 Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 9 gültig ab: 22.07.2024 Revision: 22.07.2025
	LV_HE4	Intranet Seite 1 von 4

1. Klinische Indikation

Analyt: Human Epididymis Protein 4 (HE4)

- V. a. Ovarialkarzinom/Verlaufskontrolle beim Ovarialkarzinom


Seit einigen Jahren ist mit dem Human Epididymis Protein 4 (HE4) ein neuer Tumormarker für das Ovarialkarzinom verfügbar. In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass HE4 eine vergleichbare oder bessere Sensitivität als CA125 für das Ovarialkarzinom bei einer verbesserten Spezifität gegenüber benignen Ovarialprozessen aufweist. Dies kommt insbesondere bei Frauen im prämenopausalen Stadium zum Tragen, bei denen häufig nicht-tumorbedingte, sog. „falsch-positive“ CA125-Werte gemessen werden. Im Gegensatz dazu werden HE4-Werte durch gutartige Ovarial-Erkrankungen deutlich weniger beeinflusst. Der Test wird unterstützend zur Überwachung von Rezidiven und Krankheitsverlauf bei Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom verwendet. Serielle Messungen der HE4-Werte bei Patientinnen sollten zusammen mit anderen klinischen Befunden für das Monitoring eines Ovarialkarzinoms verwendet werden. Der Test wird des Weiteren zusammen mit dem Elecsys CA 125 II Test als Hilfsmittel bei der Beurteilung des Risikos eines Ovarialkarzinoms bei prä und postmenopausalen Frauen mit einer Raumforderung im Becken eingesetzt.

Hinweise

- Beim Referenzbereich für ist zu berücksichtigen, dass sich diese Werte an den 95. Perzentilen gesunder Frauen orientieren, d.h. bei 5% der gesunden Frauen ist mit „falsch positiven“ Werten zu rechnen.

	Erstellt von:	Geprüft von:	Freigegeben von:
Name	Sabrina Söntgen	Ramona Dolscheid	Birgit Stoffel-Wagner
Datum	16.07.2024	17.07.2024	22.07.2024


Gedruckt: 02.05.2025 08:16:10, Sonja Groß

 Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 9 gültig ab: 22.07.2024 Revision: 22.07.2025
	LV_HE4	Intranet Seite 2 von 4

- In der Risikoabschätzung von verdächtigen Befunden im Becken wurde gezeigt, dass die Kombination von HE4 und CA125 den Einzelmarkern überlegen ist. Im sog. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)-Score werden beide Marker in zwei Versionen - für prä- und postmenopausale Frauen - miteinander kombiniert: Der ROMA-Score gibt dann mit einer Sensitivität von etwa 90% und einer Spezifität von 75% an, ob eine Frau ein hohes oder geringes Risiko für das Vorliegen eines epithelialen Ovarialkarzinoms hat. Der Roma-Score berechnet sich wie folgt:
 Kalkulation des prädiktiven Index (PI):
 Prämenopausal: $PI = -12,0 + 2,38 * \ln(HE4) + 0,0626 * \ln(CA\ 125)$
 Postmenopausal: $PI = -8,09 + 1,04 * \ln(HE4) + 0,732 * \ln(CA\ 125)$
 Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms (Kalkulation des ROMA-Scores) ist dann:
 $ROMA\ (\%) = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] * 100$ (wobei: $\exp(PI) = e^{PI}$)
- Für die einfachere Berechnung des Risikos kann ein Anwender-freundlicher Kalkulator im Internet benutzt werden:
<https://www.diagnostics.roche.com/global/en/article-listing/roma-calculator.html>
- Für den diagnostischen Einsatz ist wichtig, dass HE4 wie auch CA 125 v.a. beim serösen Ovarialkarzinom freigesetzt wird - weniger beim muzinösen Subtyp. Auch finden sich erhöhte HE4-Werte häufig beim Endometriumkarzinom, weshalb HE4 auch für diese Indikation ein relevanter Biomarker ist. Zu beachten ist allerdings, dass bei Einschränkungen der Nierenfunktion z.T. sehr stark erhöhte HE4-Werte gemessen wurden. Deshalb ist eine Interpretation von HE4-Werten bei gleichzeitig erhöhten Cystatin C- oder Kreatinin-Werten nicht möglich!
- Aktuelle Studien deuten außerdem darauf hin, dass HE4 auch für das Monitoring des Krankheitsverlaufes und die Einschätzung der Prognose ein wertvoller Marker ist.

2. Anforderung / Befundmitteilung

Anforderung	Elektronisch mittels Lauris Laboranforderungssystem
DKGNT-Nummer /-Punkte	A3904 / 450
Probenart, -volumen	Lithium-Heparin Plasma, Monovette orange, mind. 1 ml.
Versand	ungekühlt bis 1 Tag
Nachforderung nach Probengewinnung	Innerhalb von 24 Stunden
Häufigkeit der Untersuchung	tägl. montags bis freitags

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 9 gültig ab: 22.07.2024 Revision: 22.07.2025
	LV_HE4	Intranet Seite 3 von 4

Befundmitteilung

werktags nach Validation über KAS und /
oder Netzdruck

3. Anforderungen an das Untersuchungsgut

3.1 Anforderung an die Patientenvorbereitung

Die Blutentnahme sollte möglichst am nüchternen Patienten oder nach einem leichten Frühstück erfolgen.

3.2 Entnahme, Transport

Die Dauer der Stauung sollte 30-60 Sekunden nicht übersteigen. Nach erfolgreicher Punktion ist die Stauung zu lösen und das Blut ohne zu schnelles Aufziehen zu entnehmen.

Bei einer Blutentnahme von Serum-, EDTA-, Citratröhrchen muss das Serumröhrchen immer als erstes abgenommen werden, um eine Kontamination mit den Inhaltsstoffen der anderen beiden Röhrchen zu vermeiden.

Blutentnahmen aus Kathetern und Venenverweilkanülen sollten vermieden werden. Muss aus einem Katheter abgenommen werden, wird der Katheter zweimal mit je 5 ml physiologischer Kochsalzlösung durchgespült, 2 ml Blut sind zu verwerfen und erst dann kann die Blutentnahme für die Analytik erfolgen.

Probe direkt nach Entnahme vorsichtig schwenken, um Gerinnselbildung zu vermeiden.

Die Proben sind schnellst möglich in das Labor zu transportieren.

4. Prinzip des Untersuchungsverfahrens

4.1 Methode, Prinzip und Kurzbeschreibung der Ergebnisberechnung


Messverfahren: ElektroChemiLumineszenz-ImmunoAssay „ECLIA“

Gerät: cobas e 801, Roche Diagnostics

- 1. Inkubation: 6 μ L Probe, ein biotinylierter monoklonaler HE4-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler HE4- spezifischer Antikörper bilden einen Sandwich-Komplex.
- 2. Inkubation: Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.
- Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt. Dort werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert. Danach werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell II M entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.

Reagenz: Elecsys HE4, Hersteller: Roche Diagnostics

Gerät: cobas e 801, Roche Diagnostics

 Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 9 gültig ab: 22.07.2024 Revision: 22.07.2025
	LV_HE4	Intranet Seite 4 von 4

Auskünfte zur Messunsicherheit erteilen wir auf Anfrage, damit die medizinische Interpretation labordiagnostischer Ergebnisse sinnvoll und patientenorientierter erfolgen kann (siehe Homepage, Rubrik Qualitätsmanagement).

4.1 Mögliche Störfaktoren und Fehlerquellen

Bei Patienten unter Therapie mit hohen Biotin-Dosen (> 5 mg/Tag) sollte die Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation erfolgen. Kein High-dose Hook-Effekt bei HE4-Konzentrationen bis 40000 pmol/L. Antikörpern gegen Analyt-spezifische Antikörper, Streptavidin sowie Ruthenium auftreten. Diese Einflüsse werden durch ein geeignetes Test- Design minimiert. Für diagnostische Zwecke sind die Ergebnisse stets im Zusammenhang mit der Patientenvorgeschichte, der klinischen Untersuchung und anderen Untersuchungsergebnissen zu werten.

5. Referenzbereiche

Frauen

<40J.	< 60,5 pmol/L
40-49J.	< 76,2 pmol/L
50-59J.	< 74,3 pmol/L
60-69J.	< 82,9 pmol/L
≥70J.	< 104 pmol/l

***Die Ergebnisse wurden mit dem Elecsys HE4 ermittelt. Die Ergebnisse aus Tests von anderen Herstellern sind damit nicht gleichzusetzen.**

Achtung!

Der HE4-Wert einer Patientenprobe kann in Abhängigkeit von der verwendeten Methode unterschiedlich hoch gemessen werden. Ein Laborbefund muss daher immer eine Angabe über die benutzte Bestimmungsmethode enthalten. HE4-Werte, die mit unterschiedlichen Testverfahren ermittelt wurden, können nicht miteinander verglichen werden und Ursache von Fehlinterpretationen sein.

Quelle: Elecsys HE4, Hersteller: Roche Diagnostics