

Thermo Scientific
B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR
Immundiagnostischer Assay

Mehr Sicherheit beim Follow-up von **Schilddrüsenkrebs-Patienten**

Thyreoglobulin und Mini-Recovery:
Aufdecken aller möglichen Assay-Interferenzen

Thermo
SCIENTIFIC

Thyreoglobulin als Serummarker bei Schilddrüsen-Krebs ... die Herausforderung

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom (DTC) ist die weltweit häufigste endokrine Krebserkrankung, Prävalenz steigend. Die initiale Behandlung besteht aus einer totalen Thyreoidektomie gefolgt in der Regel von der Ablation verbliebenen Schilddrüsengewebes mittels Radiojod. Für ein zuverlässiges und effektives Monitoring der Patienten bei einer wiederkehrenden oder anhaltenden Erkrankung wird zirkulierendes Thyreoglobulin (hTg) als biochemischen Marker eingesetzt. Da Schilddrüsenzellen die einzige Quelle für hTg sind, ist es ein sehr spezifischer Biomarker für den Einsatz beim DTC und wird daher in den internationalen klinischen Leitlinien empfohlen.^{1,2,3}

hTg-Assay-Interferenzen

Die größte Herausforderung für jede Thyreoglobulin-Bestimmung stellen Interferenzen im Assay dar. Folgende unterschiedliche Ursachen für Assay-Interferenzen sind beschrieben, die entweder zu falsch-hohen oder falsch-negativen hTg-Ergebnissen führen können:^{3,4,5}

- Anti-Tg-Autoantikörper
- Heterophile Antikörper
- High-Dose-Hook-Effekt

Für ein sicheres Follow-up beim DTC ist es essentiell alle auffälligen Ergebnisse zu identifizieren, unabhängig von der Quelle der Interferenz.

Anti-Tg-Bestimmung

Die derzeit etablierte Methode zum Ausschluss möglicher Assay-Interferenzen ist ein separater Test auf anti-Tg-Autoantikörper. Anti-Tg-positive Proben werden verworfen und die hTg-Ergebnisse nicht verwendet. Den hTg-Ergebnissen aus Proben mit negativen anti-Tg-Tests wird vertraut.

Allerdings ist es nicht möglich die Validität einer hTg-Messung für einen bestimmten Patienten allein anhand der anti-Tg-Bestimmung zu bewerten.^{2,3,4}

**Thermo Scientific
B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS (REF106172)**



B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR Mini-Recovery ... bietet die Lösung

hTg Mini-Recovery-Konzept

Bei dem einzigartigen Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S™ hTg sensitive KRYPTOR™ Mini-Recovery-Konzept wird eine individuelle Menge an Thyreoglobulin der Probe zugefügt, abhängig von der ursprünglichen hTg-Konzentration der Probe (Abb. 1a). Dieses zugegebene Thyreoglobulin wird genauso durch Störfaktoren beeinflusst wie das in der Probe vorhandene, endogene hTg (Abb. 1b).

Die Wiederfindungsrate des zugefügten hTg ist äquivalent zum Level der Interferenz. Der optimale Referenzbereich für eine ungestörte Mini-Recovery liegt bei 80-120%.^{6,7}

Somit zeigt das Mini-Recovery-Konzept jegliche mögliche Interferenz auf.

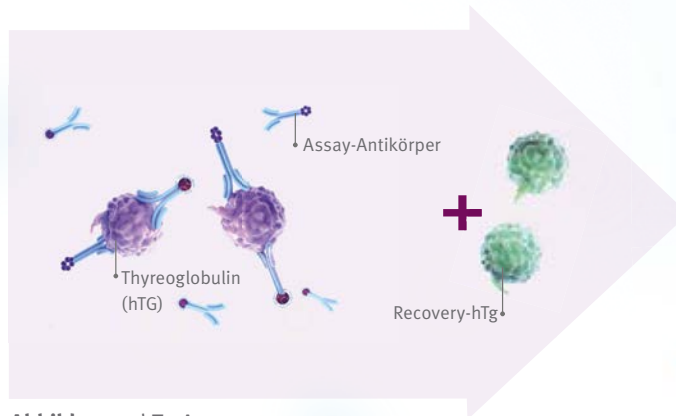
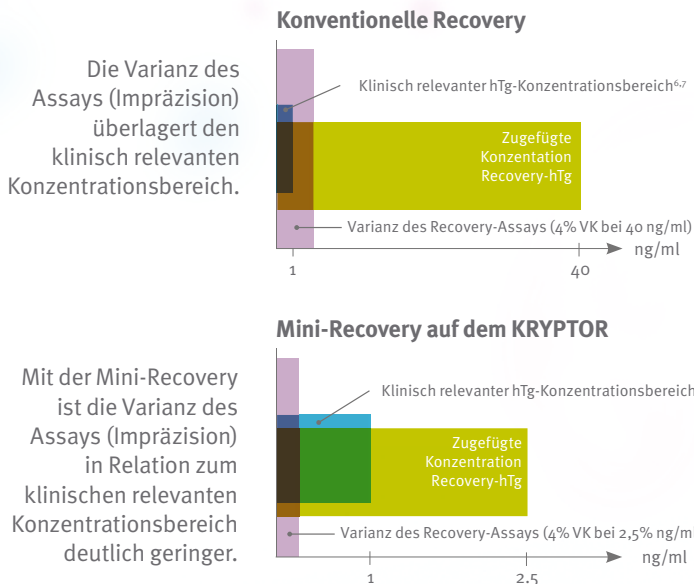


Abbildung 1: hTg-Assay

Abbildung 1a: Mini-Recovery-Messung



Abbildung 1b: Wiederfindung mit Interferenz



Eine universelle Menge an zugefügtem hTg ist nicht geeignet für Patienten mit geringen hTg-Konzentrationen, da die klinisch relevanten Interferenzen durch die Impräzision des Assays verdeckt werden.^{6,7}

Die B·R·A·H·M·S KRYPTOR Plattform ermöglicht es die Mini-Recovery als Reflextest durchzuführen und entscheidet selbstständig über die Menge des Recovery-Tg, die passend für die jeweilige Patientenprobe ist.

Abbildung 2: Unterschiedliche Recovery-Konzepte bei niedrigen hTg-Probenkonzentrationen

B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR Mini-Recovery ... detektiert Interferenzen durch anti-hTg-Autoantikörper

Interferierende hTg-Autoantikörper

hTg-Autoantikörper blockieren die Epitope für die Assay-Antikörper. Dieses führt zu falsch-niedrigen oder falsch-negativen hTg-Ergebnissen.⁸

Mini-Recovery:

Das zugesetzte Recovery-hTg wird durch die Autoantikörper gebunden, daher ist die beobachtete hTg-Konzentration des Proben-Recovery-Mix geringer als erwartet. In diesem Fall sollte das hTg-Ergebnis aufgrund der gestörten Wiederfindung nicht verwendet werden.

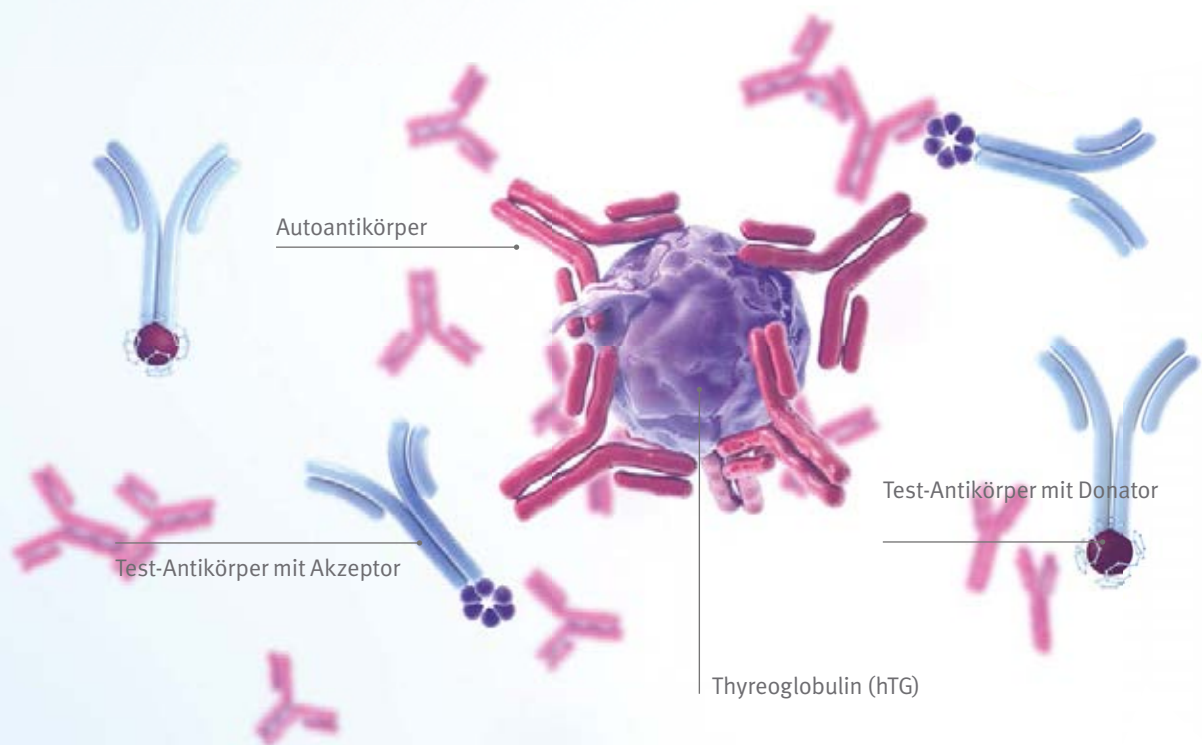


Abbildung 3: Interferierende hTg-Autoantikörper

hTg-Ergebnis verifiziert durch:	Verifiziertes Ergebnis:	Fazit:
Anti-Tg-Assay	positiv	hTg-Ergebnis wird verworfen ✓
Mini-Recovery	gestört	hTg-Ergebnis wird verworfen ✓

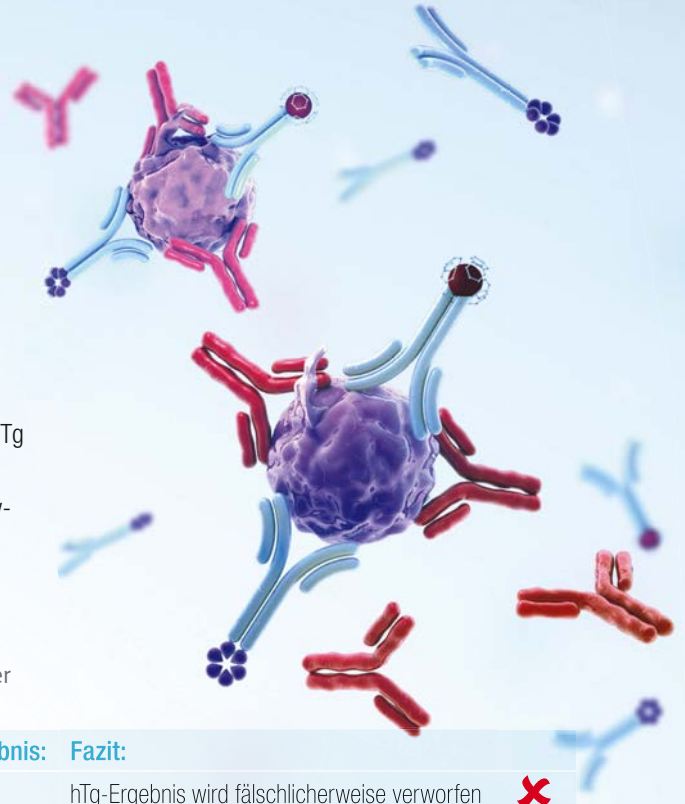
Nicht-interferierende hTg-Autoantikörper

hTg-Autoantikörper binden an andere Epitope des hTg-Moleküls als die Assay-Antikörper. Die Überprüfung des hTg-Ergebnisses durch eine konventionelle anti-Tg-Antikörperbestimmung würde das Ergebnis als fälschlicherweise ungültig anzeigen.⁷

Mini-Recovery:

Die Autoantikörper werden an das zugefügte Recovery-hTg binden ohne die Assay-Antikörper zu beeinflussen. Die beobachtete hTg-Konzentration in dem Proben-Recovery-Mix wird dem erwarteten Wert entsprechen. Das hTg-Ergebnis ist somit valide.

Abbildung 4: Nicht-interferierende hTg-Autoantikörper



hTg-Ergebnis verifiziert durch:	Verifiziertes Ergebnis:	Fazit:
Anti-Tg-Assay	positiv	hTg-Ergebnis wird fälschlicherweise verworfen ✗
Mini-Recovery	ungestört	hTg-Ergebnis wird als valide betrachtet ✓

Nicht-detektierbare hTg-Autoantikörper

Die hTg-Autoantikörper des Patienten blockieren Epitope für die Assay-Antikörper, sind aber in einem anti-Tg-Assay nicht detektierbar.

Ein konventioneller Verifikationsansatz durch die Messung von Tg-Autoantikörpern kann in diesem Fall letztendlich zu falsch-negativen Ergebnissen führen.³

Mini-Recovery:

Das zugefügte Recovery-hTg wird durch die Autoantikörper zu einem bestimmten Grad gebunden. Die beobachtete hTg-Konzentration des Proben-Recovery-Mix wird geringer sein als erwartet. Das hTg-Ergebnis muss aufgrund der gestörten Wiederfindungsrate verworfen werden.

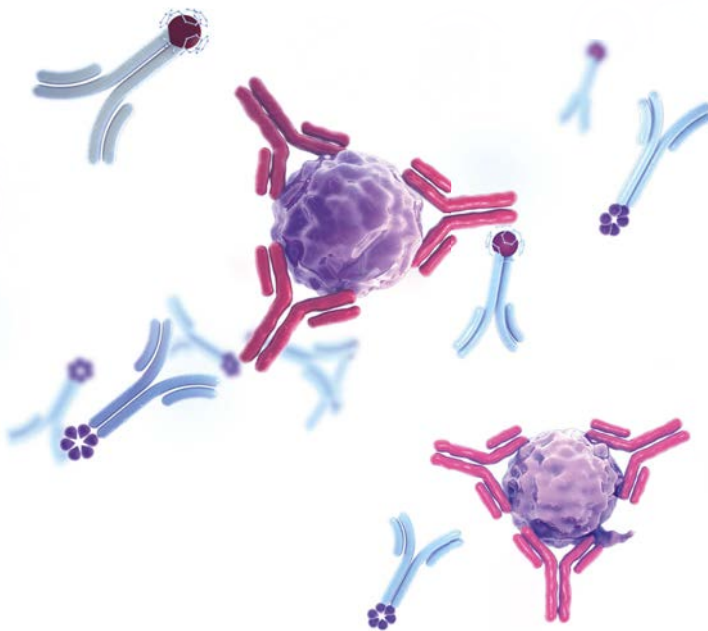


Abbildung 5: Nicht-detektierbare hTg-Autoantikörper

hTg-Ergebnis verifiziert durch:	Verifiziertes Ergebnis:	Fazit:
Anti-Tg-Assay	negativ	hTg-Ergebnis wird fälschlicherweise als valide betrachtet ✗
Mini-Recovery	gestört	hTg-Ergebnis wird verworfen ✓

B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR Mini-Recovery ... erkennt auch andere Interferenzen

Heterophile Antikörper

In 2-5% der Patienten werden interferierende heterophile Antikörper gefunden. Diese Antikörper können zu falsch-positiven hTg-Ergebnissen oder falsch-negativen hTg-Ergebnissen führen.^{4,5,9}

Mini-Recovery:

Der Zusatz von Recovery-Puffer verdünnt die Probe und damit auch die Konzentration der heterophilen Antikörper. Das nicht-lineare Verdünnungsverhalten führt zu einer gestörten Wiederfindungsrate.⁴

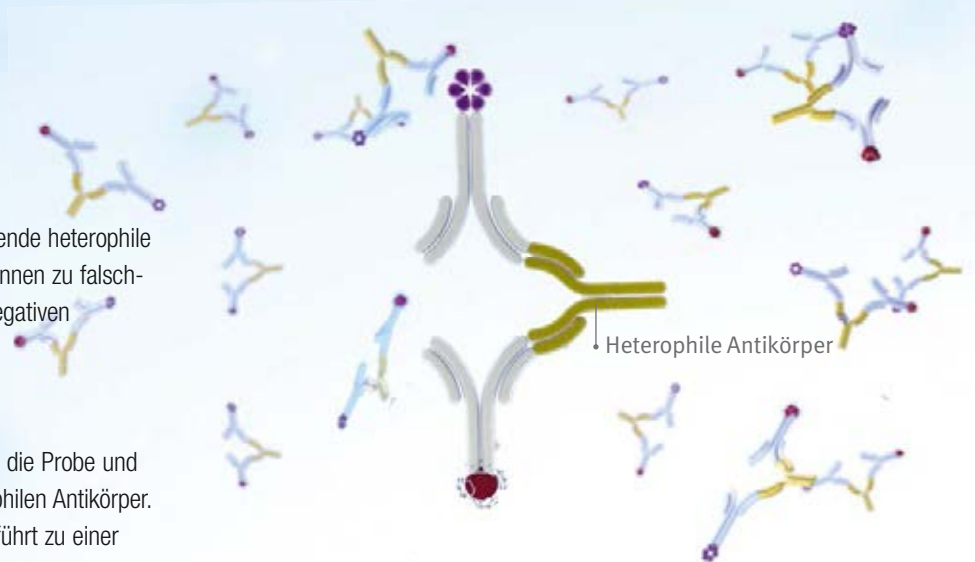
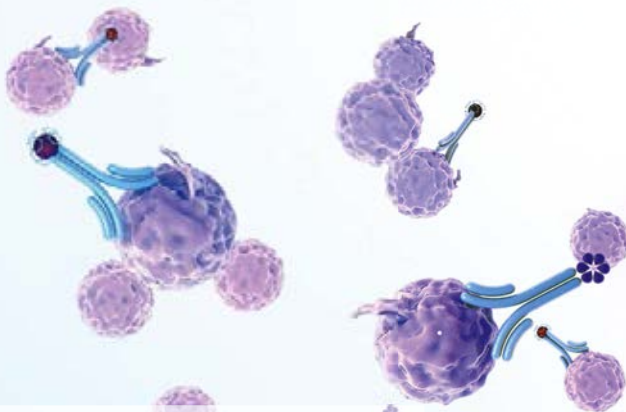


Abbildung 6: Heterophile hTg-Autoantikörper (falsch-positive Variante)

hTg-Ergebnis verifiziert durch:	Verifiziertes Ergebnis:	Fazit:	
Anti-Tg-Assay	negativ	hTg-Ergebnis wird fälschlicherweise als valide betrachtet	✗
Mini-Recovery	gestört	hTg-Ergebnis wird verworfen	✓



High-Dose-Hook-Effekt

Dieser Effekt ist nach benannt nach der charakteristischen Form der Konzentrationskurve bei extrem hohen hTg-Konzentrationen. Die zugesetzten Assay-Antikörper werden durch die überschüssigen Antigene sequestriert. Die Bildung eines Sandwich-Komplexes zur Detektion des hTg wird dadurch weniger wahrscheinlich und führt zu falsch-niedrigen hTg-Ergebnissen.^{3,10}

Mini-Recovery:

Der Zusatz des Recovery-Puffers verdünnt die hTg-gesättigte Probe, und es werden wieder mehr Sandwich-Komplexe gebildet. Das nicht-lineare Verdünnungsverhalten resultiert in einer gestörten Wiederfindungsrate.

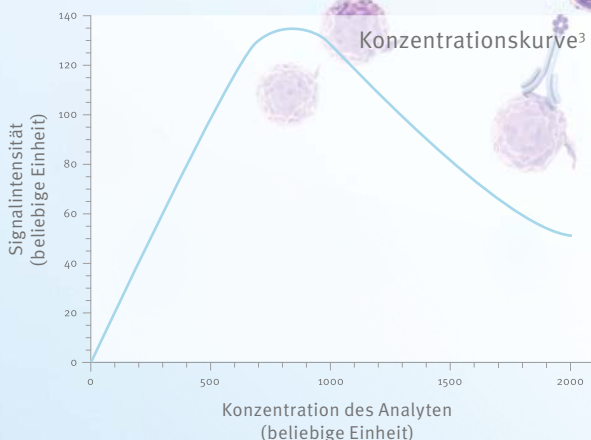


Figure 7: High-Dose-Hook Effekt

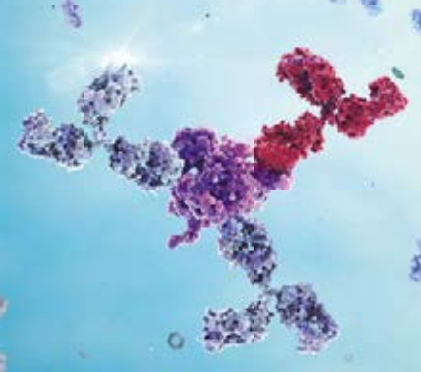
hTg-Ergebnis verifiziert durch:	Verifiziertes Ergebnis:	Fazit:	
Anti-Tg-Assay	negativ	hTg-Ergebnis wird fälschlicherweise als valide betrachtet	✗
Mini-Recovery	gestört	hTg-Ergebnis wird verworfen	✓

Zusammenfassung

- Der Thermo Scientific B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR Assay erkennt zuverlässig hTg-Konzentrationen, die für das Follow-up und die Therapiekontrolle beim DTC relevant sind
- Das Thermo Scientific B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR Mini-Recovery-Konzept bietet einen zusätzlichen Wiederfindungsansatz speziell für Patienten mit niedrigen hTg-Werten
- In Kombination mit der Mini-Recovery zeigt der Thermo Scientific B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR Assay die höchste Detektionsrate für eine wiederauftretende Erkrankung⁷
- Alle Interferenzen des Assays können detektiert werden, nicht nur jene die durch hTg-Autoantikörper verursacht werden

	hTg-Assay-Verifikation	
	durch Mini-Recovery	durch anti-Tg-Bestimmung
Interferierende anti-Tg-Antikörper	möglich	möglich
Nicht-interferierende anti-Tg-Antikörper	möglich	nicht möglich
Nicht-detektierbare anti-Tg-Autoantikörper	möglich	nicht möglich
Heterophile Antikörper	möglich	nicht möglich
High-Dose-Hook-Effekt	möglich	nicht möglich

Der Einsatz des Thermo Scientific B·R·A·H·M·S KRYPTOR hTg sensitive mit Mini-Recovery garantiert die effizienteste und effektivste Klassifikation „valider“ und „invalidier“ Tg-Ergebnisse in der therapeutischen Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms durch Aufzeigen aller möglichen Interferenzen.



Thermo Scientific B·R·A·H·M·S hTg und anti-Tg-Assays

Thermo Scientific B·R·A·H·M·S **Tg-pluS** RIA (mit Mini-Recovery)

Thermo Scientific B·R·A·H·M·S **Tg-pluS** LIA (mit Mini-Recovery)

Thermo Scientific B·R·A·H·M·S **hTg sensitive** KRYPTOR (mit **Mini-Recovery**)

Thermo Scientific B·R·A·H·M·S **anti-Tg_n** RIA

Thermo Scientific B·R·A·H·M·S **anti-Tg_n** LIA

Thermo Scientific B·R·A·H·M·S **anti-Tg_n** KRYPTOR

Literatur

1. Pacini, F., et al., European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*, 2006. 154(6): p. 787-803.
2. Cooper, D.S., et al., Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2006. 16(2): p. 109-42.
3. Grebe, S., Diagnosis and management of thyroid carcinoma: a focus on serum Thyroglobulin. *Expert Rev*, 2009: p. 25-43.
4. L. Giovanella et al., Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges. *Clin Chem Lab Med*, 2014. 53(9): p. 1301–1314.
5. Schlageter, M.H., et al., Evaluation of a new thyroglobulin sensitive assay in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Chem Lab Med*, 2015. 53(2): p. e41-3.
6. Verburg, F.A., et al., Evaluation of the BRAHMS KRYPTOR thyroglobulin "mini-recovery" test in thyroid healthy subjects. *Horm Metab Res*, 2012. 44(7): p. 555-7.
7. Giovanella, L., et al., Evaluation of the BRAHMS Kryptor(R) Thyroglobulin Minirecovery Test in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med*, 2013. 51(2): p. 449-53.
8. Spencer, C.A., et al., Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(10): p. 5566-75.
9. Preissner, C.M., et al., Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(7): p. 3069-74.
10. Spencer, C.A., M. Takeuchi, and M. Kazarosyan, Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem*, 1996. 42(1): p. 164-73.

thermoscientific.com

©2016 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.

All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. KRYPTOR is a trademark of CIS bio international, licensed for use by B·R·A·H·M·S, a part of Thermo Fisher Scientific.

Produkte von Thermo Fisher Scientific werden weltweit vertrieben. Nicht alle hier erwähnten Verwendungszwecke und Anwendungen sind in jedem Land registriert.

Clinical Diagnostics

Thermo Fisher Scientific
B·R·A·H·M·S GmbH
Neuendorfstr. 25
16761 Hennigsdorf
Deutschland

www.thermoscientific.com/brahms
www.thermoscientific.com/proadrenomedullin

+49 (0)3302 883 0
+49 (0)3302 883 100 Fax
info.brahms@thermofisher.com

107471.1

Thermo
S C I E N T I F I C

A Thermo Fisher Scientific Brand