

Schwankungen der Ergebnisse bei der Ferritinanalyse durch sechs verschiedene Medizinlabors

Fluctuations in the results of ferritin analysis between six different medical laboratories

Hehli DJ¹, Annaheim S², Rhomberg F¹, Betschart H¹, Noack P¹

¹ Medbase Abtwil im Zentrum für Medizin und Sport im Säntispark, Abtwil

² Empa, Laboratory for Biomimetic Membranes and Textiles, St. Gallen

Zusammenfassung

Einleitung: Eisen ist ein wichtiger Faktor des Energiehaushaltes und korreliert mit dem Ferritin im Serum. Bei Leistungssportlern werden regelmässig Ferritinmessungen bei akkreditierten Medizinlabors durchgeführt. Ein Laborwechsel hat jedoch die Ferritinwerte in Frage gestellt, da erhöhte Werte gemessen wurden. Das Ziel der Studie ist es daher, den Ferritinwert von Blutproben in sechs verschiedenen Labors zu analysieren und bezüglich der Diagnose von Eisenmangel zu evaluieren.

Methoden: Es wurden Blutproben von 63 Patienten mit Verdacht auf Eisenmangel zur Analyse des Ferritinwerts an sechs Labors gesandt. Für jeden Patienten wurde ein mittlerer Ferritinwert basierend auf den Labordaten berechnet. Die Abweichung der Labors vom gemeinsamen Mittelwert wurde für alle Labors angegeben.

Resultate: Von den sechs Labors zeigten vier eine signifikante Abweichung vom mittleren Ferritinwert (69.9 µg/l [SD: 15.9 µg/l]). Zur Erhöhung der Vergleichbarkeit zwischen den Laborresultaten wurde basierend auf dem Referenzlabor ein Korrekturfaktor berechnet. Dieser reduzierte den mittleren Ferritinwert auf 51.9 µg/l. Die kumulative Verteilung der Ferritinwerte für die 63 Patienten offenbarte eine starke Divergenz zwischen den Labors (Bereich von 6.3% bis 34.9% der Patienten mit <30 µg/l) und wurde durch den Korrekturfaktor stark vereinheitlicht.

Schlussfolgerungen: Eine Harmonisierung der Messwerte verschiedener Analysegeräte ist eine wichtige Voraussetzung für die akkurate Behandlung von Eisenmangel.

Schlüsselwörter:
Ferritin, Labor, Vergleichbarkeit

Abstract

Introduction: Iron is an important factor of the energy balance and correlates with serum ferritin. For competitive athletes, ferritin measurements are regularly performed at certified medical laboratories. However, as a laboratory change happened, we questioned the validity of ferritin levels, since unusually high values were measured. The aim of this study is to compare the ferritin values of blood samples in six different laboratories and to evaluate the diagnosis of iron deficiency.

Methods: Blood samples from 63 patients with suspected iron deficiency were sent to six laboratories for ferritin measurements. For each sample, a mean ferritin value was calculated based on the laboratory data. The laboratory deviation from the common mean was reported for all laboratories.

Results: Of the six laboratories, four showed a significant deviation from the mean ferritin value (69.9 µg/l [SD: 15.9 µg/l]). To increase the comparability between the laboratory results, a correction factor was calculated based on the reference laboratory. This reduced the mean ferritin value to 51.9 µg/l. The cumulative distribution of ferritin values for the 63 patients revealed a strong divergence between the laboratories (range 6.3% to 34.9% of patients <30 µg/l) and was largely unified by the correction factor.

Conclusions: Harmonizing the data of different analyzers is an essential prerequisite for the accurate treatment of iron deficiency.

Keywords:
Ferritin, Laboratory, Comparability

Einleitung

Eisen ist ein wichtiger Faktor des Energiehaushaltes als zentraler Baustoff des Hämoglobins und damit wichtiger Bestandteil des Sauerstofftransportes. Im Körper kommt es praktisch nicht in freier Form vor, sondern in eisenabhängigen Funktionsproteinen (Hämoglobin, Myoglobin, Enzyme), Eisen-Speicherproteinen (Ferritin und Hämosiderin) und in Eisen-Transportproteinen (Transferrin).

Speziell Leistungssportler sind von Eisenmangel betroffen, was sich in einer reduzierten Leistungsfähigkeit äussert und somit von existenzieller Bedeutung sein kann. Die Ursachen können mannigfaltig sein und einen aktivitätsbedingt erhöhten Eisenbedarf, einen vermehrten gastrointestinalen Eisenverlust oder eine Blockierung der Resorption umfassen. Generell kann ein Eisenmangel durch Verlust, Verbrauch oder zu geringe Aufnahme entstehen und betrifft neben Leistungssportlern vor allem Adoleszente, Vegetarier, Frauen [1]. Zum Nachweis eines Eisenmangels wird im Blutserum die Menge des Speicherproteins Ferritin bestimmt, da dieses gut mit dem Eisenvorrat im Körper korreliert und somit eine hohe Spezifität für einen Mangel aufweist.

Gemäss Konsensus Statement der SGSM von 2016 [2] sollte bei Leistungssportlern deshalb regelmässig Ferritin kontrolliert und bei Diagnose eines Mangels (6–12-Jährige < 15 µg/l; 12–15-Jährige < 20 µg/l; > 15-Jährige < 30 µg/l; bzw. vor Höhentherapie > 50 µg/l [2] unmittelbar Eisen verabreicht werden. Dies wurde auch bei den Leistungssportlern im Langlauf standardmässig bei einem akkreditierten Medizinlabor durchgeführt. Ein Laborwechsel hat jedoch die Ferritinwerte in Frage gestellt da erhöhte Werte gemessen wurden. Da diese Veränderung alle Leistungssportler betraf, wurde eine systematisch bedingte Ursache vermutet. Zusätzliche Vergleichsmessungen mit unterschiedlichen Messgeräten zur Bestimmung von Ferritinwerten haben den Verdacht auf eine gerätebedingte Abweichung der Messwerte bestärkt. Da bisher keine Daten für einen systematischen Vergleich von unterschiedlichen Analysegeräten vorliegt, wurde in dieser Studie die Vergleichbarkeit von Ferritinwerten zur Eisenmangeldiagnose untersucht.

Methoden

Patienten mit Verdacht auf Eisenmangel oder mit einem erhöhten Energiebedarf gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung der Blutproben bei verschiedenen Labors. Es wurden bei insgesamt 63 Patienten (14 männliche und 49 weibliche Personen, im Alter von 9–88 Jahre, Median 33

Introduction

Iron is an important factor of the energy budget as a central element of hemoglobin and thus an important component of the oxygen transport. In the human body, it does practically never exist in free form, but in iron-dependent functional proteins (hemoglobin, myoglobin, enzymes), iron storage proteins (ferritin and hemosiderin) and in iron transport proteins (transferrin).

Especially competitive athletes are affected by iron deficiency, which manifests itself in reduced performance and thus can be of existential significance. The causes may be very individual and include activity-related increased iron requirements, increased gastrointestinal iron loss or blockage of absorption. In general, iron deficiency can result from loss, consumption, or under-absorption, and in addition to competitive athletes, it mainly affects adolescents, vegetarians, and women [1]. To detect iron deficiency, the amount of the storage protein ferritin is determined in the blood serum, because it correlates well with the iron supply in the body and thus has a high specificity for a deficiency.

According to the SGSM Consensus Statement of 2016 [2], competitive athletes should be regularly monitored for ferritin deficiency and if a deficiency is diagnosed (6–12 years < 15 µg / l, 12–15 years < 20 µg / l, > 15 years < 30 µg / l or, before altitude training > 50 µg / l [2], ferritin should be prescribed immediately. This was also done for competitive athletes in cross-country skiing standardised by an accredited medical laboratory. A change of laboratory challenged the ferritin values because they were higher than the previous ones. Since this change affected all competitive athletes, a systemic cause was suspected. Additional comparison measurements with different measuring devices to determine ferritin values have confirmed the suspicion of a device-related deviation of the measured values. There is no data for a systematic comparison of different analyzing measuring devices, so in this study, the comparability of ferritin levels in relation to an iron deficiency diagnosis was investigated.

Methods

Patients with suspected iron deficiency or with increased energy requirements gave their written consent to examine the blood samples at various laboratories. Six serum samples of 63 patients (14 males and 49 females, aged 9–88 years, median 33 years) were collected during the same blood collection and sent by post to six different laboratories (laboratories A–F) by standard refrigeration. The laboratories involved

Statistik	Gerät	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	P
Labor A	DXI800 / Beckman Coulter	-27.96%	[-30.10% -25.82%]	< 0.001
Labor B	Cobas 6000 / Roche	22.75%	[19.83% 25.67%]	< 0.001
Labor C	DX800 / Beckman Coulter	-21.64%	[-23.90% -19.38%]	< 0.001
Labor D	Centauer XP / Siemens	1.03%	[-0.60% 2.66%]	0.212
Labor E	Cobas 6000 / Roche	25.14%	[23.74% 26.55%]	< 0.001
Labor F	Architect / Abbott	0.34%	[-1.56% 2.24%]	0.725

Tab. 1: Information zu den in den Labors eingesetzten Geräten und die relative Abweichung der sechs Labors vom gemeinsamen mittleren Ferritinwert

Jahre) während derselben Blutentnahme sechs Serumproben abgenommen und nach standardmässigem Kühlen per Post an sechs verschiedene Labors (Labor A–F) versendet, wobei die involvierten Labors vier verschiedene Analysegeräte verwenden (Tabelle 1). Die Blutproben wurden innerhalb von 24h analysiert, und die Ergebnisse standen je nach Labor nach 1–3 Tagen zur Verfügung.

Die gemessenen Ferritinwerte lagen im Bereich von 7 µg/l bis 267µg/l, der Median wurde bei 36µg/l festgestellt. Für jeden Patienten wurde der mittlere Ferritinwert basierend auf den Werten der sechs Labors berechnet (inklusive absoluter Varianz [Standardabweichung, SD] und relativer Varianz [Variationskoeffizient, CV]). Die durchschnittliche Abweichung der Labors vom mittleren Ferritinwert der Patienten wurde für alle Labors angegeben (Tabelle 1). Zusätzlich wurde die kumulative Verteilung der Patienten für jedes einzelne Labor für acht Bereiche von Ferritinwerten (< 10 µg/l, <20 µg/l, < 30 µg/l, < 40 µg/l, < 50 µg/l, < 60 µg/l, < 70 µg/l, ≥ 70 µg/l, Abb. 1 und 2) berechnet. Zur Erhöhung der Vergleichbarkeit der Werte, welche mit verschiedenen Analysegeräten erhoben wurden, wurde basierend auf den Werten von Labor A (Referenzlabor) für die Werte der Labors B bis F ein individueller Korrekturfaktor berechnet.

Resultate

Von den sechs Labors zeigten vier eine signifikante Abweichung vom mittleren Ferritinwert der Patienten, welcher bei 69.9 µg/l (SD: 15.9 µg/l) lag (Tabelle 1). Für die Patienten wurde ein mittlerer CV von 23.5% (SD: 3.1%) festgestellt. Die Korrektur der Werte basierend auf dem jeweiligen Korrekturfaktor reduzierte den mittleren Ferritinwert auf 51.9 µg/l. Die durchschnittliche absolute Varianz bei den Patienten wurde von 15.9 µg/l auf 4.3 µg/l verbessert, und die relative Varianz verbesserte sich von 23.5% auf 8.0%. Die kumulative Verteilung der Ferritinwerte für die 63 Patienten offenbarte eine starke Divergenz zwischen den Labors (Bereich von 6.3% bis 34.9% der Patienten mit < 30 µg/l; Abb. 1) und wurde durch den Korrekturfaktor stark vereinheitlicht (Bereich von 33.3% bis 39.7% der Patienten mit < 30 µg/l; Abb. 2).

used four different analyzers (table 1). The blood samples were analyzed within 24 hours and the results were available after 1–3 days depending on the laboratory.

The measured ferritin values ranged from 7 µg/l to 267 µg/l, the median was found at 36 µg/l. For each patient, the mean ferritin value was calculated based on the values of the six laboratories (including absolute variance [standard deviation, SD] and relative variance [coefficient of variation, CV]). The average laboratory deviation from the mean patient ferritin was reported for all laboratories (table 1). In addition, the cumulative distribution of patients for each individual laboratory was determined for eight ranges of ferritin levels (< 10 µg/l, < 20 µg/l, < 30 µg/l, < 40 µg/l, < 50 µg/l, < 60 µg/l, < 70 µg/l, ≥ 70 µg/l, figure 2 and 3). To increase the comparability of the resulting values obtained with different analyzers, an individual correction factor was calculated for the values of laboratories B to F, based on the values of laboratory A (reference laboratory).

Results

Of the six laboratories, four showed a significant deviation from the mean ferritin value of the patients, which was 69.9 µg/l (SD: 15.9 µg/l) (table 1). Patients were found to have an average CV of 23.5% (SD: 3.1%). The correction of the values based on the respective correction factor reduced the mean ferritin value to 51.9 µg/l. The mean absolute variance in patients was improved from 15.9 µg/l to 4.3 µg/l and the relative variance improved from 23.5% to 8.0%. The cumulative distribution of ferritin values for the 63 patients revealed a strong divergence between laboratories (range 6.3% to 34.9% of patients < 30 µg/l, figure 1) and was largely standardised by the correction factor (range 33.3% to 39.7% of patients < 30 µg/l, figure 2).

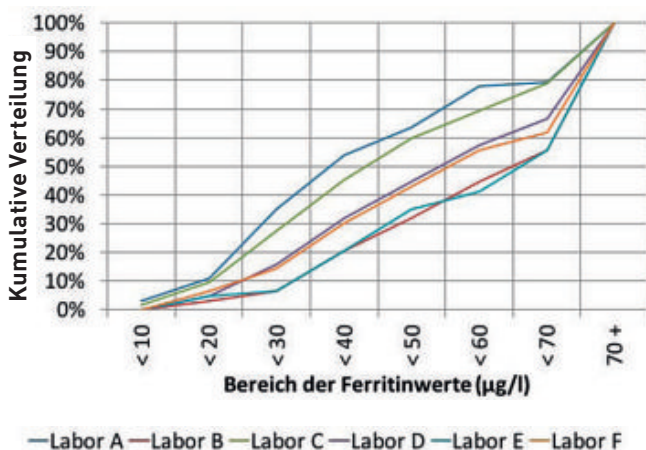


Abb. 1: Kumulative Verteilung der Ferritinwerte für 63 Patienten.

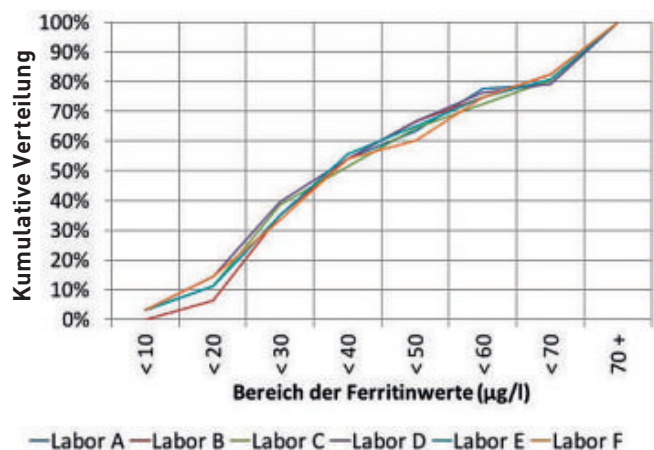


Abb. 2: Kumulative Verteilung der Ferritinwerte für 63 Patienten nach Anwendung eines Korrekturfaktors.

Schlussfolgerungen

Für die einzelnen Patienten wurde eine konsistent hohe Schwankung zwischen den Labors festgestellt (23.5%), was auf einen systematisch bedingten Unterschied zwischen den Analysegeräten hinweist. Die geringe Varianz (SD: 3.1%) der Schwankungen zwischen den Labors weist auf eine gute Wiederholbarkeit der Ferritinanalyse hin und bestätigt eine zuverlässige Analyse der Blutproben durch die Labors. Die Anwendung der Korrekturfaktoren reduziert die systematischen Unterschiede zwischen den Labors stark (8.0%) und ermöglicht eine zuverlässige Diagnose unabhängig des Labors. Eine Harmonisierung der Messwerte verschiedener Analysegeräte wäre deshalb wünschenswert und eine wichtige Voraussetzung für die akkurate Behandlung von Eisenmangel-Zuständen. Gespräche mit den einzelnen Labors sind im Gange.

Korrespondenzadresse

Deborah J. Hehli
Medbase Zentrum für Medizin & Sport
Wiesenbachstrasse 5
9030 Abtwil
deborah.hehli@medbase.ch



Conclusions

There was found a consistent high variability between the laboratories (23.5%) for the individual patients, indicating a systematic difference between the analyzers. The low variance (SD: 3.1%) of laboratory variability indicates good reproducibility of the ferritin analysis and confirms reliable laboratory analysis of the blood samples. The application of the correction factors significantly reduces the systematic differences between the laboratories (8.0%) and enables a reliable diagnosis independent of the laboratory. Therefore, a harmonization of the measured values of various analyzers would be desirable and would be an important condition for the accurate treatment of iron deficiency states. Talks with the individual laboratories are in progress.

Literaturverzeichnis

1. Renz-Polster R, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin, Urban & Fischer Verlag, 2008
2. Clénin GE, Cordes M, Huber A, Schumacher YO, Noack P, Scales J, Kriemler S. Iron Deficiency in sports – definition, influence on performance and therapy. *Swiss Sports & Exercise Medicine*, 64 (1), 6-18, 2016

