- ⑪ Deoxypyridinolin: 2. Morgenerin, im Dunkeln aufbewahren.
- ⑫ Trichomonaden und Porphobilinogen: frischer Urin sofort ins Labor.
- ⑬ 2. Morgenerin
- ⑭ Ammonium: 1 g Thymol und 30 ml Paraffinöl im voraus ins Sammelgefäß.
- ⑮ Albumin im Liquor: Blut in Vacutainer rot und Liquor schicken
- ⑯ mindestens 5 ml Urin
- ⑰ Keine Pflichtleistung der Krankenversicherung gemäss KVG

Laboruntersuchungen im Urin

Screening (asymptomatische Patienten):

Streifenfesttest
 + automatisierte Mikroskopie
 +/- Mikroskopie des Sediments
 (Schwangerschaftstest, Albuminurie)

Diagnostische Abklärung (symptomatische Patienten):

Streifenfesttest, Sediment, Urinkultur, Proteinurie-Quantifizierung und -Differenzierung, andere spezifische Untersuchungen

Probengewinnung für Urin-Untersuchungen

(ideale Situationen, im Notfall ist jede Spontanurinprobe nutzbar)

Urinstatus & -sediment:

1. (oder 2.) Morgenurin, Mittelstrahl
< 3h im Labor

Bakteriologie:

Mittelstrahlurin, (Katheterurin)
Reinigung der äusseren Genitale
< 1h im Labor

Quantitative Untersuchungen:

(Proteinuriedifferenzierung,
Metabolite, Hormone, etc)

2. Morgenurin
(+ Kreatinin im Urin)

Gesamtausscheidung:

(Protein, Metabolite, Hormone, etc)

Sammelurin (üblicherweise 24h)
(cave spezielle Sammelvorschriften
und Probenbehandlungen)

Komponenten des Urinstatus

Aussehen: - patientennahe Diagnostik (POCT: Klinik, Praxis) und Labor

Streifentest: - bei POCT visuelles Ablesen
- im Labor semiquantitativ & automatisiert

Feste Bestandteile: - Hellfeld- oder Phasenkontrast-Mikroskopie des Sediments
- automatisierte Mikroskopie oder Durchflusszytometrie des Nativurins

Urinkultur: - Eintauchnährboden (Uricult)
- Direkte Ausstreichkultur (Mikrobiologie)

Strategie der Urinstatus-Analytik

URINPORTION

Herkunft:

- Mittelstrahl
- Einmal-Katheter
- Dauer-Katheter
- Erst-Urin
- Andere Herkunft:

ALLGEMEINES

- Urinstatus (Streifentest + Sed.) 4
- Nephritis Diag o. Kristalle 4
- Decoy-Zellen 4
- Trichomonaden 12

Semiquantitative Streifentests & automatisierte Mikroskopie oder Durchflusszytometrie des Nativurins



«Screening»
(sensitiv)

gezielte
Fragestellung
(spezifisch)

Mikroskopie des Sediments



Kontrolle
implausibler/
diskrepanter
Resultate

Laborbefund zum Urinstatus

Bericht vom: 11.08.2014 12:19:12 / IKC	Version: 1	Letzte Änderung: /
Auftragsnr: [REDACTED]	Labornr: E408110393	Status: vorläufig
Material vom: 11.08.2014 08:05		
Eingang am: 11.08.2014 09:07		

Untersuchungen	Resultat	Einheit	Referenzbereich
----------------	----------	---------	-----------------

SPONTANURIN

Streifentest + Sediment, automat.				Streifentest (qualitativ)
Glucose, q1	negativ			
Protein, q1	negativ			
Bilirubin	negativ			
Urobilinogen	normal			
pH	5.0		5.0 - 7.5	
Dichte	1.020	g/ml	1.020-1.030	
Erythrozyten, q1	Spuren			
Keton	negativ			
Nitrit	negativ			
Leukozyten, q1	+++			

Leukozyten	* 120	/μl	< 16	Automatisierte Mikroskopie (des Nativurins ohne Sedimentierung; semiquantitativ & quantitativ)
Erythrozyten	* 22	/μl	< 14	
Rundepithelien	1	/μl	< 5	
Plattenepithelien	* 100	/μl	< 9	
Zylinder	negativ	/μl	< 2	
Mikroorganismen	wenig		neg.-wenig	
Hefen	negativ	/μl	negativ	
Kristalle	wenig		negativ	
Schleim	wenig			

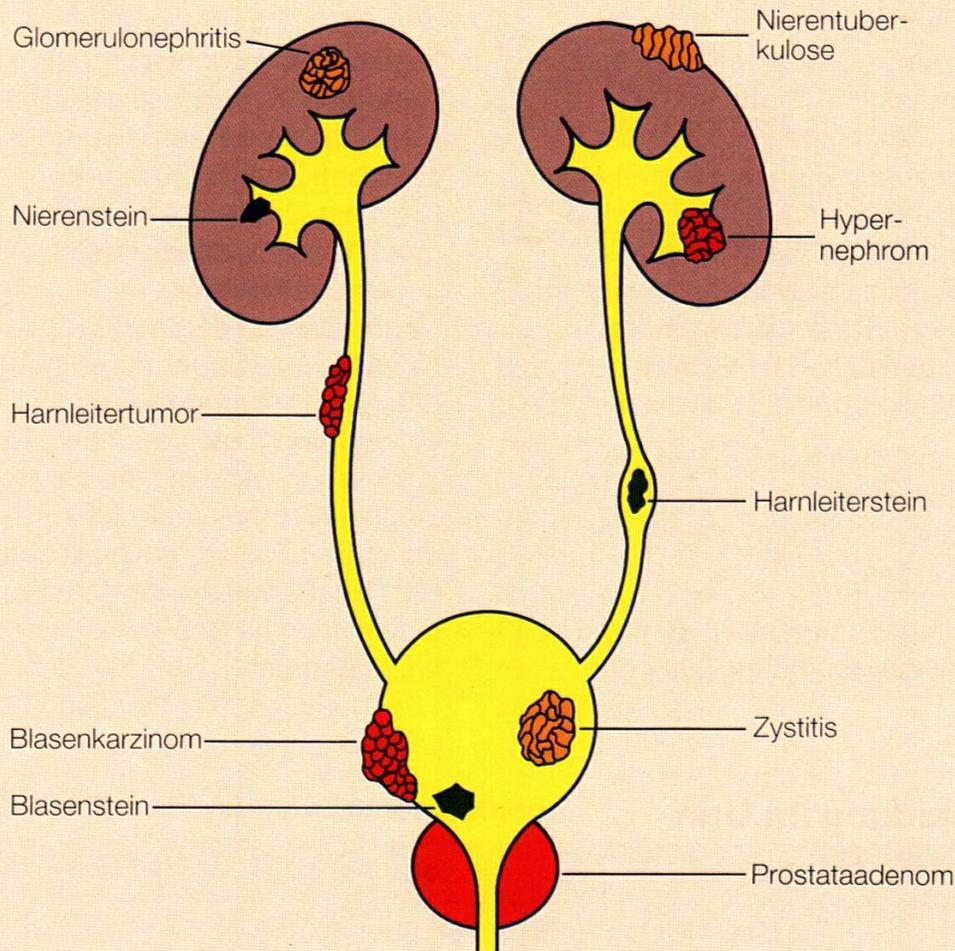
Sediment, mikroskopisch-visuelle				Phasenkontrast-Mikroskopie (des Sediments nach Zentrifugation; qualitativ & semiquantitativ)
Leukozyten	* 20-30	/HPF	< 5	
Erythrozyten	* 5-10	/HPF	< 5	
Rundepithelien	negativ	/HPF	negativ	
Plattenepithelien	* viel	/HPF	neg.-wenig	
Übergangsepithelien	negativ	/HPF	negativ	
Zylinder	negativ	/Präparat		
Mikroorganismen	* mässig	/HPF	neg.-wenig	
Hefen	negativ	/HPF	negativ	
Kristalle	negativ	/HPF		
Lipoide (Malteserkreuze)	negativ	/HPF	negativ	
Schleim	mässig	/HPF		

Urinstreifentest: Blut, Hb, Myoglobin

Mess- grösse <i>(Messbereich)</i>	Indikation/ Erkrankungen	falsch-positiv	falsch-negativ
Erythrozyten <i>(> 5-10 /μL)</i>	- Glomerulopathie - Urolithiasis	- Kontamination (Menstruation)	- Urin-Alterung - Nitrat
Hb	- Tumore	- Bakterien	- Ascorbinsäure
Myoglobin <i>(> 0.5mg/L)</i>	- Harnwegsinfekte - Hämolyse - Rhabdomyolyse	- oxidierende Reinigungsmittel	

Lokalisationen und Ursachen der Hämaturie

Mögliche Ursachen der Hämaturie



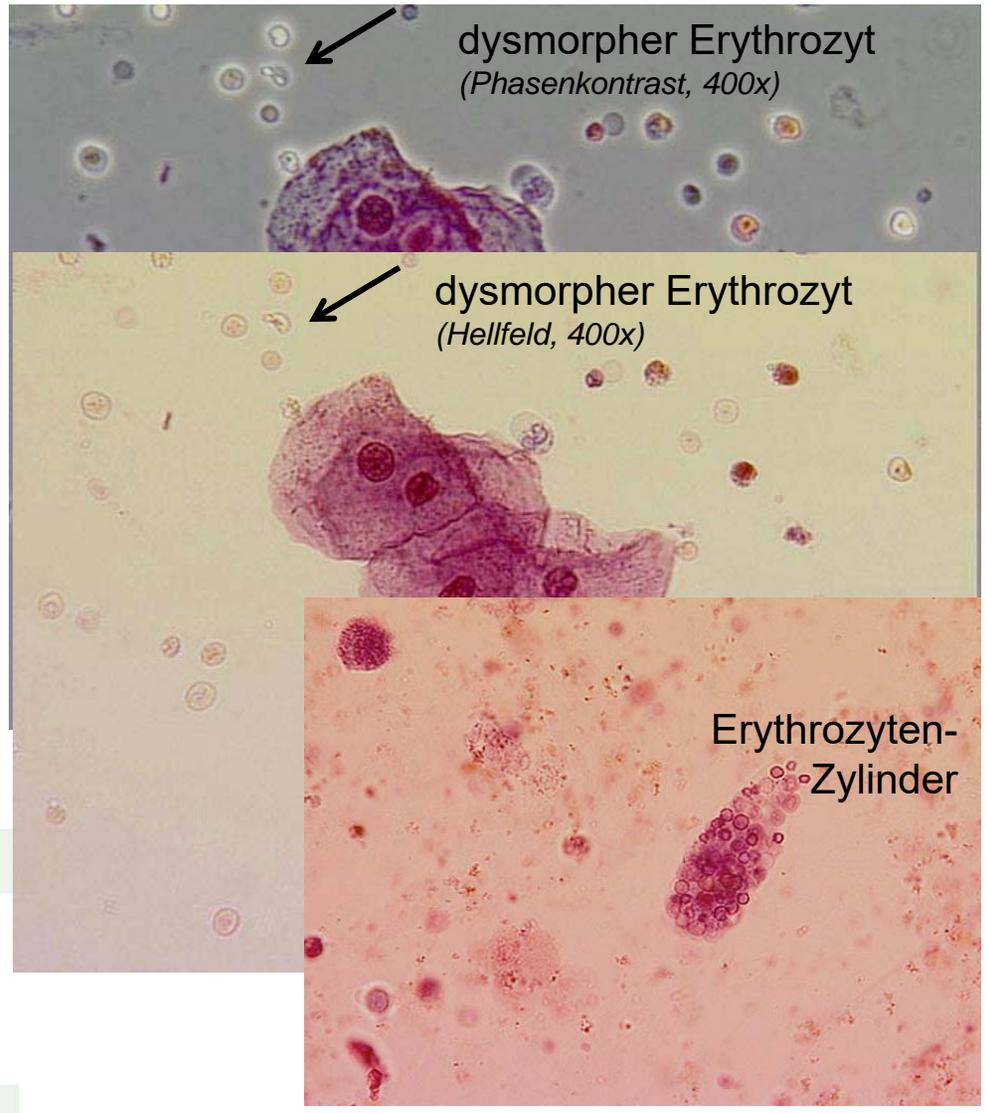
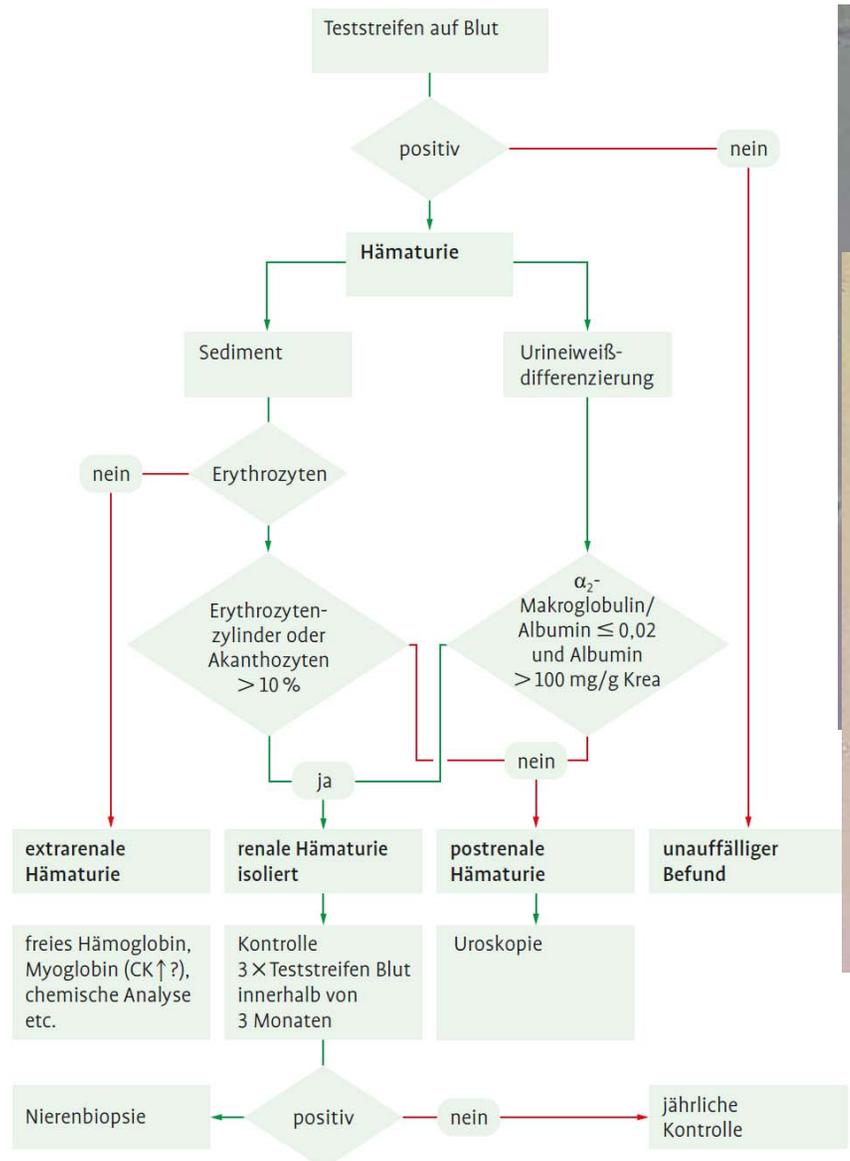
Lokalisationsdiagnostik durch Untersuchung des Urin-Sediments

Erkrankungen	Erythrozyten-Zylinder	Akanthozyten
Glomerulär	Ja	ja
Tubulo-interstitiell	Ja	nein
Ableitende Harnwege	nein	nein

Diagnostischer Pfad Hämaturie

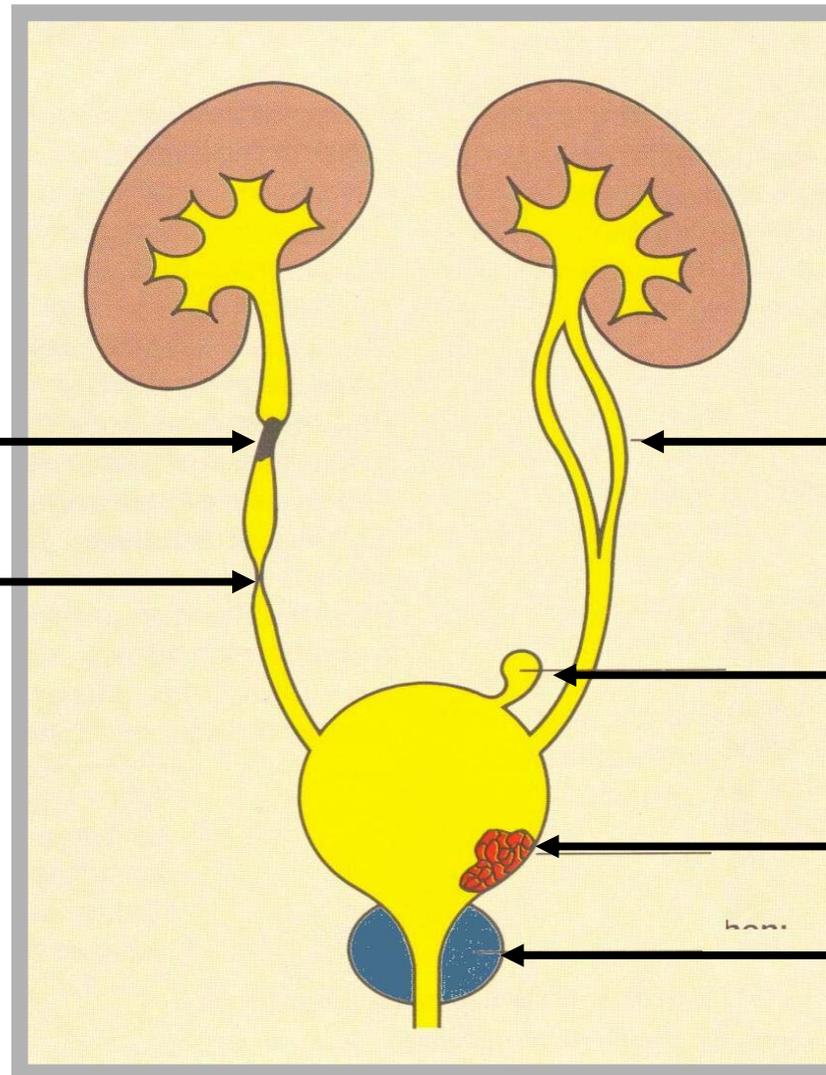
aus Hofmann, Aufenanger, Hoffmann (Hrsg): Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade; De Gruyter 2014

- Eingangsuntersuchung/
Zufallsbefund
- Verdachtsdiagnose/
klinisches Bild
- Labor
- Labor erweitert
- Diagnose
- Abklärung weiterer Ursachen/
weiteres Vorgehen



(<http://e-learning.studmed.unibe.ch/UroSurf/>)

Risikofaktoren für Harnwegsinfekte



Stein

**Konstriktion
des Ureters**

Andere:
Diabetes
Schwangerschaft
neurogene Blase

Mißbildung

Divertikel

Tumor

**Prostata
Hypertrophie**

Beste Parameter für die Diagnostik eines Harnwegsinfektes

(Meta-Analyse von 4 Studien (n = 948), Prävalenz HWI: 40% - 60%.)

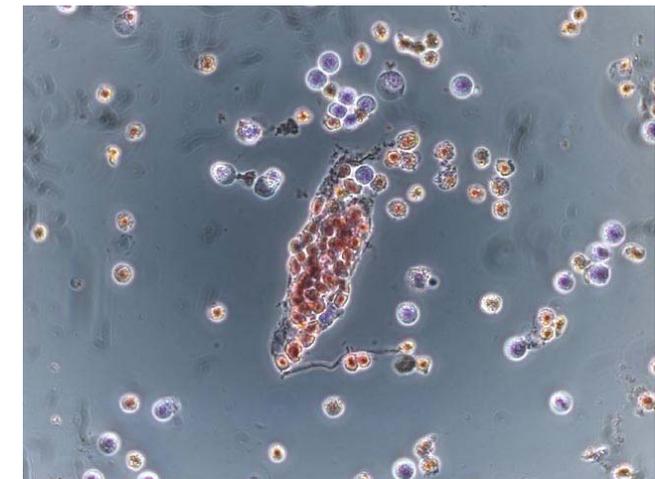
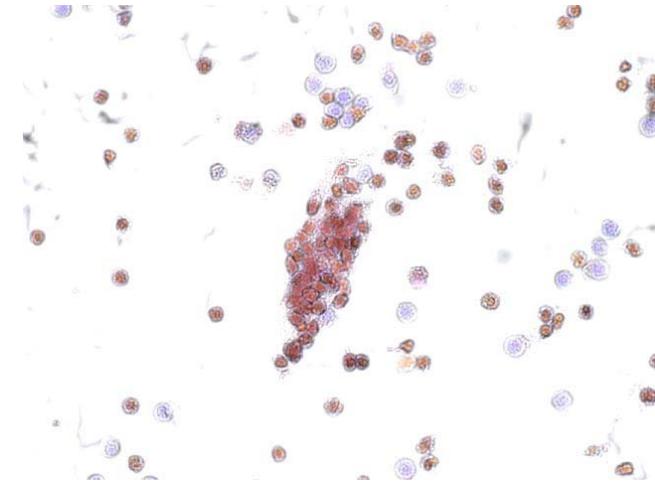
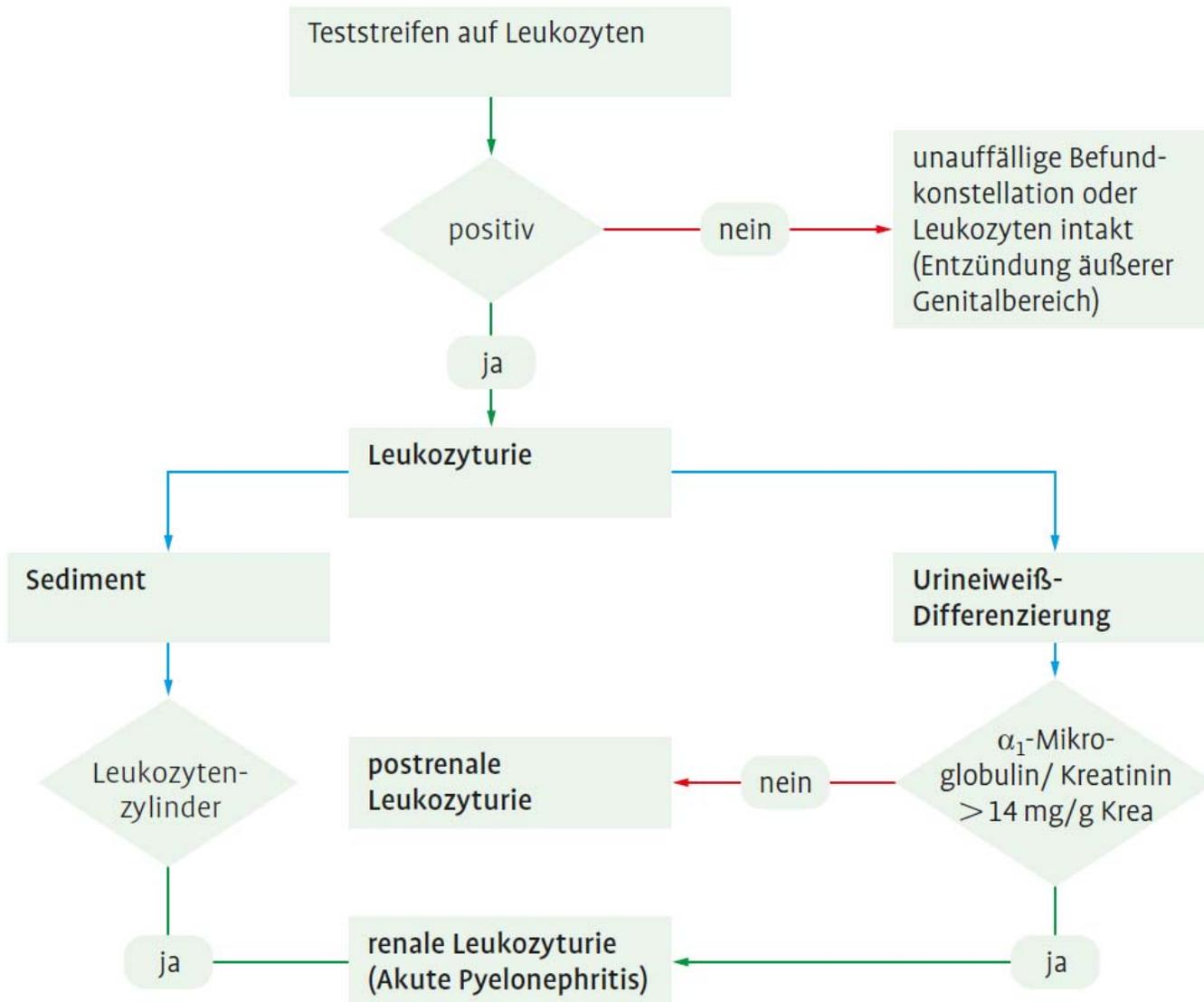
Test	+LR	-LR
P > 2+	4.5	0.9
N+	13.3	0.6
N <i>or</i> LE <i>or</i> B+	1.2	0.1
WBC > 0	1.8	0.1
Org > 2+	21.9	0.6

LE = leukocyte esterase; LR = likelihood ratio; Org = organisms; N = nitrite; P = protein; WBC = white blood cells.

Fehlende Nachweise von Nitrit und Leukozyten und Blut im Urinstreifentest schliessen einen Harnwegsinfekt bei asymptomatischen Patienten aus

Diagnostischer Pfad Leukozyturie

aus Hofmann, Aufenanger, Hoffmann (Hrsg): Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade; De Gruyter 2014



(<http://e-learning.studmed.unibe.ch/UroSurf/>)

Urinstreifentest: Protein

Messgrösse (Messbereich)	Indikation/ Erkrankungen	falsch-positiv	falsch-negativ
Protein ($> 150 \text{ mg/L}^*$)	<ul style="list-style-type: none">- renale Proteinurie (nephrotische u nephritische S.)- prärenale P.- postrenale P. (Harnwegsinfekte)	<ul style="list-style-type: none">- Kontamination (Menstruation)- alkalischer Urin- quartäres NH_4	<ul style="list-style-type: none">- Proteinurie ohne Albuminurie (Bence-Jones-P., tubuläre Proteinurie)- gefärbter Urin

**: Cave: Urinstreifentest ist wegen mangelnder Empfindlichkeit nicht geeignet für Albuminurie-Kontrolle bei Diabetikern*

Labordiagnostik für urologische Patienten

Take Home Messages 3

- Hämoglobin, Protein, Leukozyten und Nitrit sind die wichtigsten Komponenten des Urinstreifentests
- Sie sind zusammen mit dem Sediment wichtig für die Erkennung und Beurteilung vieler Erkrankungen der Niere und Harnwege.
- Die differenzierte Analytik von Urinproteinen ist eine wichtige Komponente der Differenzialdiagnostik der Proteinurie
- Cave Einflussfaktoren und Störfaktoren

Markerproteine zur Proteinurie - Differenzierung

❖ Total-Protein

❖ genereller Marker
Plausibilitätskontrolle

▼ Albumin

▼ genereller Marker
glomerulärer Proteinurie

▼ Transferrin

▼ glomeruläre Selektivität

▼ Immunglobulin G

▼ glomeruläre Selektivität
Harnwegsinfektion
postrenale Proteinurie /Hämaturie

● alpha-1-Mikroglobulin

● tubulo-interstitielle Proteinurie

● Retinolbindendes Protein

● tubulo-interstitielle Proteinurie (komplett)

● beta-2-Mikroglobulin

● tubulo-interstitielle Proteinurie (komplett)

○ Leichtketten (Kappa, Lambda)

○ Bence Jones / tubuläre Proteinurie

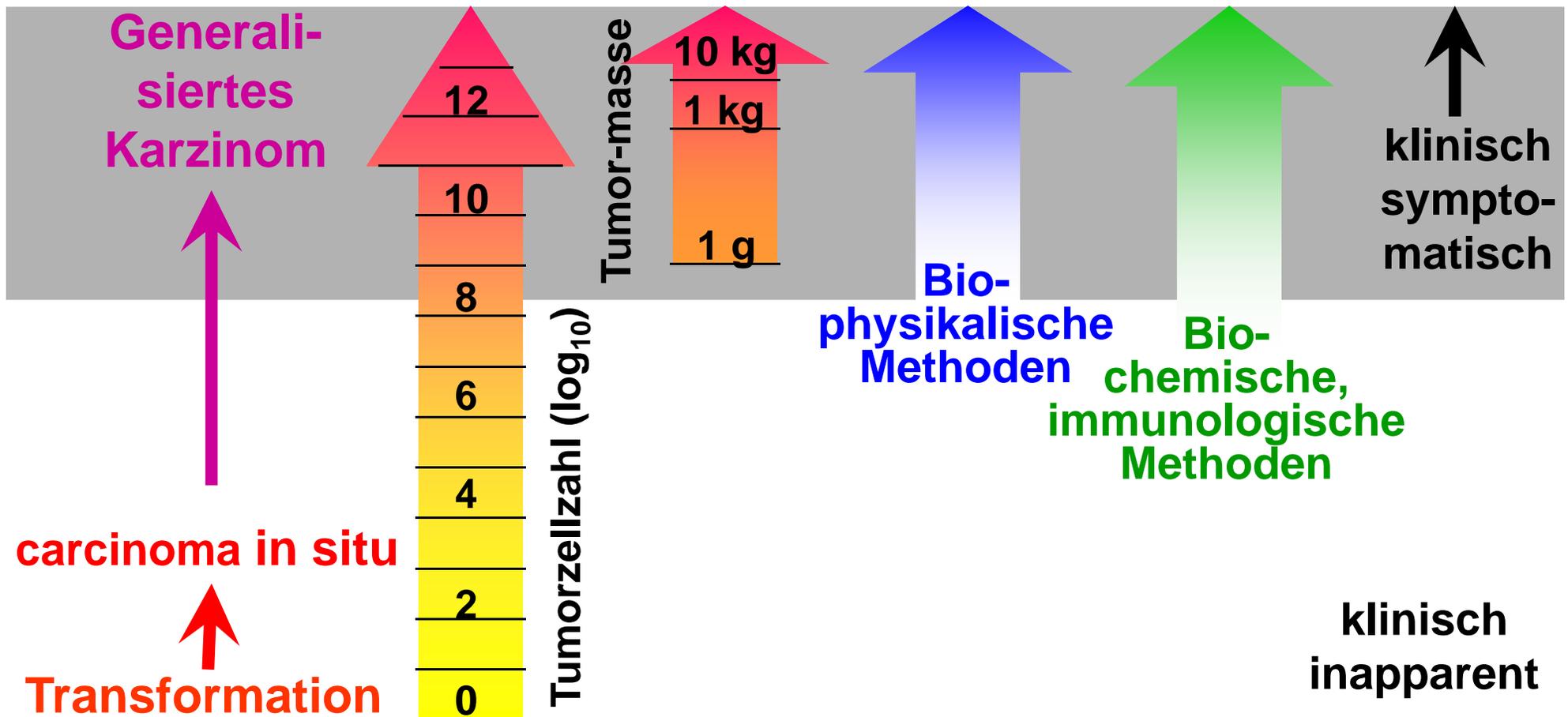
■ alpha-2-Makroglobulin

■ postrenale Proteinurie / Hämaturie

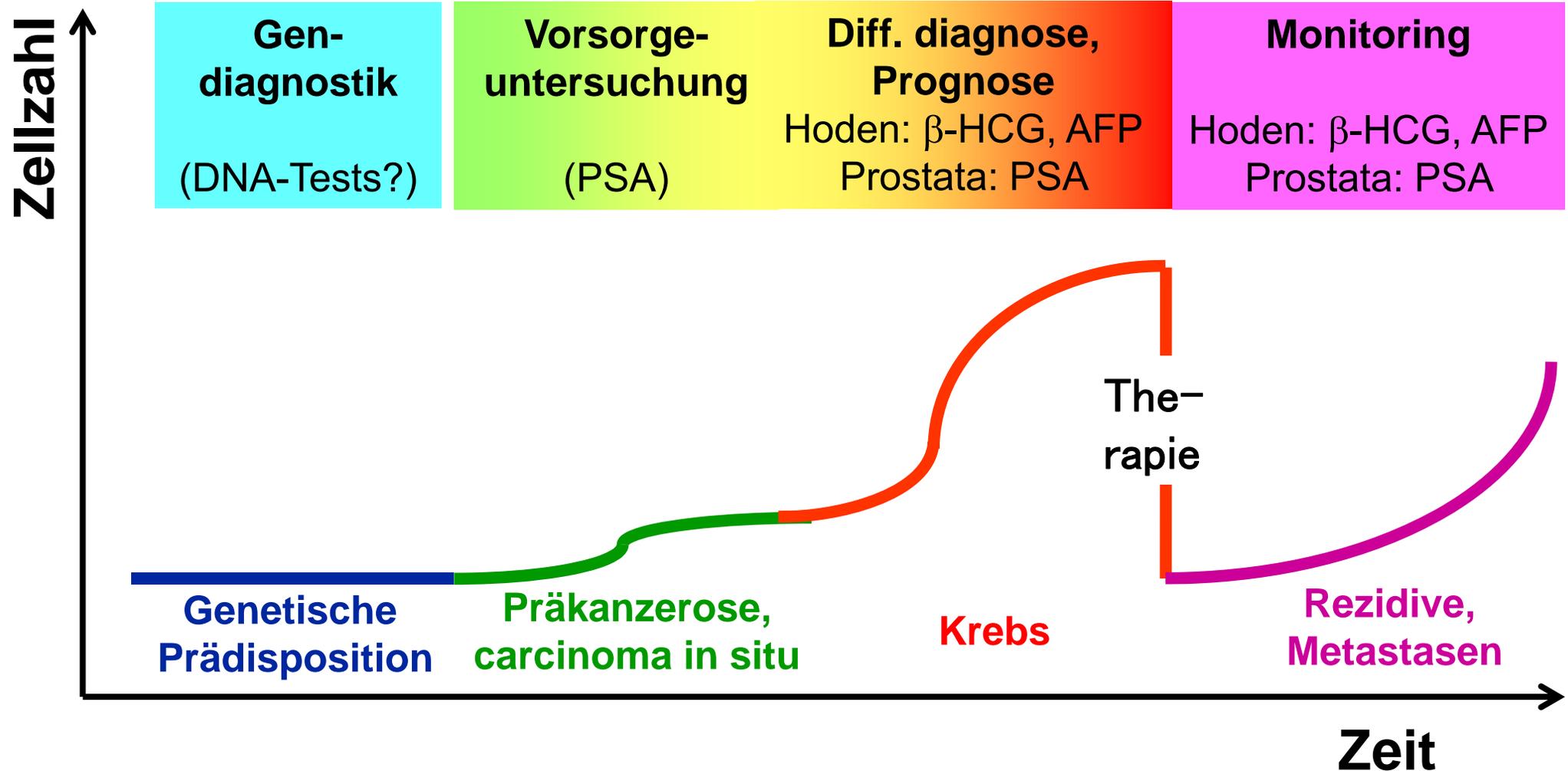
Labordiagnostik in der Urologie

Klinik	Labor
Entzündliche Erkrankungen der Niere und harnableitenden Organe	Nierenfunktion, Urinstatus, Blutbild, Entzündungsmarker, Mikrobiologie,
Nephro-/Urolithiasis	Urinstatus, Konkrement, Harnsäure und andere spezielle Stoffwechseluntersuchungen
Erkrankungen der Prostata	PSA, Mikrobiologie
Urogenitale Krebserkrankungen	Tumormarker, diverse Marker für Organschäden durch Metastasen (Knochen, Leber, Blutbild, ...)
Andrologie und männliche Infertilität	(Sexual)hormone, Spermogramm
Peri- und postoperativ	Blutbild, Blutgruppe, Vitalparameter
Verlaufs-/Therapie-Kontrolle	Diverse Laboruntersuchungen je nach Krankheit und Therapie

Tumogrösse und Nachweisgrenzen physikalischer und biochemischer diagnostischer Verfahren



Einsatz von Labordiagnostik in Abhängigkeit von der Kanzerogenese



Fallbericht

- Ein 65-jähriger Patient wird wegen eines Prostata-Karzinoms operiert. Vor der Operation betrug die im Spitallabor gemessene Konzentration des Prostata Spezifischen Antigens (PSA total) im Plasma 20 µg/L (normal <2.5 µg/L). Postoperativ sinkt die Konzentration im Verlauf von einer Woche Spitalaufenthalt auf 5 µg/L. Nach der Entlassung aus dem Spital veranlasst der private Urologe eine Woche später eine weitere Messung des PSA in einem Privatlabor und erhält ein Messergebnis von 8 µg/L.

Fallbericht

- a) Die fehlende Normalisierung des PSA spricht für eine inkomplette Tumorresektion oder das Vorliegen von Metastasen
- b) Der Wiederanstieg des PSA ist am ehesten durch ein Fortschreiten von Tumorwachstum oder Metastasierung zu erklären
- c) Der Anstieg des PSA-Wertes nach Spitalentlassung ist am ehesten durch den Einsatz unterschiedlicher PSA-Tests in den beiden Laboratorien zu erklären
- d) Die unterschiedlichen PSA Werte erklären sich durch die Impräzision der PSA-Tests

Fallbericht (Auflösung)

- a) Die fehlende Normalisierung des PSA spricht für eine inkomplette Tumorresektion oder das Vorliegen von Metastasen
- b) Der Wiederanstieg des PSA ist am ehesten durch ein Fortschreiten von Tumorwachstum oder Metastasierung zu erklären
- **c) Der Anstieg des PSA-Wertes nach Spitalentlassung ist am ehesten durch den Einsatz unterschiedlicher PSA-Tests in den beiden Laboratorien zu erklären**
- d) Die unterschiedlichen PSA Werte erklären sich durch die Impräzision der PSA-Tests

Fallbericht (Auflösung)

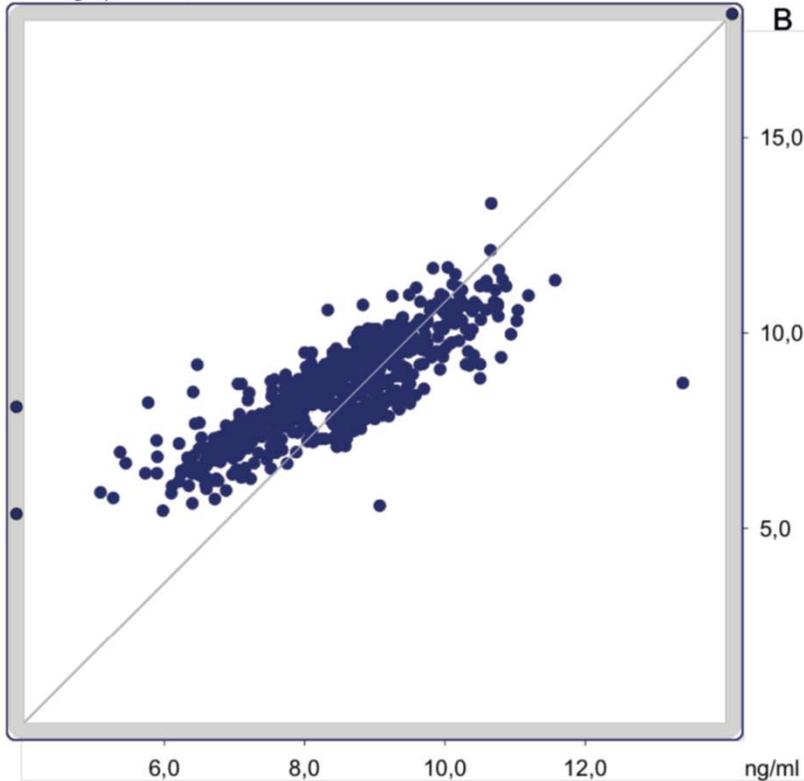
- Die Halbwertszeit von PSA beträgt 2–3 Tage, sodass ein Abfall der Konzentration innerhalb von einer Woche auf ein Viertel der Ausgangskonzentration im Erwartungsbereich liegt.
- Die gebräuchlichen PSA-Tests haben eine sehr gute Präzision von 5% oder weniger, sodass Konzentrationsänderungen von 50% oder 100% nicht durch Impräzision erklärbar sind.
- Die Testergebnisse verschiedener PSA Tests korrelieren sehr gut. Es gibt aber systematische Abweichungen und Ausreisser, welche die Diskrepanz von Messergebnissen verschiedener Laboratorien gut erklären können. Bei Wechseln zwischen Tests und/oder Laboratorien sollten zu mindestens einem Überlappungszeitpunkt Ergebnisse beider Tests vorliegen. Deswegen soll bei Tumormarkern idealerweise die Testbezeichnungen im Befund mitgeteilt werden.

Methodenabhängigkeit von PSA-Messungen

Analyt **PSA**
Methode Alle Methoden

Erfolgsquote 97,1 %

Ausreisser 4

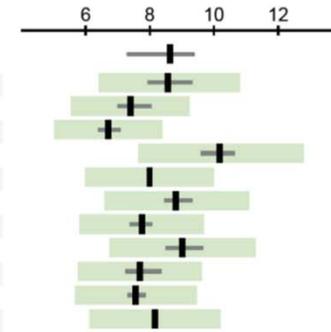


A

Teilnehmerzahl	800	
Probe/Einheit	A	B
Mittelwert	8.49	8.66
Standardabweichung	1.08	1.21
Variationskoeffizient	12.8	14.0

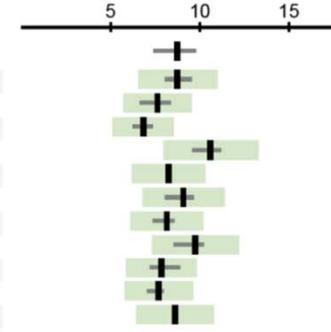
Probe A [ng/ml]

M	Kit	N	Min	16.P	50.P	84.P	Max
Alle		800	0.460	7.28	8.64	9.39	21.5
3	21	59	5.37	7.93	8.57	9.32	13.4
3	54	23	6.77	7.00	7.39	8.04	8.42
4	4	91	0.460	6.39	6.71	7.09	11.0
4	13	68	7.76	9.59	10.2	10.6	11.6
Beckm2	5		7.29		7.99		10.7
4	30	371	1.42	8.46	8.81	9.32	10.8
4	40	85	6.24	7.36	7.75	8.07	21.5
4	44	42	6.50	8.49	9.01	9.66	10.7
4	77	11	7.16	7.23	7.69	8.37	8.58
4	228	10	7.30	7.30	7.56	7.87	7.93
8	328	6	7.10		8.15		8.39



Probe B [ng/ml]

M	Kit	N	Min	16.P	50.P	84.P	Max
Alle		800	5.37	7.41	8.73	9.80	20.5
3	21	59	6.95	8.06	8.75	9.55	13.3
3	54	23	6.30	6.64	7.62	8.38	9.07
4	4	91	5.37	6.23	6.83	7.37	10.6
4	13	68	7.93	9.60	10.6	11.2	12.1
Beckm2	5		7.60		8.24		11.1
4	30	371	5.58	8.03	9.08	9.66	11.0
4	40	85	6.39	7.37	8.15	8.59	20.5
4	44	42	7.70	8.52	9.76	10.2	11.5
4	77	11	7.11	7.21	7.85	8.90	9.00
4	228	10	6.89	7.06	7.70	7.96	8.06
8	328	6	8.21		8.61		8.80



Andere Kits (Anzahl):

1-111(3), 1-143(2), 2-21(1), 2-35(2), 2-36(1), 2-40(1), 2-99(1), 2-270(1), 3-48(3), 4-544(1), 4-74(3), 4-99(2), 4-335(2), 6-30(1), 8-128(1), 9-54(1), 11-99(3),

(Ergebnisse des Ringversuches 1/2019 des Referenzinstituts für Bioanalytik, Bonn)

Prä-Analytische Einflüsse auf die PSA-Bestimmung

➤ andere Krankheiten

- benigne Prostata-Hypertrophie
- Prostatitis
- Harnwegsverschluss

➤ Blutentnahme:

- Vor der DRU durchführen. Untersuchung erhöht das freie PSA
- 48 h nach der letzten Ejakulation. Nach einer Ejakulation ist freies PSA erhöht
- Am morgen, da zirkadiane Veränderung der Spiegel (testosteronabhängig)
- Keine Harnwegsinfekte
- Kein Harnverhalten oder Prostatabiopsie in den letzten 3 Wochen

➤ Medikamente:

- Anti-Androgene Therapie vermindert die PSA-Spiegel
- Androgene erhöhen die PSA-Spiegel

Labordiagnostik für urologische Patienten

Take Home Message 4

- Tumormarker zeigen trotz Standardisierung, erhebliche Methodenabhängigkeiten. Wechsel von Labormethoden (z.B. beim Wechsel des Labors oder bei Methodenumstellungen innerhalb eines Labors) kann es zu klinisch relevanten Messabweichungen kommen, die zu Fehlinterpretationen führen.
- Cave spezielle präanalytische Voraussetzungen bei PSA
- Die Rolle von PSA in der Früherkennung des Prostata-Karzinoms ist umstritten