

## // Biotininterferenzen: Ein mögliches Problem bei klinischen Laboruntersuchungen //

J. KATIĆ

N. BICK

(BfArM)

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat auf europäischer Ebene ein Signalverfahren initiiert, um das Risiko der Biotininterferenz mit klinischen Laboruntersuchungen zu evaluieren. Hintergrund war eine erhöhte Anzahl an Fallberichten, in denen bei Patienten, die Biotin eingenommen hatten, verfälschte Ergebnisse von Laboruntersuchungen beschrieben wurden. Betroffene Laboruntersuchungen beziehen sich auf Assays, die auf einem Streptavidin-Biotin-Testprinzip beruhen. Unerkannte, durch Biotin verursachte Störungen von Laboruntersuchungen (z. B. bei der Schilddrüsenhormonbestimmung oder der Messung kardialer Marker) können ein Risiko für verzögerte Diagnosestellungen, falsche Diagnosen und unnötige Behandlungen darstellen. Ziel dieses Artikels ist es, den Zusammenhang der Anwendung von Biotin und möglichen Interferenzen mit Immunoassays aufzuzeigen, eine Übersicht über potenziell betroffene Biomarker zu geben sowie mögliche Handlungsempfehlungen zu beschreiben.

### HINTERGRUND ZUR ANWENDUNG VON BIOTIN

Biotin, auch als Vitamin B7 oder Vitamin H bezeichnet, ist ein wasserlösliches Vitamin, das eine bedeutende Rolle im Stoffwechsel von Fettsäuren, Kohlenhydraten und Proteinen sowie bei der epigenetischen Genregulation spielt.<sup>1</sup> Der Organismus des Menschen kann Biotin nicht selbst synthetisieren und ist abhängig von der Aufnahme durch die Nahrung.<sup>2</sup>

Laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung wird die angemessene Zufuhr von Biotin für Jugendliche und Erwachsene, einschließlich schwangerer und stillender Frauen, auf 30 bis 60 Mikrogramm pro Tag geschätzt.<sup>3</sup> Bei Säuglingen liegen die Werte bei fünf bis zehn Mikrogramm pro Tag, während sich die angemessene Zufuhr bei Ein- bis 15-Jährigen altersabhängig zwischen zehn und 35 Mikrogramm pro Tag bewegt.<sup>3</sup>

Biotin ist ein wichtiges Coenzym von Carboxylasen, die an der Glukoneogenese, Fettsäuresynthese und beim Abbau mehrerer Aminosäuren beteiligt sind.<sup>1,4</sup> Die Bindung von Biotin an inaktive Apocarboxylasen wird durch das Enzym Holocarboxylase-Synthetase katalysiert und ist notwendig für die Entstehung von aktiven Holocarboxylasen.<sup>4</sup> Das Enzym Biotinidase ist wiederum für die Biotinfreisetzung von Proteinen aus der Nahrung, aber auch für dessen Wiederverwertung nach dem proteolytischen Abbau der Holocarboxylasen zuständig.<sup>4</sup>

Auf dem deutschen Markt gibt es zahlreiche Nahrungsergänzungsmittel, die den oben genannten Tagesbedarf an Biotin abdecken, aber auch solche, die in einem deutlich höheren Dosierungsbereich von beispielsweise zehn Milligramm pro Tag liegen. Allgemein werden biotinhaltige Nahrungsergänzungsmittel für die Unterstützung des Stoffwechsels und der neurologischen Funktion sowie zur Förderung gesunder Haut, Haare und Nägel genutzt.<sup>5</sup>

In Fertigarzneimitteln ist Biotin unter anderem zur entsprechenden Vitaminzufuhr für den täglichen Bedarf im Rahmen einer parenteralen Ernährung sowie zur Therapie von Biotinmangelzuständen in Stärken bis zu zehn Milligramm Biotin pro Darreichungsform erhältlich.<sup>6,7</sup> Nutritiv bedingter Biotinmangel kommt äußerst selten vor, wohingegen die lebenslange Biotineinnahme bei angeborenen Defekten im

Biotinstoffwechsel (Holocarboxylase-Synthetase- und Biotinidasemangel) sowie der biotinresponsiven Störung der Basalganglien unabdingbar ist, um das Auftreten lebensbedrohlicher Symptome zu verhindern.<sup>2, 4, 8–11</sup> Die erforderliche Dosis ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und wird individuell festgelegt. Es wurde über einen Dosierungsbereich von 2,5 Milligramm bis hin zu 300 Milligramm pro Tag berichtet.<sup>4, 12</sup> Laut der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening gehören Defekte im Biotinstoffwechsel zu den Zielerkrankungen, die bei Neugeborenen gescreent werden, da eine frühzeitige Therapie den tödlichen Verlauf verhindern kann.<sup>13</sup>

Darüber hinaus wurde eine sogenannte Hochdosis-Biotin-Einnahme von 300 Milligramm pro Tag in klinischen Studien an erwachsenen Patienten zur Behandlung von progressiver Multipler Sklerose untersucht.<sup>14–15</sup> Ein entsprechender Zulassungsantrag wurde jedoch infolge unzureichender Daten zurückgezogen.<sup>16</sup> Dennoch ist nicht auszuschließen, dass einzelne Patienten eine Hochdosis-Biotin-Therapie durch eine Teilnahme an klinischen Studien<sup>17–19</sup> oder durch die Verordnung von Rezeptur Arzneimitteln erhalten.

### STREPTAVIDIN-BIOTIN-IMMUNOASSAYS

Der Einsatz von Biotin reicht weit über die genannten therapeutischen und kosmetischen Zwecke hinaus, da die hochselektive und stabile Interaktion von Biotin und Streptavidin eine breite Anwendung in biotechnologischen und labormedizinischen Methoden hat.<sup>20, 21</sup> Die Interaktion von Biotin und Streptavidin wird beispielsweise seit Jahrzehnten als grundlegendes Testprinzip zur Entwicklung empfindlicher und präziser Immunoassays verwendet.<sup>22</sup>

Aufgrund ihrer leistungsfähigen Technologie sind Immunoassays in klinischen Laboren weit verbreitet.<sup>21, 23</sup> Ihre vollständige Automatisierung bietet eine Reihe von Vorteilen, wie z. B. die schnelle Durchführung der Tests sowie eine hohe Empfindlichkeit und Präzision.<sup>23</sup> In Immunoassays agieren markierte Antikörper, die spezifisch für die zu analysierende Substanz sind, als Nachweismoleküle.<sup>21</sup> In Streptavidin-Biotin-Immunoassays dienen Streptavidin-beschichtete magnetische Partikel an der Festphase als Mittel zur spezifischen Erkennung und Bindung von biotinylierten Antikörpern, die mit dem zu analysierenden Biomarker (Analyten) gekoppelt sind.<sup>24, 25</sup> An der Festphase wird anschließend das Signal generiert.

Eine erhöhte Biotinkonzentration in der Probe kann bei der Durchführung solcher Assays Störeffekte auslösen, da es mit biotinylierten Reagenzien um Bindungsstellen an Streptavidin konkurriert.<sup>26, 27</sup> Mechanismen der Biotininterferenz sind anhand zweier üblicher Testprinzipien, des Sandwich- und des kompetitiven Immunoassays, auf Abbildung 1 und Abbildung 2 (Seite 14) dargestellt.

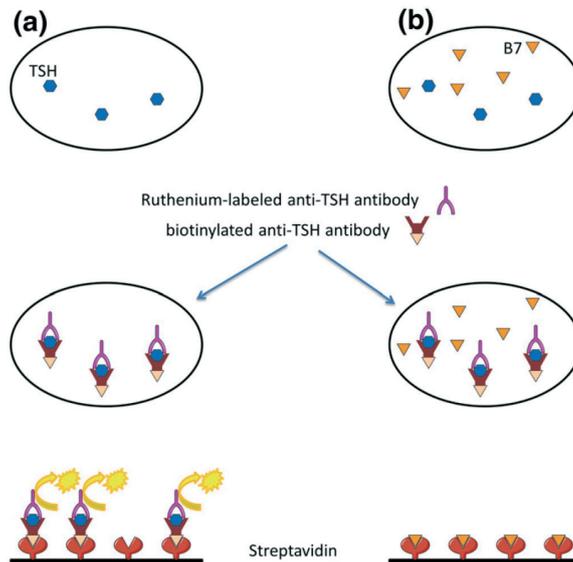
Im Sandwichassayformat (Abbildung 1) ist die Konzentration des gemessenen Biomarkers (Analyten) direkt proportional zur Signalintensität der Festphase. Exogenes Biotin konkurriert mit der Bindung der markierten Komplexe an die Festphase, schwächt die Signalintensität der gebundenen Fraktion und produziert falsch niedrige Testergebnisse.<sup>26, 27</sup> Im kompetitiven Assayformat (Abbildung 2) ist die Konzentration des Biomarkers (Analyten) umgekehrt proportional zur Signalintensität der Festphase.<sup>26, 27</sup> Auch hier beeinflusst exogenes Biotin die Signalintensität der Festphase und resultiert in einem falsch erhöhten Testergebnis.<sup>26, 27</sup> Im Allgemeinen führen Biotininterferenzen zu falsch niedrigen Testergebnissen in Sandwichimmunoassays und zu falsch erhöhten Testergebnissen in kompetitiven Immunoassays, die auf einer Streptavidin-Biotin-Methode beruhen.<sup>23</sup>

**Abbildung 1:**  
**Mechanismus der Biotininterferenz am Beispiel eines Sandwichassays zur Messung von TSH (Thyreostimulierendes Hormon)**

a) In der Probe: TSH

b) In der Probe: TSH + Biotin

Quelle: nach Al-Salameh et al.<sup>27</sup>

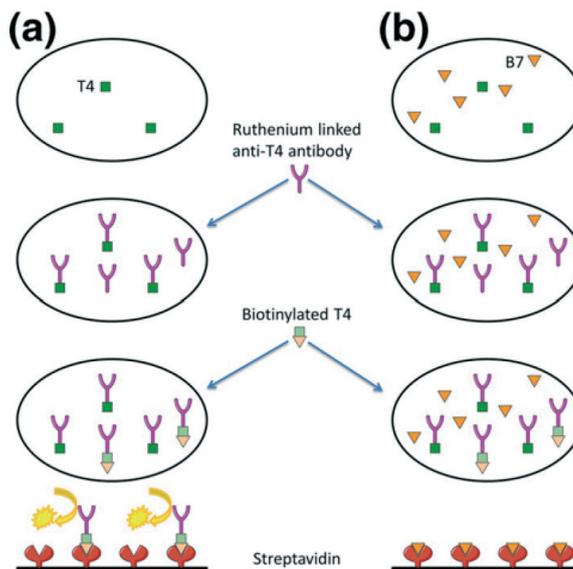


**Abbildung 2:**  
**Mechanismus der Biotininterferenz am Beispiel eines kompetitiven T4 (Thyroxin)-Assays**

a) In der Probe: T4

b) In der Probe: T4 + Biotin

Quelle: nach Al-Salameh et al.<sup>27</sup>



### WELCHE BIOMARKER SIND BETROFFEN?

Es ist abhängig vom einzelnen Testprinzip, ob ein Risiko für ein biotinbedingtes falsches Ergebnis der Laboruntersuchungen besteht, und kann sich dementsprechend von Labor zu Labor unterscheiden. Das Ausmaß des Störeffekts ist jedoch durch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren gekennzeichnet, einschließlich der individuellen klinischen Charakteristika des Patienten, der Anwendungsdauer und der Biotindosis, dem zeitlichen Abstand zwischen der letzten Biotineinnahme und der Probenentnahme, aber auch der inhärenten Anfälligkeit des jeweiligen Assays für Störeffekte.<sup>28</sup>

Tabelle 1 listet potenziell betroffene Biomarker auf. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Auflistung

keine vollständigen Informationen über potenziell betroffene Biomarker beinhaltet, sondern nur über diejenigen, für die Interferenzen in gut dokumentierten Fallberichten, nicht klinischen und klinischen Studien beobachtet wurden.

**Tabelle 1: Biomarker, für die Interferenzen in ausgewählten Fallberichten, nicht klinischen und klinischen Studien beobachtet wurden**

Testsystem	Sandwich-Immunoassays	Kompetitive Immunoassays
<b>Ortho Clinical Diagnostic Vitros 5.600</b>	CK-MB, TSH, AFP, Ferritin, Prolaktin, $\beta$ -HCG, NT-proBNP, PTH, FSH, LH, HBeAg <sup>28-31</sup>	Cortisol, Gesamttestosteron, Anti-HBe <sup>29-31</sup>
<b>Roche Cobas e602</b>	LH, FSH, TSH, SHBG, Prolaktin, Troponin T, Insulin, pro-BNP, freies PSA, PTH, ACTH, CA19-9, CA15-3, Troponin T hochsensitiv <sup>32, 33</sup>	DHEA-S, Estradiol, Progesteron, Testosteron, Cortisol, freies T3, freies T4, anti-Tg, anti-TPO, anti-TSHR, Folat, Digoxin, 25-OHD, total T3 <sup>28, 32</sup>
<b>Siemens Dimension Vista 1.500</b>	Troponin, NT-Pro-BNP, TSH <sup>34</sup>	Progesteron, Estradiol, Digoxin, freies T3, freies T4 <sup>34</sup>
<b>Beckman Dxl</b>	Thyreoglobulin <sup>35</sup>	freies T3, freies T4 <sup>35</sup>

CK-MB: MB-Isoenzym der Kreatininkinase; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; AFP: alpha-Fetoprotein;  $\beta$ -HCG: beta-humanes Choriogonadotropin; NT-proBNP: N-terminales Fragment des B-Typ natriuretischen Peptids; PTH: Parathormon; FSH: follikelstimulierendes Hormon; LH: luteinisierendes Hormon; HBeAg: Hepatitis-B-envelope-Antigen; Anti-HBe: Antikörper gegen das Hepatitis-B-envelope-Antigen; SHBG: sexualhormonbindendes Globulin; PSA: prostataspezifisches Antigen; ACTH: adrenocorticotropes Hormon; DHEA-S: Dehydroepiandrosteronsulfat; T3: Trijodthyronin; T4: Thyroxin; anti-TG: Anti-Thyreoglobulin; anti-TPO: Anti-Thyreoperoxydase; anti-TSHR: Anti-TSH-Rezeptor; 25-OHD: 25-OH-Vitamin D

### RELEVANZ DES RISIKOS IM KLINISCHEN ALLTAG

Wie zuvor beschrieben, können Laboruntersuchungen bei Patienten, die Biotin einnehmen, falsch erhöhte oder falsch niedrige Werte einer Vielzahl von zu analysierenden Biomarkern (Analyten) aufweisen, wenn die angewandte Methode auf einem Streptavidin-Biotin-Testprinzip beruht. Unerkannte, durch Biotin verursachte Störungen von Laboruntersuchungen stellen ein Risiko verzögerter Diagnosestellungen, falscher Diagnosen und unnötiger Behandlungen dar.

Besondere Aufmerksamkeit ist vor allem bei einer Hochdosis-Biotin-Therapie geboten, die bei Erwachsenen zur Behandlung Multipler Sklerose oder bei Patienten, die unter seltenen metabolischen Erkrankungen leiden, angewendet wird.<sup>12</sup> Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) berichtete über einen Patienten, der eine Hochdosis-Biotin-Therapie zur Behandlung von Multipler Sklerose bekam.<sup>36</sup> Der Patient wurde wegen Brustschmerzen in die Notfallstation aufgenommen und starb, nachdem Laboruntersuchungen einen falsch negativen Troponinwert zeigten, wobei die angewandte Testmethode bekanntermaßen anfällig für Störungen durch Biotin war.<sup>36, 37</sup> Troponin ist nämlich ein wichtiger Biomarker, der die Diagnose und Bestätigung eines akuten Myokardinfarkts unterstützt.

Exemplarisch sind in Tabelle 2 Angaben zur Biotininterferenz aus den Gebrauchsanweisungen von Troponinassays unterschiedlicher Hersteller abgebildet, von denen drei Hersteller auf das Streptavidin-Biotin-Testprinzip zurückgreifen.

Tabelle 2: Exemplarische Angaben zur Biotininterferenz mit Troponinassays unterschiedlicher Hersteller

Hersteller	Test	System	Biotin-Streptavidin-Testprinzip JA/NEIN	Geschätzte Richtung der Biotininterferenz	Angaben zur Biotininterferenz in den Gebrauchsinformationen des Assays
Roche Diagnostics	Troponin T hochsensitiv <sup>38</sup>	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602	ja <u>Sandwich</u>	falsch <u>niedrige</u> Ergebnisse	Nicht beeinflusst durch Biotin (<82 nmol/L bzw. <20 ng/mL). Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation bei Patienten, die >5 mg/Tag Biotin einnehmen.
	Elecsys Troponin I STAT <sup>39</sup>	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602	ja <u>Sandwich</u>	falsch <u>niedrige</u> Ergebnisse	Nicht beeinflusst durch Biotin (<123 nmol/L bzw. <30 ng/mL). Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation bei Patienten, die >5 mg/Tag Biotin einnehmen.
	Elecsys Troponin I <sup>40</sup>	cobas e 601 cobas e 602	ja <u>Sandwich</u>	falsch <u>niedrige</u> Ergebnisse	Nicht beeinflusst durch Biotin (<123 nmol/L bzw. <30 ng/mL). Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation bei Patienten, die >5 mg/Tag Biotin einnehmen.
Ortho-Clinical Diagnostics	Troponin I <sup>41</sup>	VITROS Eci/ECiQ/ 3600 Immuno- diagnostic VITROS 5600/XT 7600 Integrated	ja <u>Sandwich</u>	falsch <u>niedrige</u> Ergebnisse	Bei einer cTnI-Konzentration von 0,4 ng/mL (µg/L) keine Abweichung von >10% bei einer Biotinkonzentration von 0,25 µg/dL (2,5 ng/ml). Der Biotinspiegel im Serum bleibt nach oraler oder intravenöser Verabreichung von Biotin bis zu 24 Stunden erhöht.
Siemens Healthcare Diagnostics	Troponin I hochsensitiv <sup>42</sup>	Dimension Vista System	ja <u>Sandwich</u>	falsch <u>niedrige</u> Ergebnisse	Proben, die Biotin in einer Konzentration von 300 ng/ml enthalten, zeigen eine Veränderung der Ergebnisse von kleiner oder gleich 10%. Höhere Biotinkonzentrationen können zu falsch niedrigen Ergebnissen für Patientenproben führen. Ergebnisse für Patienten, die Biotinpräparate einnehmen oder eine hochdosierte Biotintherapie erhalten, sollten aufgrund der möglichen Interferenz mit diesem Test vorsichtig interpretiert werden.
	Troponin I hochsensitiv <sup>43</sup>	Atellica IM Analyzer	ja <u>Sandwich</u>	falsch <u>niedrige</u> Ergebnisse	Proben, die Biotin enthalten, zeigen ≤10% Veränderung der Ergebnisse bis zu 1.500 ng/ml Biotin. Ergebnisse von Patienten, die Biotinergänzungsmittel nehmen oder eine hochdosierte Biotintherapie erhalten, sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da eine mögliche Interferenz mit diesem Test besteht.
	Troponin I hochsensitiv <sup>44</sup>	ADVIA Centaur XP-System ADVIA Centaur XPT-System	ja <u>Sandwich</u>	falsch <u>niedrige</u> Ergebnisse	Proben mit Biotin zeigen ≤10% Änderung in den Ergebnissen zu 1.500 ng/ml Biotin. Ergebnisse für Patienten, die Biotinpräparate einnehmen oder eine hochdosierte Biotintherapie erhalten, sollten aufgrund der möglichen Interferenz mit diesem Test vorsichtig interpretiert werden.
Beckmann Coulter	Troponin I hochsensitiv <sup>45</sup>	Access Immunoassay Systems	nein	–	–

## REFERENZEN

1. Zempleni J et al.: Biotin. *Adv Nutr*. 2012;3(2):213-214
2. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies): Scientific Opinion on Dietary Reference Values for biotin. *EFSA Journal*. 2014;12(2):3580
3. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: Biotin; [www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/biotin/](http://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/biotin/); abgerufen am 21.10.2018
4. Fernandes J et al.: *Inborn Metabolic Diseases*. 4. Auflage. S. 331-337. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006
5. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit: Auszug aus der deutschen Liste: Vitamine. [www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01\\_Lebensmittel/healthclaims/Vitamine%20Empf.%20ll.html](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/healthclaims/Vitamine%20Empf.%20ll.html); abgerufen am 21.10.2018
6. Fachinformation Cernevit. März 2018
7. Fachinformation BIO-H-TIN® Vitamin H 10 mg Tabletten. November 2014
8. U.S. National Library of Medicine: Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/biotin-thiamine-responsive-basal-ganglia-disease>; abgerufen am 21.10.2018
9. Cowan TM et al.: Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genet Med*. 2010;12(7):464-470
10. Donti TR et al.: Holocarboxylase synthetase deficiency pre and post newborn screening. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;7:40-44
11. Raha S et al.: Biotinidase Deficiency Presenting as Recurrent Myelopathy in a 7-Year-Old Boy and a Review of the Literature. *Pediatr Neurol*. 2011;45(4):261-264
12. Piketty ML et al.: High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(6):817-825
13. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.: Zielerkrankungen im Neugeborenen-Screening; [www.screening-dgns.de/krankheiten.php](http://www.screening-dgns.de/krankheiten.php); abgerufen am 21.10.2018

Wie in Tabelle 2 zu erkennen ist, unterscheidet sich die Anfälligkeit für Interferenzen durch Biotin nicht nur zwischen Troponinassays verschiedener Hersteller, sondern auch innerhalb des Portfolios ein und desselben Herstellers. Angaben zu Biotininterferenzen in den jeweiligen Gebrauchsanweisungen sind nur in sehr geringem Maße vorhanden und das Aufführen von Schwellenwerten – ausgedrückt in Biotinkonzentrationen – ist im klinischen Alltag nur begrenzt anwendbar. Korrelationen zwischen der eingenommenen Biotindosierung und dem resultierenden Plasmaspiegel sind bisher nur rudimentär beschrieben. Demzufolge können die in den Gebrauchsinformationen der Immunoassays aufgeführten Biotinkonzentrationen kaum auf eine bestimmte Biotindosis zurückgeführt werden. Darüber hinaus sind bei bestimmten Patientenpopulationen veränderte Plasmaspiegel zu erwarten. Beispielsweise ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz von höheren Biotinblutspiegeln, längeren Halbwertszeiten und demnach einem erhöhten Risiko für klinisch signifikante Interferenzen auszugehen.<sup>2, 46, 47</sup>

Es besteht daher auch weiterhin großer Forschungsbedarf, um die pharmakokinetischen Eigenschaften von Biotin in unterschiedlichen Patientenpopulationen, wie auch die Auswirkung üblicher Dosierungen auf Testergebnisse zu charakterisieren. Verfügbare Daten aus pharmakokinetischen Studien sind im weiteren Verlauf zusammengefasst.

Grimsey et al.<sup>48</sup> zeigten, dass bei gesunden Erwachsenen am dritten Tag der Einnahme von 5 mg, 10 mg oder 20 mg Biotin pro Tag jeweils eine Serumkonzentration von bis zu 73 ng/ml, 141 ng/ml und 355 ng/ml erreicht wurde. Bei einer Dosierung von 300 mg Biotin, wurden bei gesunden erwachsenen Probanden innerhalb von ein bis zwei Stunden nach der Einnahme Plasmakonzentrationen bis zu 1.160 ng/ml beobachtet.<sup>12</sup>

Eine Studie der Mayo-Klinik ergab, dass bei 7,4 Prozent (95%-Konfidenzintervall: 6,2–8,9%) von 1.442 Patienten auf der Notfallstation eine Biotinplasmakonzentration gemessen wurde, die an oder über der niedrigsten bekannten Interferenzschwelle (10 ng/ml) von Roche Immunoassays lag.<sup>49</sup> Laut der Autoren wird es aufgrund der verbreiteten Biotineinnahme als sinnvoll erachtet, effektive Strategien zu entwickeln, um das Sicherheitsrisiko für Patienten zu vermindern.<sup>49</sup>

In der Literatur wurden sowohl einzelne Fälle als auch Fallserien beschrieben, in denen bei Patienten unter Hochdosis-Biotin-Therapie ein Muster von falsch erhöhten und falsch niedrigen Ergebnissen von Schilddrüsentests festgestellt wurde, die eine Basedow-Krankheit vortäuschten.<sup>17, 27, 50–54</sup> Dies bezieht sich nicht nur auf erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose, sondern auch auf Neugeborene und Kinder mit angeborenen metabolischen Erkrankungen, von denen einige aufgrund von irreführenden Testergebnissen unnötig mit antithyreoidalen Arzneimitteln behandelt worden sind.<sup>56, 57</sup>

Wie klinische Studien und Fallberichte zeigen, können Störeffekte auch durch Dosierungen, die üblicherweise in biotinhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln vorkommen, ausgelöst werden.<sup>12, 23, 48, 51, 57–60</sup> Beispielsweise berichten Batista et al.<sup>51</sup> über eine 45-jährige Patientin mit deutlich erhöhten Estradiolwerten (6.756 pmol/L) während der Einnahme von fünf Milligramm Biotin, die sich nach dem Absetzen der Therapie wieder normalisierten (244 pmol/L). Andere Autoren berichten über eine 60-jährige Patientin, deren Parathormonwerte während der Einnahme von 1,5 Milligramm Biotin pro Tag unter der Detektionsgrenze eines Biotin-Streptavidin-Immunoassays lagen.<sup>59</sup> Nach dem Absetzen des Präparats fanden sich die Werte wieder im Referenzbereich, während nach der Wiedereinführung von Biotin die Parathormonwerte wiederholt undetektierbar waren.<sup>59</sup> Gleichmaßen berichteten Charles et al.<sup>60</sup> über falsch niedrige TSH-Werte einer 69-jährigen Patientin, bei der eine Therapie mit radioaktivem Jod in Betracht gezogen worden war. Jedoch wurde rechtzeitig in Erfahrung gebracht, dass die Ursache der niedrigen Werte die Einnahme von 300 Mikrogramm Biotin pro Tag war.<sup>60</sup> Zwei Tage nach dem Absetzen des Präparats, das gegen „dünnere Haare“ eingenommen worden war, zeigte derselbe

14. Peyro Saint Paul L et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD1003 (high-dose biotin) in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(3):327-344

15. Tourbah A et al.: MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler.* 2016;22(13):1719-1731

16. EMA: Qizenday: Withdrawal of the marketing authorisation application; [www.ema.europa.eu/medicines/human/withdrawn-applications/qizenday](http://www.ema.europa.eu/medicines/human/withdrawn-applications/qizenday); abgerufen am 21.10.2018

17. Köhler VF et al.: Biotin-Interferenz bei der Schilddrüsenhormonbestimmung. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(29-30):500

18. U.S. National Library of Medicine: Effect of MD1003 in Progressive Multiple Sclerosis (SPI2) (SPI2); [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02936037](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02936037); abgerufen am 22.10.2018

19. U.S. National Library of Medicine: Effect of MD1003 in Spinal Progressive Multiple Sclerosis (MS-SPI); [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220933](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220933); abgerufen am 22.10.2018

20. Dundas CM et al.: Streptavidin-biotin technology: improvements and innovations in chemical and biological applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2013;97(21):9343-9353

21. Raem AM et al.: Immunoassays. Spektrum Akademischer Verlag. München 2007, 1. Auflage; 1-50

22. Roche Diagnostics: Understand the potential for interference. <https://biotinfacts.roche.com/understand/>; abgerufen am 22.10.2018

23. Piketty ML et al.: False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(6):780-788

24. Holmberg A et al.: The biotin-streptavidin interaction can be reversibly broken using water at elevated temperatures. *Electrophoresis.* 2005;26(3):501-510

25. Dai X et al.: Determination of the affinity constant of streptavidin-coupled magnetic particles and a biotinylated antibody for high performance of magnetic solid carrier in immunoas-

say TSH-Werte im Referenzbereich und somit entfiel die geplante Therapie mit radioaktivem Jod.<sup>60</sup> In diesem Zusammenhang ist Vorsicht bei schwangeren Frauen geboten, die pränatale Nahrungsergänzungsmittel einnehmen, da solche oft Biotin enthalten und zudem die unnötige Therapie einer fälschlich diagnostizierten Schilddrüsenüberfunktion mit antithyreoidalen Arzneimitteln (Carbimazol, Thiamazol) ein Risiko von Missbildungen für das Embryo darstellen würde.<sup>61,62</sup>

## HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

Die folgenden Handlungsempfehlungen leiten sich daraus ab:

### Empfehlungen für Ärzte

- Routinebefragung der Patienten über die Einnahme von Biotin vor der Beauftragung von Laboruntersuchungen, wobei die vielfältigen möglichen Anwendungsbereiche von Biotin als Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel zu beachten sind.
- Bei Patienten, die Biotinpräparate einnehmen oder vor kürzerer Zeit eingenommen haben, ist Rücksprache mit dem Labor zu halten. Methoden, die nicht für Störungen durch Biotin anfällig sind, sollten bevorzugt werden. Alternativ können die Untersuchungen in einem anderen Labor durchgeführt bzw. in Auftrag gegeben werden, das über entsprechende Testsysteme verfügt, oder es können nach einer individuell festgelegten Zeit nach Absetzen des Präparats die Untersuchungen wiederholt werden.
- Falls eine Diskrepanz zwischen den Testergebnissen und den klinischen Symptomen beobachtet wird, sollte die Möglichkeit einer Biotininterferenz in Betracht gezogen werden.
- Besondere Aufmerksamkeit ist vor allem bei Hochdosis-Biotin-Therapie, Patienten mit Niereninsuffizienz, Neugeborenen, Kindern und schwangeren Frauen geboten.

### Empfehlungen für Labormitarbeitende

- Falls die Probe im Labor entnommen wird, sollte eine Routinebefragung der Patienten über die Einnahme von Biotin stattfinden.
- Das medizinische Fachpersonal sollte über das Risiko von Störungen durch Biotin geschult werden.
- Informationen über im Labor vorhandene Assays, die einer Biotininterferenz unterliegen, sollten allen Nutzern zur Verfügung gestellt werden. Hilfreich könnte eine Übersicht von betroffenen Biomarkern (Analyten), der Verfügbarkeit alternativer Testmethoden, erwarteter Richtung der Interferenz und Angaben von Herstellern sein (siehe als Beispiel Tabelle 2).
- Der an das medizinische Fachpersonal übermittelte Laborbefund sollte bevorzugt einen Hinweis einer möglichen Biotininterferenz enthalten.

### Empfehlungen für Hersteller von Immunoassays

- Ergänzung der Gebrauchsinformationen von betroffenen Assays mit klinisch relevanten Angaben, wie z. B. der Größe des Störeffekts von üblichen Biotindosierungen auf Laborwerte in verschiedenen Patientengruppen, der notwendigen Karenzzeit für eine präzise Bestimmung von Laborwerten nach dem Absetzen von Biotin o. Ä.
- Einführung von Probevorbehandlungen, um Biotin analytisch zu eliminieren, oder Entwicklung von Assays, die nicht anfällig für Störungen durch Biotin sind.

### Empfehlungen für Apotheker

- Bei Abgabe von biotinhaltigen Produkten sollten die Patienten über das Risiko von Interferenzen mit Laborwertbestimmungen informiert werden.

says. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2014;34:422-428

26. Samarasinghe S et al.: Biotin interference with routine clinical immunoassays: understand the causes and mitigate the risks. *Endocr Pract.* 2017;23(8):989-998

27. Al-Salameh A et al.: A Somewhat Bizarre Case of Graves Disease Due to Vitamin Treatment. *J Endocr Soc.* 2017;1(5):431-435

28. Li D et al.: Association of biotin ingestion with performance of hormone and nonhormone assays in healthy adults. *JAMA.* 2017;318(12):1150-1160

29. Ali M et al.: Discordant Analytical Results Caused by Biotin Interference on Diagnostic Immunoassays in a Pediatric Hospital. *Ann Clin Lab Sci.* 2017;47(5):638-640

30. Stieglitz HM et al.: Suspected Testosterone-Producing Tumor in a Patient Taking Biotin Supplements. *J Endocr Soc.* 2018;2(6):563-569

31. Aguirre JJ et al.: Biotin Interference With the Biotin-Streptavidin-Based VITROS Hepatitis B e Antigen (HBeAg) and Hepatitis B e Antibodies (Anti-HBe) Immunoassays. *Am J Clin Pathol.* 2018;149:23

32. Trambas C et al.: Characterization of the scope and magnitude of biotin interference in susceptible Roche Elecsys competitive and sandwich immunoassays. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(2):205-215

33. Schrapf A et al.: Biotin and high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Biochem Med (Zagreb).* 2018;28(3):030901

34. Willeman T et al.: Evaluation of biotin interference on immunoassays: new data for troponin I, digoxin, NT-Pro-BNP, and progesterone. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(10):e226-e229

35. Wijeratne NG et al.: Positive and negative interference in immunoassays following biotin ingestion: a pharmacokinetic study. *Pathology.* 2012;44(7):674-675

36. FDA U.S. Food & Drug Administration: MAUDE Adverse Event Report: ROCHE DIAGNOSTICS TROPONIN T HIGH SENSITIVE IMMUNOASSAY METHOD, TROPONIN SUBUNIT. [www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/detail.cfm?mdr\\_foi\\_id=6263188](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/detail.cfm?mdr_foi_id=6263188); abgerufen am 23.10.2018

## Empfehlungen für Patienten

- Falls Laboruntersuchungen anstehen, muss der Arzt über die Einnahme von Biotin informiert werden, auch wenn das Präparat kürzlich abgesetzt wurde.
- Falls Biotin für kosmetische Zwecke eingenommen wird, sollte es so früh wie möglich vor der Durchführung von geplanten Laboruntersuchungen abgesetzt werden, wohingegen bei therapeutischer Anwendung vorher Rücksprache mit dem Arzt gehalten werden muss.

## FAZIT

Die Einnahme von Biotin kann zu falsch erhöhten oder falsch erniedrigten Ergebnissen von Laboruntersuchungen führen, wenn die angewandte Methode auf einem Streptavidin-Biotin-Testprinzip beruht. Da solche Methoden für die Bestimmung einer Vielzahl von Biomarkern angewendet werden, sollten zusätzliche Maßnahmen für die Vermeidung von Biotininterferenzen in den klinischen Alltag implementiert werden, um das Risiko verfälschter Testergebnisse mit Einfluss auf die korrekte und rechtzeitige Diagnosestellung von Erkrankungen (wie z. B. Schilddrüsenfunktionsstörungen oder Myokardinfarkt) möglichst gering zu halten. Jedoch ist dies nur durch die Beteiligung aller relevanten Akteure möglich: der Angehörigen von Heilberufen, Labormitarbeitern, Herstellern von Immunoassays und Patienten.

37. FDA U.S. Food & Drug Administration: The FDA Warns that Biotin May Interfere with Lab Tests: FDA Safety Communication; [www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm586505.htm](http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm586505.htm); abgerufen am 23.10.2018

38. Packungsbeilage, Troponin T hs. 18.07.2018

39. Packungsbeilage, Elecsys Troponin I STAT. 15.09.2018

40. Packungsbeilage, Elecsys Troponin I. 25.08.2018

41. Gebrauchsanweisung, Tropl. 3.10.2017

42. Packungsbeilage, High Sensitivity Troponin I - Dimension Vista® System. 15.03.2018

43. Packungsbeilage, Hochsensitives Troponin I – Atellica® IM. 07/2018

44. Packungsbeilage, Hochsensitives Troponin I – ADVIA Centaur® XP and ADVIA Centaur® XPT. 07/2018

45. Instructions for use, Access hsTnl. 08.09.2018

46. Ranaivosoa MK et al.: Chronic kidney failure and biotin: A combination inducing unusual results in thyroid and parathyroid investigations, report of 2 cases. *Nephrol Ther.* 2017;13(7):553-558

47. Meany DL et al.: A case of renal osteodystrophy with unexpected serum intact parathyroid hormone concentrations. *Clin Chem.* 2009;55(9):1737-1739

48. Grimsey P et al.: Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *Int J Pharmacokinet.* 2017;2(4):247-256

49. Katzman BK et al.: Prevalence of biotin supplement usage in outpatients and plasma biotin concentrations in patients presenting to the emergency department. *Clin Biochem.* 2018;60:11-16

50. Barbesino G: Misdiagnosis of Graves' Disease with Apparent Severe Hyperthyroidism in a Patient Taking Biotin Megadoses. *Thyroid.* 2016;26(6):860-863

51. Batista MC et al.: Biotin interference in immunoassays mimicking subclinical Graves' disease and hyperestrogenism: a case series. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(6):e99-e103

52. De Roeck Y et al.: Misdiagnosis of Graves' hyperthyroidism due to therapeutic biotin intervention. *Acta Clin Belg.* 2018;73(5):372-376

53. Elston MS et al.: Factitious Graves' Disease Due to Biotin Immunoassay Interference – A Case and Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(9):3251-3255

54. Ardabilgazar A et al.: Effect of high-dose biotin on thyroid function tests: case report and literature review. *Cureus.* 2018;10(6):e2845

55. Kummer S et al.: Biotin Treatment Mimicking Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(7):704-706

56. Bülow Pedersen IB et al.: Biochemical Hyperthyroidism in a Newborn Baby Caused by Assay Interaction from Biotin Intake. *Eur Thyroid J.* 2016;5(3):212-215

57. Biscolla RPM et al.: A single 10 mg oral dose of biotin interferes with thyroid function tests. *Thyroid.* 2017;27(8):1099-1100

58. Sharma A et al.: Biotin-Induced Biochemical Graves Disease: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med.* 2017;177(4):571-572

59. Waghay et al.: Falsely low parathyroid hormone secondary to biotin interference: a case series. *Endocr Pract.* 2013;19(3):451-455

60. Charles S et al.: Erroneous thyroid diagnosis due to over-the-counter biotin. *Nutrition.* 2018; 57:257-258

61. Fachinformation Carbimazol – 1 A Pharma. Februar 2018

62. Fachinformation Thyrozol. Januar 2017