

# NEWSLETTER

## Seite 2/3

- Eisenmangel – Diagnostik
- Der besondere Fall
- Neuromyelitis optica

## Seite 4/5

- Pilotprojekt: Heimtest STD
- Alters-Hypothyreose
- Jungs impfen
- Procalcitonin

## Seite 6/7

- Bestimmung der Element-Spezies
- Datenschutz
- Positiver Vorhersagewert

## Seite 8

- Präanalytik: Zentrifugieren

## Diabetes als Risikofaktor für Hypogonadismus: Testosteron bestimmen

PROF. DR. MED. WOLFGANG KAMINSKI

Männer mit Diabetes mellitus Typ 2 leiden oft auch unter einem Testosteronmangel. In der „20.000er Testosteron-Studie“ der Deutschen Gesellschaft für Mann und Gesundheit (DGMG) hatten Probanden mit erheblichem Testosteronmangel (< 2,5 ng/ml) deutlich häufiger Diabetes (+ 68 Prozent). Ähnliche Erhebungen bestätigen, dass Testosteron und Diabetes in einem engen Zusammenhang stehen. Dabei handele es sich um einen Kreislauf: Zum einen fördert ein zu niedriger Testosteronspiegel die Entstehung von Stoffwechselerkrankungen, zum anderen verstärken bereits bestehende Stoffwechselerkrankungen den Testosteronmangel. **„Dritte Form des Testosteronmangels“** Experten sprechen von einer „dritten Form des Testosteronmangels“ (neben primärem und sekundärem Hypogonadismus) durch Grunderkrankungen wie das metabolische Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2. Nicht nur bei Patienten mit Erektionsstörungen, Übergewicht (Bauchumfang > 94 Zentimeter) etc. sollte daher das Testosteron bestimmt werden, sondern auch bei klinischen Hinweisen auf Diabetes Typ 2 beziehungsweise bei manifestem Typ-2-Diabetes. Diese Empfehlung entspricht internationalen Leitlinien und Stellungnahmen. **Diabetes-Remission ist möglich** Bei nachgewiesenem Testosteronmangel ist eine Therapie zu erwägen. Zuvor gilt es, mögliche Kontraindikationen abzuklären, etwa das Risiko für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms. Drei bis sechs Monate nach Therapiestart sollen die Testosteronwerte kontrolliert werden. Das Ziel der Therapie ist ein Testosteronwert im mittleren Referenzbereich (> 3,5 ng/ml) und die deutliche Besserung der Symptome wie Müdigkeit, Libidoverlust, Stimmungsschwankungen etc. Eine aktuelle Untersuchung zeigt, dass bei vorliegendem Hypogonadismus und langfristiger erfolgreicher Testosteron-Therapie sogar eine teilweise Diabetes-Remission möglich ist. Vor drei Jahren fand eine US-Studiengruppe heraus, dass Diabetiker mit gleichzeitigem Testosteronmangel eindeutig von einer Hormonzufuhr profitierten. *Literatur auf Anfrage.*

## EDITORIAL

*Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebes Praxisteam,*

*„Hokuspokus – Geld weg!“ betitelte kürzlich der Spiegel seinen Themenschwerpunkt über wirkungslose, aber teure Alternativmedizin. Angesichts eines Überangebotes fällt es vielen Patienten schwer die Übersicht zu behalten. Ähnlich verhält sich die Situation in Teilbereichen der Diagnostik. Auch hier drängen zunehmend Tests auf den Markt, die einerseits eine Bereicherung der Diagnostik versprechen, aber andererseits ihre Leistungsfähigkeit erst noch beweisen müssen. Neue Nahrung erfährt die Diskussion durch die aktuellen Pläne, HIV Tests für den Patienten-Eigengebrauch die Zulassung zu erteilen. Orientierung zu vermitteln, ist den in den Sonic Laboratorien tätigen Ärzten und Ärztinnen ein wichtiges Anliegen. Insofern hoffe ich, dass es uns dieses Mal gelungen ist eine Themenvielfalt zusammenzustellen, die Ihr Interesse weckt und gleichsam Ihrer fachlichen Orientierung dient.*



*Mit freundlichen Grüßen*

*PD Dr. med. Enno Stürenburg*

*Labor Dr. von Froreich • Bioscientia GmbH*

## Eisenmangel – Effiziente Diagnostik und optimierte Therapiekontrolle

DR. MED. THEA RIEDEL

Bei Patienten mit unkompliziertem Eisenmangel sind die Bestimmung von Blutbild mit MCV, MCH, und Hb sowie Serum-Ferritin als Marker der Eisenversorgung bzw. der Eisenspeicherreserve völlig ausreichend. Sobald jedoch Autoimmunerkrankungen, Entzündungen, Infektionen, hepatozelluläre Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Tumorerkrankungen, Alkoholismus oder Hypothyreose vorliegen, ist das Akut-Phase-Protein Ferritin unspezifisch erhöht und nicht mehr als alleiniger Indikator für den Eisenmangel geeignet.

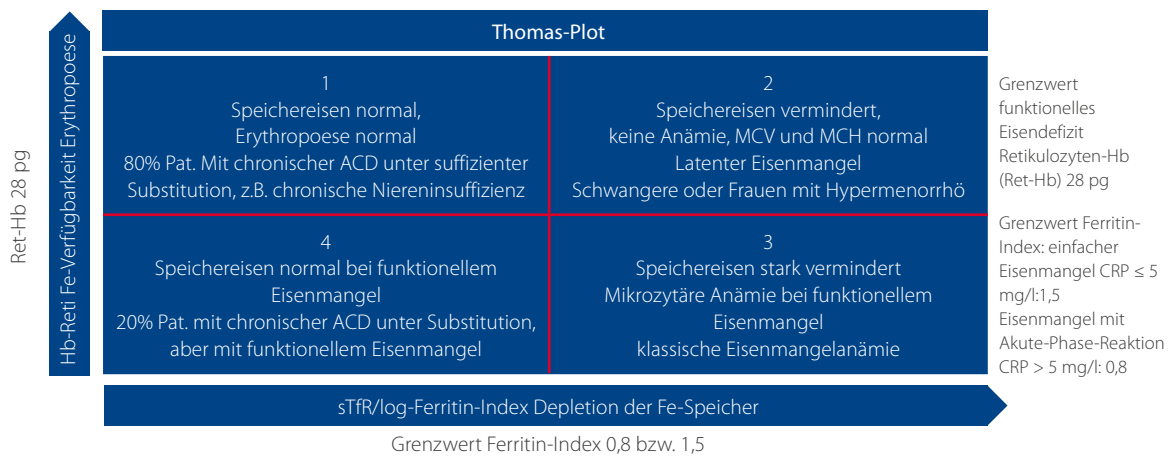
### Der Eisen-Plot nach Thomas

Will man Eisenmangel frühzeitig diagnostizieren, ist die Bestimmung des Hb-Gehalts der Retikulozyten (Ret-Hb) zielführend. Ret-Hb Werte < 26 pg gelten als früher Marker für eine eisendefizitäre Erythropoese. Bei verstärkter Ferritinfreisetzung ist die Messung des löslichen Transferrinrezeptors (sTfR) ebenfalls sehr hilfreich, da dieser Marker unabhängig von Begleiterkrankungen beim Eisenmangel erhöht ist.

**1. Quadrant:** Speichereisenreserve gefüllt, normale Erythropoese, z.B. ACD (Anaemia of chronic disease) → **Kein Eisenbedarf** der Erythropoese **2. Quadrant:** Verminderte Speichereisenreserve, noch kein Funktionseisen-Mangel. Normaler Hb-Gehalt der Erythrozyten, z.B. leichter Eisenmangel → **Speichereisenmangel / Kein Eisenbedarf** der Erythropoese **3. Quadrant:** Keine Speichereisenreserve, Funktionseisen-Mangel, mikrozytäre, hypochrome Erythrozyten, z.B. klassischer Eisenmangel → **funktioneller Eisenmangel (Eisenbedarf** der Erythropoese) **4. Quadrant:** gefüllte Speichereisenreserve, Funktionseisen-Mangel, hypochrome Erythrozyten → **funktioneller Eisenmangel (Eisenbedarf** der Erythropoese)

### Optimierte Therapiekontrolle

Beim funktionellen Eisenmangel, der u.a. bei höher dosierter EPO-Therapie auftreten kann, ist die Bestimmung der löslichen Transferrinrezeptors zielführend, da der Rezeptor-Anstieg mit dem Eisenmangel im Gewebe korreliert.



Die früher zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen verwendeten biochemischen Marker Transferrin resp. Transferrinsättigung sind relativ unempfindlich zur Erkennung eines funktionellen Eisenmangels bei ACD (Anaemia of chronic disease) oder bei einer Therapie mit rekombinantem Erythropoetin (r-HuEPO). Hier hat sich als effizientes Diagnoseverfahren die Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors resp. des Ferritin-Index (Quotient aus sTfR (mg/L) und log Ferritin (ng/ml)) in Kombination mit dem Retikulozyten-Hämoglobin (Ret-Hb) als Indikator des Eisenbedarfs der Erythropoese im Eisen-Plot nach Thomas sehr bewährt und ermöglicht die Klassifizierung des Eisenmangels in vier Stadien. Der Thomas-Plot zur graphischen Darstellung von Kenngrößen des Eisenstoffwechsels erlaubt durch Zuordnung des Diagrammpunktes zu den 4 Quadranten folgende Diagnosen (außer bei Patienten mit Thalassämie):

In der Schwangerschaft erleichtert dieser Parameter den Eisenbedarf zu monitoren, da teilweise der Serum-Ferritinspiegel vermehrt abfällt ('Verdünnungsanämie' bei starkem Anstieg des Plasmavolumens), während der Wert des löslichen Transferrinrezeptors im Normalbereich bleibt. Bei der renalen Anämie resp. der parenteralen Eisentherapie bei EPO-Behandlung ist es entscheidend, dass stets eine adäquate Eisenversorgung der Erythropoese gewährleistet ist. Zu Beginn der Behandlung sollten Ferritin, Transferrinrezeptor, sTfR-Ferritin-Index und Ret-Hb bestimmt werden. Bei regelmäßiger Überwachung der Patienten über Parameter des Thomas Plots ist das Risiko einer iatrogenen Eisenüberladung bei kontinuierlicher Substitution mit parenteralem Eisen daher gering.

## Niedriges HbA1c bei Diabetikerin: Frühes Stadium einer Leukämie

PD DR. MED. HABIL. FELIX STELTER

66-jährige Patientin mit Typ 2-Diabetes, die sich zur Routinekontrolle bei ihrer Hausärztin vorstellt. Die HbA1c-Werte der vier Vorquartale lagen im Mittel bei 7,3 % (56,3 mmol/mol). Bei der Überprüfung wird ein HbA1c von 5,2 % (33,3 mmol/mol) gemessen, dabei ist eine Diskrepanz zwischen dem gesunkenen HbA1c-Wert und den von der Patientin gemessenen erhöhten Blutzuckerwerten auffällig. Der Abfall des HbA1c-Wertes wird als Folge der erfolgten Therapieumstellung gewertet. 3 Monate später ist der HbA1c unter die Nachweisgrenze von 4,2 % (< 22,4 mmol/mol) gefallen, dieses Ergebnis wird bei einer kurzfristigen Kontrolluntersuchung im Folgemonat bestätigt und endgültig als nicht plausibel angesehen. Die Hausärztin nimmt telefonischen Kontakt mit dem Labor auf und vereinbart, die nächste HbA1c-Kontrolle mittels HPLC-Methode durchzuführen. Bei den zeitgleich abgenommenen Blutbilduntersuchungen fallen bei normalem roten Blutbild lediglich eine geringgradige Leukozytose (11,9 und 14,9 Tsd/ $\mu$ l) und eine leichte Thrombopenie (117 und 110 Tsd/ $\mu$ l) auf, im Differentialblutbild sind keine Vorstufen oder malignitätsverdächtige Zellen nachweisbar. Das mit der HPLC-Diagnostik eingesandte Blutbild zeigt 6 Monate nach dem unplausiblen Abfall des HbA1c jetzt eine Leukozytose mit 28,3 Tsd/ $\mu$ l und unreifzellige Vorstufen (4 % Myelozyten und 3 % Blasten). Ursächlich für den niedrigen HbA1c-Wert zeigt sich in der HPLC-Methode ein Anteil von 41 % fetalem Hämoglobin (HbF; Normbereich  $\leq$  1,3 %). In der Knochenmarkuntersuchung zeigte sich der Befund einer myelodysplastischen myeloproliferativen Neoplasie vom Typ einer chronisch myelomonozytären Leukämie im Grenzbereich zu einer Transformation in eine akute myeloische Leukämie (CMML-2/AML). Die Patientin befindet sich z. Z. unter Therapie.

HbA1c-Messergebnisse unterhalb der Nachweisgrenze treten im Labor ungefähr mit einer Häufigkeit von 1:1.000 auf. Bei gesunden Personen und Diabetikern oder bei Patienten, bei denen ein Diabetes aufgrund der Blutzuckerwerte vermutet wird, kann ein abnorm niedriger HbA1c-Wert auf weitere Erkrankungen hinweisen. In erster Linie zählen hierzu genetisch bedingte Erkrankungen wie Hämoglobinopathien und Thalassämien, die mit einer verminderten Erythrozytenüberlebenszeit einhergehen. In Einzelfällen besteht auch die Möglichkeit, dass seltene Varianten des Hämoglobins mit dem eingesetzten Testverfahren nicht nachweisbar sind. Wichtige erworbene Ursachen sind hämolytische Anämien, eine Anorexie oder ein Insulinom. Eine gesteigerte HbF-Synthese ist bei Erwachsenen eine Rarität und tritt gelegentlich als Begleitphänomen einer gestörten Hämatopoese auf. Im hier geschilderten Fall war die aufgrund einer CMML gesteigerte Bildung von fetalem Hämoglobin für die unplausibel niedrigen HbA1c-Werte ursächlich. Dieser Effekt war mehrere Monate vor dem Zeitpunkt sichtbar, bevor typische Veränderungen im Blutbild auftraten.

## Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

Die erste systematische Beschreibung der Neuromyelitis optica (NMO) erfolgte bereits vor über 100 Jahren durch den französischen Neurologen Eugène Devic. Die klassische NMO (Devic-Syndrom) bezeichnet eine immunvermittelte, mehrheitlich schubförmig verlaufende, entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) mit Befall der Sehnerven (Optikusneuritis) und des Rückenmarks (longitudinally extensive transverse myelitis/LETM). Lange Zeit wurde angenommen, dass es sich bei der NMO um eine seltene Unterform der Multiplen Sklerose (MS) handelt, bis 1999 die ersten eigenständigen Diagnosekriterien veröffentlicht wurden. Ein weiterer Meilenstein für das pathophysiologische Verständnis gelang 2006 mit der Entdeckung der NMO-assoziierten hochspezifischen Aquaporin-4-Antikörper, die gegen das Wasserkanalprotein Aquaporin-4 gerichtet sind, das auf Astrozyten exprimiert wird. Mit den 2015 revidierten internationalen Konsensus-Diagnosekriterien (Wingerchuk et al.) wurde die Bezeichnung NMOSD (NMO-spectrum disorder/NMO-Spektrum-Erkrankung) eingeführt, die sowohl für klassische Verläufe als auch für Verlaufsformen ohne Beteiligung von Rückenmark oder Sehnerven angewendet wird. Unter Einbeziehung der Aquaporin-4-AK als sensitiver NMOSD-Biomarker gibt es seither zwei diagnostische Kategorien (NMOSD mit oder ohne Nachweis von Aquaporin-4-AK bzw. unbekanntem AK-Status). Ferner wurden sechs Hauptmanifestationsorte definiert, darunter drei Kernmanifestationen (Sehnerven, Myelon oder Area postrema in der dorsalen Medulla) und drei weitere, weniger charakteristische klinische Erscheinungsformen (Hirnstamm, Diencephalon oder Großhirn). Bei Patienten mit NMOSD überwiegt das weibliche Geschlecht. Der Altersgipfel liegt bei etwa 39 Jahren, allerdings sind auch Fälle mit Erstmanifestation im Kindes- bzw. höheren Erwachsenenalter beschrieben. Sie zeigen im Gegensatz zur MS eine höhere Assoziation mit weiteren Autoimmunerkrankungen (z. B. autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, Sjögren-Syndrom, Myasthenia gravis, Zöliakie oder SLE).

Antikörper-Diagnostik bei Verdacht auf NMOSD

Zur Abklärung der NMOSD wird neben Anamnese, körperlicher Untersuchung, Bildgebung (MRT) und Basislabor (in Serum und Liquor) die Bestimmung von Aquaporin-4-AK empfohlen. Studien belegen, dass ein Teil der hierfür seronegativen Patienten Antikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-AK) aufweist. MOG-AK wurden ursprünglich mit der akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) bei Kindern assoziiert, rücken jedoch als Untergruppe der NMOSD zunehmend in den Fokus.

Die korrekte diagnostische Einordnung der NMOSD und deren Abgrenzung zu anderen immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen des ZNS, wie der klassischen MS, beeinflusst wesentlich die Therapieentscheidung.

## Pilotprojekt: Heimtest auf sexuell übertragbare Infektionen im Abo

DR. CHRISTIAN NOAH

Der hohe Anteil eines zunächst asymptomatischen Verlaufs ist ein gemeinsames Kennzeichen vieler sexuell übertragbarer Infektionen (STI) und Ursache einer effizienten Verbreitung der entsprechenden Erreger. Folge ist oftmals eine verspätete Diagnose mit dem individuellen Risiko von Komplikationen und einer Verminderung therapeutischer Optionen. Da eine rein symptomorientierte Diagnostik zur Reduktion der Dunkelziffer von STIs nicht ausreichend ist, sind Screening-Angebote von großer Bedeutung. Deren Verfügbarkeit ist allerdings vor allem in ländlichen Gebieten unzureichend. Ferner besteht ein Mangel an niedrig-schweligen Angeboten, um auch solche Menschen zu erreichen, die sich aus Schamgefühl bisher nicht für einen Test auf STIs entschieden haben. Einen innovativen Weg geht jetzt das Labor Lademannbogen in Hamburg, das in Kooperation mit der Deutschen AIDS-Hilfe und ViiV Healthcare ein neues Heimtest-System ins Leben gerufen hat. „S.A.M – mein Heimtest“ beinhaltet einen HIV- und Syphilis-Screeningtest sowie die Untersuchung auf Chlamydien und Gonokokken. Die entsprechenden Untersuchungsmaterialien werden vom Klienten bequem zu Hause entnommen und dann in das Labor Lademannbogen geschickt. Für die Diagnostik werden dort keine Schnelltests, sondern bewährte Labortests, die einen hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandard gewährleisten, eingesetzt. Die Teilnahme an dem Projekt erfordert eine Registrierung unter [www.samtest.de](http://www.samtest.de). Es folgt eine persönliche Erstberatung in einer von 4 Beratungsstellen („Checkpoints“) in München, Nürnberg oder Regensburg und die Aushändigung des ersten Abnahmesets. Ferner wird eine Abo-Option angeboten, die - je nach Risikoverhalten bzw. Sicherheitsbedürfnis - die Zusendung weiterer Abnahmesets nach 3, 6 oder 12 Monaten direkt nach Hause oder diskret an eine Packstation ermöglicht. Das Abnahmeset wird vom Labor Lademannbogen zur Verfügung gestellt und ist in 3 Varianten erhältlich (Frauen; heterosexuelle Männer; Männer, die Sex mit Männern haben). Es enthält Materialien für die Entnahme und den sicheren Versand von Blut (aus der Fingerkuppe) sowie je nach Konfektionierung zusätzlich von Urin sowie Rachen-, Rektal- bzw. Vaginalabstrichen inklusive leicht verständlicher Anleitungen.

Die Ergebnismitteilung erfolgt per SMS. Im Fall eines positiven Ergebnisses enthält die SMS lediglich eine Bitte um Rückruf. Eine medizinische Fachkraft steht dann für eine Beratung sowie die Weiterleitung an medizinische Einrichtungen und AIDS-Hilfen bereit. Das Pilotprojekt ist zunächst auf ein Jahr befristet und derzeit nur in Bayern verfügbar. Die Kosten, die vom Klienten zu tragen sind, betragen pro Untersuchungszeitpunkt 32 €.

## Fragliche Hypothyreose im Alter – Zurückhaltung statt Übertherapie!

DR. MED. BERND MAIRE

Deutschland eilt international der Ruf voraus, zu viele Schilddrüsenoperationen durchzuführen und zuviel Thyroxin zu verordnen. In den letzten Jahren sind die Verordnungszahlen stark angestiegen, aber nicht nur in Deutschland sondern beispielsweise auch in den USA oder Großbritannien. Die Ursache liegt wahrscheinlich in der Zunahme an Schilddrüsendiagnostik und der Diskussion um die Absenkung der Referenzbereiche für das TSH. Die obere Grenze des Referenzbereiches liegt in Deutschland üblicherweise bei 4-4,5 mU/l, diskutiert wurde in den letzten Jahren eine Absenkung auf etwa 2,5 mU/l.

Eine weitere Rolle spielt, daß es für Senioren beim TSH - wie auch bei vielen anderen Laborparametern – bisher keine eigenen Referenzbereiche gibt. Altersspezifische TSH-Referenzbereiche werden aber in der Fachliteratur zunehmend diskutiert und propagiert. Seit langem ist bekannt und in großen epidemiologischen Studien bestätigt, daß die TSH-Konzentrationen mit dem Lebensalter ansteigen. Empfohlen werden neuerdings bei 70- bis 79-Jährigen ein oberer Referenzbereich von etwa 6,0 mU/l, bei über 80-Jährigen von 7,5 mU/l. Dieser Anstieg ist nicht mit einer latenten / subklinischen Hypothyreose (= erhöhtes TSH bei normalem FT4) gleichzusetzen. Aber genauso wie bei einer subklinischen Hypothyreose resultiert daraus bei Personen über 70 Jahren auch keine erhöhten Morbidität für z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Depressionen, erniedrigte Gedächtnisleitung und keine Einschränkung der Lebensqualität. In der 2017 publizierte TRUST-Studie bestätigten sich auch die Hinweise, daß eine Levothyroxin-Gabe bei dieser Patientengruppe keinen positiven Effekt zeigt. Auch eine „echte“ latente Hypothyreose mit TSH-Werten bis zu 10 mU/l ist keine behandlungsbedürftige Erkrankung sondern eine Laborkonstellation.

Empfehlung für den Praxisalltag: bei leicht erhöhten TSH-Werten über den altersspezifischen Grenzwerten Laborkontrolle incl. FT4 und der TPO-Antikörper (Frage: Hashimoto-Thyreoiditis?), da in etwa 50% der Fälle eine spontane TSH-Normalisierung innerhalb von Wochen oder Monaten eintritt. Bei TSH-Werten <10 mU/l und Symptomen einer Hypothyreose kann eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen in Erwägung gezogen werden, vor allem wenn die Ursache der TSH-Erhöhung geklärt ist. Bei >10 mU/l sollte auch bei älteren Menschen mit Symptomen Levothyroxin in niedriger einschleichender Dosis substituiert werden. Zu beachten ist allerdings bei Senioren ein deutlich höherer TSH-Zielwert von 4-6 mU/l anstatt wie sonst üblich 1-2 mU/l.

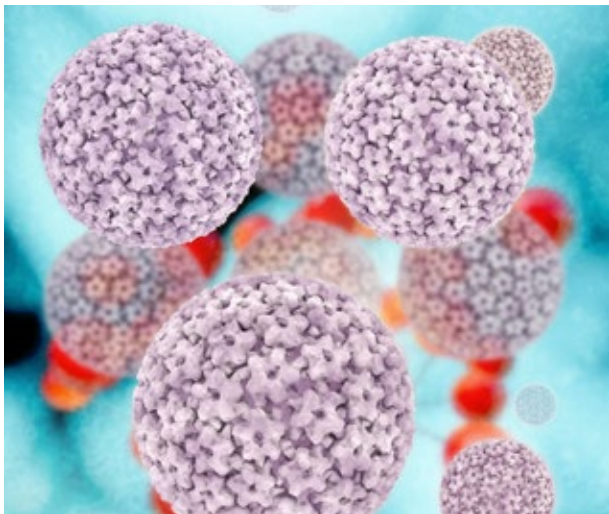
## HPV-Impfempfehlung für Jungen

DR. MED. IRIS BRAND

Seit Juni 2018 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STI-KO) nun auch eine Standardimpfung für Jungen im Alter von 9 – 14 Jahren. Seit 2007 wird diese Impfung bereits für Mädchen im entsprechenden Alter empfohlen und von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Humane Papilloma Viren sind weitverbreitet. Die meisten sexuell aktiven Menschen stecken sich vermutlich mindestens einmal im Leben an. Neben der Spontanheilung gibt es auch persistierende Infektionen, die für eine Reihe von Karzinomen als ursächlich oder zumindest als Trigger (über das Auslösen von Dysplasien) angesehen werden.

Bei Frauen sind nahezu 100% der Zervixkarzinome HPV-assoziiert. Da aber auch Malignome des Anus, des Penis, der Mundhöhle und des Rachens mit HPV in Verbindung gebracht werden konnten, stellte sich schon seit längerem die Frage, ob nicht auch Jungen unmittelbar von einer Impfung profitieren und nicht nur aus epidemiologischen Gründen berücksichtigt werden sollten.



Die in mehr als 10 Jahren gesammelten Erfahrungen mit der Impfung zeigt eine gute Verträglichkeit, die Wirksamkeit ist Evidenz basiert nachgewiesen. Z. z. stehen in Deutschland zwei verschiedene Impfstoffe zur Verfügung: Cervarix® gegen Hoch-Risiko HPV-Stämme 16 und 18 sowie seit Mitte 2016 Gardasil® 9 (gegen HPV-Typen 6,11,16,18,31,33,45,52 und 58). Letzterer Impfstoff kann somit auch einen direkten Schutz gegen die sogenannten low-risk-HPV-Typen 6 und 11 bieten, die für die weitverbreiteten Genitalwarzen (Condylomata acuminata) verantwortlich gemacht werden.

Ein Rückgang dieser Warzen ist bereits bei geimpften Mädchen /Frauen in Deutschland, aber auch mit beeindruckenden Zahlen aus Australien und den USA bei geimpften Männern belegt.

Quelle: RKI, Epidemiologische Bulletin, 28.06.2018/Nr.26

## Procalcitonin: Fakten und Empfehlungen

PD DR. MED. HABIL. FELIX STELTER

Procalcitonin (PCT) wurde ursprünglich als Sepsis-Marker in die diagnostische Praxis auf Intensivstationen eingeführt. Er ist der einzige Biomarker, der relativ spezifisch als Reaktion auf schwere bakterielle Infektionen ansteigt, aber auf andere entzündliche Stimuli (Virusinfektionen, Autoimmunerkrankungen, Traumata) nicht reagiert.

### PCT bei respiratorischen Infekten und ambulant erworbener Pneumonie

Die meisten Atemwegsinfekte werden durch Viren ausgelöst und bedürfen deshalb keiner antibiotischen Therapie. Um Resistenzen zu vermeiden, sollten Antibiotika nur dann eingesetzt werden, wenn eine bakterielle Infektion als wahrscheinlich angesehen wird. Endgültige Ergebnisse bakterieller Kulturen liegen in der Regel erst nach 2-3 Tagen vor. PCT bietet sich an dieser Stelle als zusätzlicher Biomarker an, der in einer Reihe von Studien als Entscheidungskriterium Pro / Contra Antibiotikatherapie klinisch validiert wurde (Lit. beim Verfasser). Metaanalysen dieser Studien zeigen übereinstimmend, dass bei PCT-gestützter Entscheidung der Antibiotikaverbrauch bei gleichen Behandlungsergebnissen gesenkt wird. Empfohlen wird, ab einem PCT von 0,25 ng/ml mit einer Antibiose zu beginnen, da eine bakterielle Infektion wahrscheinlich ist.

**Ausschließlich PCT?** Wie alle Biomarker besitzt PCT keine 100 %ige Sensitivität, d.h. niemals sollte die Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikatherapie ausschließlich von PCT abhängen! Vor allem bei instabilen Patienten oder Hochrisikopatienten (Immunsuppression, schwerste COPD) ist ggf. auch ohne erhöhtes PCT eine Antibiotikagabe indiziert. Daneben behalten „klassische“ Entzündungsparameter wie das CRP ihre Relevanz und sollten nicht einfach vergessen oder ausgeblendet werden. Die Erfahrung zeigt, dass bei viralen Erkrankungen CRP nur selten über 50 mg/l ansteigt. Eine Statistik eigener Patienten, bei denen parallel CRP und PCT bestimmt wurde, zeigte folgendes Bild: Von 1103 Patienten mit einem CRP > 50 mg/l hatten nur 457 (41 %) ein PCT von  $\geq$  0,25 ng/ml. Von den 519 Patienten mit einem deutlich erhöhten CRP > 100 mg/l waren es 300 (58 %). Das heißt: 42 % der Patienten mit einem CRP, für das es nur wenige andere Erklärungen als eine bakterielle Infektion gibt, würden bei ausschließlich PCT-basierter Entscheidung keine Antibiose erhalten. Bei jedem Verdacht auf eine bakterielle Infektion sollte der mikrobiologische Erregernachweis in der Kultur angestrebt werden. Nur auf der Basis einer durchgeführten Resistenztestung kann eine kalkuliert begonnene Antibiose ggf. modifiziert und gezielt fortgeführt werden.

Für den Einsatz des PCT außerhalb von Atemwegsinfektionen und Sepsis gibt es bisher keine gesicherte Evidenz!

## Chrom VI, Arsen III, Arsen V. Bestimmung der Element-Spezies: Eine noch immer vernachlässigte Diagnostik in der Labormedizin

DR. PETER HEITLAND, DR. HELMUT D. KÖSTER

Sowohl die essentiellen als auch die toxischen Eigenschaften der Elemente hängen meistens von ihrer chemischen Bindungsform ab bzw. in welcher Spezies diese Elemente vorliegen. So haben z.B. sechswertige Chromverbindungen eine deutlich höhere Toxizität als die dreiwertigen Chrom-Spezies. Im Falle des Arsens sind die anorganischen Spezies eindeutig kanzerogen und stark toxisch verglichen mit dem viel weniger toxischen Arsenobetain. Gerade diese organisch gebundene Spezies kann jedoch nach Fischverzehr den Gesamt-Arsen-Gehalt im Urin signifikant erhöhen somit eine Intoxikation mit Arsen vortäuschen. In so einem Fall ist zur klinischen Diagnostik daher die quantitative Differenzierung der einzelnen Arsen-Spezies im Urin notwendig.



Kopplung der LC mit der ICP-MS zur Element-Spezies-Bestimmung

Im MVZ Medizinisches Labor Bremen werden schon länger Element-Spezies-Bestimmungen im Blut oder Urin durchgeführt. Anhand von klinischen Anwendungsbeispielen sind dabei auch Publikationen entstanden, die wir nachfolgend für Sie zusammenfassen, um die Bedeutung dieser Analytik nachhaltig zu erläutern.

### Akute Mehrfach-Vergiftung eines Jungen mit Chrom(VI) und anorganischem Arsen [1, 2]

Ein 4-Jähriger Junge hatte versehentlich aus einer Flasche mit Holzschutzmittel getrunken. Die Vergiftung mit sechswertigem Chrom und anorganischem Arsen war so stark, dass die Leber transplantiert werden musste, um das Leben des Jungen zu retten. Vor der Transplantation wurde versucht, möglichst viel Chrom aus dem Körper zu beseitigen, um die neue Leber nicht wieder zu schädigen. In diesem Fall war die Element-Spezies-Bestimmung aus mehreren Gründen diagnostisch wertvoll und effektiv in der Therapie.

**Erstens** konnte durch die Bestimmung von Chrom in den Erythrozyten eine Intoxikation mit dem stark toxischen Chrom(VI) nachgewiesen werden, denn nur sechswertiges Chrom durchdringt die Zellmembran in die Erythrozyten.

**Zweitens** konnte durch die Bestimmung der Arsenspezies Arsen (III) und (V) sowie deren Metaboliten Monomethylarsonat (MMA) und Dimethylarsinat (DMA) im Urin mit der LC-ICP-MS eine zusätzliche Vergiftung mit anorganischem Arsen bestätigt werden und danach gezielt Medikamente zur Ausleitungstherapie eingesetzt werden. Nur eine Bestimmung des Gesamt-Arsen-Gehaltes wäre hier wie oben beschrieben nicht aussagekräftig.

**Drittens** konnte durch wiederholtes Bestimmen von Cr(VI) im Erythrozyten der Therapieerfolg mehrerer Erythrozyten-Apheresen überwacht werden, mit denen Chrom vor der Lebertransplantation aus dem Blut entfernt wurde. Ohne die Kenntnis, dass es sich um eine Chrom(VI)-Intoxikation handelt, wäre vielleicht eher Hämodialyse oder Hämofiltration durchgeführt worden, was in diesem Fall nicht effektiv gewesen wäre.

Der Junge hat überlebt und kam später in den Kindergarten.

### Bestimmung des Selenstatus als Selenoprotein P [3]

Ein anderes Beispiel der Element-Spezies-Analytik ist die Bestimmung des Selenoprotein P im Serum oder Plasma. In den medizinischen Laboren wird stets der Gesamt-Selen-Gehalt zur Diagnose des Selenstatus bestimmt. Das Selenoprotein P wird aber als der ggf. bessere Biomarker beschrieben [3], weil das Protein antioxidative Eigenschaften hat und die wichtigen Transport-, Speicher- und Verteilungsfunktionen des Selen innerhalb des Körpers übernimmt und somit z.B. der Versorgung von Organen, Knochen und Spermien mit Selen dient. In der von uns durchgeführten Studie wurde ein Referenzbereich von 34-57 µg/L Se als Selenoprotein P im Serum ermittelt. Die Bestimmung des Selenoprotein P kann durch eine Kopplung der Affinitätschromatographie mit der ICP-Massenspektrometrie von uns routinemäßig durchgeführt werden. Durchschnittlich 58% des im Serum vorkommenden Selen liegen als Selenoprotein P vor.

[1] C. Breuer, J. Oh, D. Nolkemper, E. G. Achilles, L. Fischer, I. Eglite, C. Guesmer, P. Heitland, H. D. Köster, F. Brinkert, D. Singer and M. Blohm, *Successful detoxification and liver transplantation in a severe poisoning with a chemical wood preservative containing chromium, copper and arsenic, Transplantation* 99, e29-e30 (2015)

[2] P. Heitland and H.D. Köster, *Application of ICP-MS and HPLC-ICP-MS for diagnosis and therapy of a severe intoxication with hexavalent chromium and inorganic arsenic, J Trace Elem Med Biol* 41, 36-40 (2017)

[3] P. Heitland and H.D. Köster, *Biomonitoring of Selenoprotein P in human serum by fast affinity chromatography coupled to ICP-MS, Int J Hyg Environ Health* 221, 564-568 (2018)

## WhatsApp in der Arztpraxis: Was sagt die DSGVO?

BERND HARDER



In wenigen Sekunden eine WhatsApp-Nachricht mit dem Rezeptwunsch an die Praxis schicken, anstatt mehrmals anzurufen und nur dem Besetztzeichen zu lauschen: Klar, dass bei *Jameda* viele Patienten lobend den Messenger-Service hervorheben. Auch innerhalb des Teams ist WhatsApp wahnsinnig praktisch – etwa wenn EKG-Befunde, Laborergebnisse, Ultraschall- und Röntgenbilder schnell ab fotografiert und an Kolleginnen und Kollegen versendet werden. Doch seit dem 25. Mai ist alles anders. Nach Einführung der europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) raten Experten strikt davon ab, WhatsApp für die offizielle Kommunikation zu nutzen.

### DIENSTHANDYS NUR OHNE WHATSAPP

Das Problem: Hinter Dropbox, Skype oder WhatsApp stehen amerikanische Anbieter, die den Datenschutz nach europäischen Maßstäben nicht gewährleisten. WhatsApp zum Beispiel verschafft sich Zugang zu den Kontakten beziehungsweise zum Adressbuch der User, greift also Daten ab. Konzerne wie BMW und Continental haben daher ihren Mitarbeitern die Nutzung von WhatsApp auf Diensthandys bereits untersagt. Zu groß ist das Risiko, eventuell gegen die DSGVO zu verstoßen.

### VORSICHT BEI KOLLEGEN-WHATSAPP-GRUPPEN

Und in der Arztpraxis? Gilt im Grunde dasselbe.

- Auf Diensthandy- und -telefonen hat WhatsApp eigentlich nichts mehr verloren.
- Die rein private Nutzung von WhatsApp unter Freunden fällt zwar nach wie vor nicht in den Anwendungsbereich der DSGVO. Aber: Eine WhatsApp-Gruppe des Praxisteam, um Mitteilungen und Termine auszutauschen, sollte nicht unter dem Namen der Praxis betrieben werden.

IT-Experten raten zu sicheren Alternativen wie etwa Siilo – ein niederländischer Dienst mit Servern in Frankfurt, der nur von medizinischem Fachpersonal genutzt werden kann. Sogar das *British Medical Journal* (The BMJ) hat sich kürzlich mit dem Thema beschäftigt<sup>1</sup>: „Wanted: a WhatsApp alternative for clinicians“.

### NEGATIV BEWERTET WEGEN WHATSAPP

Und möglicherweise hat der Verzicht auf WhatsApp in der Praxis noch einen Nebeneffekt: Negative Bewertungen bei *Jameda* beziehen sich laut dem Online-Portal *Teramed*<sup>2</sup> nicht zuletzt darauf, „dass Patienten zuweilen den Eindruck hätten, dass Praxismitarbeiter ihren privaten WhatsApp-Nachrichten mehr Aufmerksamkeit schenken als ihnen“.

<sup>1</sup> www.bmj.com/content/360/bmj.k622

<sup>2</sup> www.teramed.de/magazin/praxismanagement\_11\_11/elektronische-kommunikation-mit-patienten-r110/

## Begriffe aus dem Laboralltag

PD DR. MED. HABIL. FELIX STELTER

### Der positive Vorhersagewert oder: Im Screening auffällig – Was nun?

Der positive Vorhersagewert oder positive prädiktive Wert (PPW) gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein auffälliges Ergebnis einer Screening- oder Vorsorgeuntersuchung tatsächlich mit der Zielerkrankung assoziiert ist. Wie er zustande kommt, erläutern wir am Beispiel des HIV-Tests im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien.

Klammert man die wenigen Fälle einer Akutinfektion in der Inkubationsphase aus, hat der HIV-Suchtest eine diagnostische Sensitivität von 100 Prozent, die diagnostische Spezifität beträgt 99,9 %. Das sind Leistungsdaten, die von kaum einem anderen Test erreicht werden. In Deutschland sind zirka 0,04 % aller Frauen mit dem HI-Virus infiziert. Demzufolge verteilen sich die Testergebnisse von 10.000 Schwangeren entsprechend Tabelle 1. Nur 4 von 14 positiven Testergebnissen sind „richtig positiv“, der PPW beträgt mithin nur 28,6 %.

Variieren wir zur weiteren Veranschaulichung zwei Parameter: Im ersten Fall verwenden wir einen Test, der eine diagnostische Spezifität von „nur“ 97,5 % besitzt. Dann müssten wir mit 250 „falsch positiven“ Messergebnissen rechnen, damit würde sich ein PPW von gerade einmal 1,6 % (4 von 254) ergeben.

Im zweiten Fall verlagern wir das Screening in eine Population mit einer HIV-Prävalenz von 10 %. Die Verteilung der Messergebnisse würde sich entsprechend Tabelle 2 verändern. Jetzt errechnet sich ein PPW von 99,1 %. Der positive Vorhersagewert ist also umso niedriger, je geringer die diagnostische Spezifität ist und je seltener die Erkrankung in der Population auftritt. Für viele Screeningteste liegt er meist deutlich unter 50 %. Ein positives Ergebnis sollte daher nie als definitive Diagnose verstanden werden, sondern bedarf immer einer Bestätigung.

Tabelle 1

	HIV infiziert	nicht infiziert	
<b>Test positiv</b>	4 „richtig positiv“	10 „falsch positiv“	14
<b>Test negativ</b>	0 „falsch negativ“	9.986 „richtig negativ“	9.986
	4	9.996	10.000

Tabelle 2

	HIV infiziert	nicht infiziert	
<b>Test positiv</b>	1.000 „richtig positiv“	9 „falsch positiv“	1.009
<b>Test negativ</b>	0 „falsch negativ“	8.991 „richtig negativ“	8.991
	1.000	9.000	10.000



## Zentrifugieren: Welche Proben und warum? Und vor allem wie?

DR. DETLEF SCHULZE-SIEBERT/DR. FABIAN FAUPEL

### Welche Proben und warum?

... Blutproben zur Analyse von Parametern aus Serum oder Plasma, um den Übertritt von Substanzen, die in den Erythrozyten höher konzentriert sind als außerhalb, zu verhindern. Ob eine Zentrifugation notwendig ist, richtet sich vor allem danach, wie schnell eine Substanz aus dem Zellinneren freigesetzt wird und das Ergebnis verfälscht. Proben, bei denen der Analyt durch Einfrieren stabilisiert werden muss, sollten bereits in der Praxis zentrifugiert werden.

### ... und welche nicht und warum?

Alle Blutproben zur Analyse von Parametern, bei denen es auf die strukturelle und funktionelle Integrität der Erythrozyten, Leukozyten oder Thrombozyten ankommt, bitte niemals zentrifugieren!

Zu diesen Parametern gehören z. B. Blutbild und Lymphozytentypisierung (Immunstatus, Leukämiediagnostik). Diese Proben sollten auch niemals im Kühlschrank gelagert werden.

### Wie in der Praxis zentrifugieren?

Blutproben für die Gewinnung von Serum aufrecht stehend mindestens 20 min gerinnen lassen und spätestens nach 45 min zentrifugieren! Soll EDTA- oder Citratplasma gewonnen werden, können die Proben sofort zentrifugiert werden.

Für die Gewinnung von Serum sollte man mindestens **10 min bei 2000g** zentrifugieren. Wird zellfreies Citratplasma für Gerinnungsanalysen oder EDTA-Plasma benötigt, verlängert sich die Zeit auf mind. **20 min**. Welche Drehzahl (Umdrehungen pro Minute - rpm) an der Zentrifuge eingestellt werden muss, um die gewünschte relative Zentrifugalbeschleunigung (RZB) zu erreichen, hängt vom Radius des Zentrifugenrotors ab. Angaben zur Umrechnung stehen in der Betriebsanleitung der Zentrifuge.

Eine Berechnungsformel finden Sie auf [www.froreich-bioscientia.de](http://www.froreich-bioscientia.de) unter dem Hinweis Zentrifugation.

Bei Röhrchen mit Trenngel schiebt sich das Gel bei der Zentrifugation über den Blutkuchen: Das Serum kann auf dem Trenngel stehen bleiben und so ins Labor geschickt werden. Ausnahme Gefriersend: hier Serum in ein separates Röhrchen abkippen oder abpipettieren! Bei EDTA- und Citratröhrchen muss nach der Zentrifugation das Plasma vorsichtig - ohne die Zellschicht aufzuwirbeln - in ein separates Röhrchen ohne Zusatz abpipettiert werden.

Bei der Bestückung der Zentrifuge ist darauf zu achten, dass keine Unwucht entsteht, d.h. die Zentrifugenbecher werden paarweise austariert und in gegenüberliegenden Haltern eingesetzt.

### Impressum

Newsletter der Sonic Healthcare Germany

### Herausgeber

Sonic Healthcare Germany GmbH & Co. KG  
Geschäftsführer: Evangelos Kotsopoulos (V.i.S.d.P.)  
Mecklenburgische Straße 28, 14197 Berlin  
[www.sonichealthcare.de](http://www.sonichealthcare.de)



### Ein Service Ihres Laborpartners Dr. von Froreich • Bioscientia

Labor Dr. von Froreich • Bioscientia GmbH  
Medizinisches Versorgungszentrum  
Großmoorbogen 25, 21079 Hamburg  
Telefon: 040 76696-0  
[www.froreich-bioscientia.de](http://www.froreich-bioscientia.de)

