



Magazin



Jede ärztliche Leistung sollte angemessen honoriert werden

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

Die aktuelle Debatte zur belastenden Situation in den (fach-)ärztlichen Praxen und zur Vergütungssituation in den ambulanten Strukturen der ärztlichen Versorgung fand einen Höhepunkt in der Sitzung des Petitionsausschusses des Deutschen Bundestages am 19. Februar 2024. Hier trug Dr. Andreas Gassen, Vorstandsvorsitzender der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, als Petent die Besorgnis der Vertragsärzteschaft vor und stellte sich den Fragen der Abgeordneten.

Es ist gut, dass über die Rahmenbedingungen in der vertragsärztlichen Versorgung, über insgesamt deutlich gestiegene Kosten sowie die Vergütungen des medizinischen Personals öffentlich gesprochen wird und die Öffentlichkeit beteiligt ist. Dies gilt für alle Bereiche in der ambulanten Versorgung, auch für die häufig nicht erwähnten diagnostischen Praxen, in denen neben MFA insbesondere die Medizinischen Technologinnen und Technologen für Funktionsdiagnostik, für Laboratoriumsanalytik und für Radiologie tätig sind. Sie leisten die spezifischen Aufgaben in

der Versorgung aufgrund ihrer besonderen Berufsausbildung. Wichtige Tätigkeiten in der Medizin sind diesen Berufsgruppen vorbehalten. Auch in fachärztlichen Laboren gibt es von den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in Anbetracht von Inflation und gestiegenen Lebenshaltungskosten eine entsprechende Erwartung an ihre Gehaltsentwicklung. Kostensteigerungen und die Erwartungen der Mitarbeitenden sind nur realisierbar, wenn alle erforderlichen medizinischen Leistungen in der ambulanten Patientenversorgung ausreichend vergütet werden und Kostensteigerungen in den Honorarverhandlungen zum EBM entsprechend Berücksichtigung finden. Die Forderung des Spitzenverbandes Fachärzte Deutschlands (SpiFa e.V.) zur vollständigen Aufhebung der Budgetierung für alle Facharztgruppen, inklusive der diagnostischen Fächer, ist daher ausdrücklich zu begrüßen, denn was für Hausärzte umgesetzt werden soll und für Kinderärzte schon Realität ist, sollte als eine Selbstverständlichkeit für die gesamte Fachärzteschaft gelten.

IN DIESER AUSGABE

Jede ärztliche Leistung sollte angemessen honoriert werden	1
Die Glutamatintoleranz	2
Varizellen-Totimpfstoff im Erwachsenenalter zur Verhinderung des Herpes zoster und der Postherpetischen/Postzosterischen Neuralgie	3
<i>Clostridioides difficile</i> : Neue Therapievorgaben in der aktualisierten Leitlinie	4
<i>Alkoholkonsum</i> : Welche Laborparameter sind zum Nachweis geeignet?	6
Adultes Still-Syndrom	8
HbA _{1c} in der Labordiagnostik	10

STETS AKTUELL: Die Laborinformationen und Diagnostischen Pfade von Labor 28

[www.labordeutscherplatz.de/
fachinformationen](http://www.labordeutscherplatz.de/fachinformationen)



Die Kostensteigerungen sind auch in den ambulanten fachärztlichen Laboren enorm. In den letzten drei Jahren sind die Ausgaben für Löhne und Gehälter, die Energiekosten und damit einhergehend auch die Aufwände für die Probenlogistik sowie die Preise der IVD-Hersteller erheblich gestiegen. Hinzu kommen stetig steigende gesetzliche Anforderungen an die IT-Sicherheit. Aus unserer Sicht ist es notwendig, die Kostenerstattungen und Vergütungen im EBM regelmäßig zu überprüfen und die Honorare für alle entsprechend anzupassen. Dazu gehören auch die fachärztlichen diagnostischen Leistungen. Die Labore, so auch das MVZ Labor 28, sehen sich auch aufgrund immer umfangreicher gesetzlicher Regelungen (KRITIS-DachG, Umsetzung der NIS-2-Richtlinie) mit der sehr komplexen Herausforderung

konfrontiert, effektive IT-Sicherheitsmaßnahmen zu implementieren. Neben einmaligen Investitionen zieht dies auch laufende Betriebskosten nach sich, wobei bislang keine Refinanzierung für diese kostenintensiven Maßnahmen vorgesehen ist. In anderen Wirtschaftszweigen besteht die Möglichkeit, Kostensteigerungen durch Preisanpassungen zu refinanzieren. Dies ist im ambulanten medizinischen Sektor mit seinen festgelegten Gebührenordnungen EBM und GOÄ nicht möglich. Die gestiegenen Ausgaben müssen dementsprechend auch bei den Kostenerstattungen im EBM berücksichtigt werden.

Eine patientenzentrierte und qualitätsorientierte Versorgung der Bevölkerung mit fachärztlicher Labordiagnostik, d.h. eine bestmögliche medizinische Versorgung, ist unsere primäre Aufgabe.

Facharztlabore stellen diese im Hinblick auf labordiagnostische Leistungen wohnortnah und flächendeckend sicher und gewährleisten damit einen niedrigschwelligen Zugang zur Diagnostik und die Verfügbarkeit von Diagnostik mit Blick auf die zunehmende Ambulantisierung der Medizin. Darüber hinaus versorgen die niedergelassenen fachärztlichen Labore bereits jetzt eine deutliche Mehrheit der Krankenhäuser mit ärztlicher Labordiagnostik, die in den Krankenhauslaboren nicht mehr vorgehalten werden kann. Die politisch Verantwortlichen werden nicht umhinkommen, sich mit einer sinnvollen Patientensteuerung zu befassen, damit die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen sich besser am Bedarf orientiert und damit die ohnehin begrenzten Ressourcen wirkungsvoller eingesetzt werden können. 💧

Die Glutamatintoleranz

DR. MED. ANDREAS WARKENTHIN

Neben Typ I-Allergien bei Nahrungsmittelreaktionen spielen für Unverträglichkeiten auch nichtallergische Mechanismen eine Rolle. So wird für Nahrungsmittelzusatzstoffe und natürliche Aromastoffe die Möglichkeit postuliert, Mastzellen IgE-unabhängig zu aktivieren und über z.B. vermehrte Mediatorenbildung und -ausschüttung oder Eicosanoidstoffwechselveränderungen eine Typ I-Allergie imitieren zu können (Pseudoallergie).

Glutamat ist ein weitverbreiteter beliebter Geschmacksverstärker in der Nahrungsmittelindustrie, der auch in der chinesischen Küche viel Verwendung

findet. Eine Unverträglichkeitsreaktion („China-Restaurant-Syndrom“) ist sehr selten. Sie tritt Minuten bis Stunden postprandial auf und zeigt sich bei voller Ausprägung mit Symptomen wie Übelkeit, Schwindel, Erythem/Flush, Tachykardie, möglichen Parästhesien an Nacken und Armen sowie Dyspnoe.

Die Glutamatunverträglichkeit wird zu den Nahrungsmittelintoleranzen gezählt, denn ihr liegt sehr wahrscheinlich kein IgE-vermittelter Mechanismus zugrunde. Es werden Interaktionen zwischen Histamin, Glutamat und anderen Substanzen diskutiert.

Es gibt keinen geeigneten Labortest, um eine Glutamatintoleranz sicher nachzuweisen bzw. auszuschließen. Ein möglicher Ansatz ist die Testung auf Glutamat im CD63-Markerepressionstest, der neben IgE-vermittelten Reaktionen auch Pseudoallergien erfasst.

Da jedoch der Pathomechanismus bei der Glutamatintoleranz hypothetisch ist, sollte auch bei negativem Testergebnis und wegweisender Anamnese eine Eliminationsdiät bzw. eine Provokationstestung in Betracht gezogen werden. 💧



Literatur:

1. Trautmann A, Kleine-Tebbe J: Nahrungsmittelreaktionen. In: Allergologie in Klinik und Praxis, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2. Auflage 2013, S. 333
2. Update Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. Allergie, Jahrgang 44, Nr. 7/ 2021, S.488-541

Varizellen-Totimpfstoff im Erwachsenenalter zur Verhinderung des Herpes zoster und der Postherpetischen/Postzosterischen Neuralgie

Es ist davon auszugehen, dass die meisten der heute 50-jährigen oder älteren Personen in Deutschland in ihrer Kindheit die Windpocken durchgemacht haben. Mit zunehmendem Lebensalter und nachlassender Immunität gegenüber dem verursachenden Varizella-Zoster-Virus (VZV) steigt das Risiko für die Reaktivierung des Virus und die Ausbildung eines Herpes zoster (HZ), gekennzeichnet durch Bläschenbildung und eine oft schmerzhafte Neuritis entlang sensibler Nervenbahnen.

DR. MED. JOHANNES FRIESEN

Zum HZ kann es auch nach Impfung gegen Windpocken (Lebendimpfstoff) kommen, wenngleich viel seltener als nach natürlicher Infektion. Bei erwachsenen Patienten sind der HZ und die bei 12–20 % der erwachsenen Patienten resultierende postherpetische/postzosterische Neuralgie (PHN) häufige und ernstzunehmende Krankheitsbilder. So wird geschätzt, dass jährlich 0,6 % der Bevölkerung an einem HZ erkranken. Immunsupprimierte sind wahrscheinlich doppelt so häufig betroffen. Insbesondere die PHN kann für die Patienten sehr quälend sein.

Eine schwerwiegende seltene Komplikation sind die Zoster-Meningitis und die Zoster-Enzephalitis. Auch kann es zu HZ-Rezidiven kommen. Eine frühzeitige antivirale Therapie, möglichst innerhalb der ersten 48 Stunden nach Sichtbarwerden der Hauteffloreszenzen, kann die PHN verhindern oder abmildern.

Seit mehr als einem Jahrzehnt sind in Deutschland Impfstoffe für die Impfung gegen HZ erhältlich. Zuerst wurde ein Lebendimpfstoff entwickelt, der einen höheren Gehalt an Lebendviren als der Windpocken-Impfstoff enthält. Der HZ-Lebendimpfstoff gehört laut Ständiger Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) seit 2017 nicht mehr zu den Standardimpfungen, da der HZ damit nicht wirksam verhindert werden kann. 2018 wurde ein Totimpfstoff zugelassen (Shingrix®), der seit Dezember desselben Jahres von der STIKO empfohlen wird.

Gesunde Personen ab 60 Jahren sollen zwei

Impfstoffdosen des adjuvantierten HZ-Subunit (HZ-su)-Totimpfstoffs im Abstand von mindestens zwei bis maximal sechs Monaten erhalten. Die Gabe des Impfstoffs soll intramuskulär in den Deltamuskel erfolgen. Patienten mit Grunderkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus, angeborener oder erworbener Immundefizienz, Niereninsuffizienz, chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen oder Asthma bronchiale u. a., sollen bereits ab einem Alter von 50 Jahren zwei Impfstoffdosen im Abstand wie bei der Standardimpfserie erhalten. Patienten, die einen HZ durchgemacht haben, sollen nach Abklingen der Krankheitssymptome auch gegen HZ geimpft werden.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs hinsichtlich Verhinderung eines HZ und der PHN liegt bei Personen ab 50 Jahren bei 92 % bzw. 82 %. Die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung kann derzeit noch nicht sicher beurteilt werden. Vor Impfung mit dem HZ-Totimpfstoff soll laut STIKO der Varizellen-IgG-Serostatus nur vor immunsuppressiver Therapie und vor Organtransplantation bestimmt werden. Seronegativen Patienten wird ggf. zunächst der Varizellen-Lebendimpfstoff empfohlen. Seropositive Patienten sollten den HZ-su-Impfstoff erhalten.

Der HZ-su-Totimpfstoff ist sehr reaktogen. Das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich nicht von anderen zugelassenen Impfstoffen. Sehr häufige Impfnebenwirkungen sind schmerzhafte Reaktionen an der Einstichstelle, Fieber und Abgeschlagenheit. 🔴

Literatur:

1. RKI-Ratgeber für Ärzte. www.rki.de
2. Faktenblatt zur Herpes zoster Impfung. www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Faktenblaetter/Zoster.html
3. Epidemiologisches Bulletin 36/2017
4. Epidemiologisches Bulletin 50/2018
5. Epidemiologisches Bulletin 04/2023.
6. Gürtelrose (Herpes zoster): Antworten auf häufig gestellte Fragen zu Erkrankung und Impfung. www.rki.de

Clostridioides difficile: Neue Therapievorgaben in der aktualisierten Leitlinie

Clostridioides difficile (ehemals *Clostridium difficile*) ist ein fakultativ pathogenes, obligat anaerob wachsendes grampositives Stäbchenbakterium, welches ubiquitär in der Umwelt vorkommt. Durch die Ausbildung von umweltresistenten Sporen ist *C. difficile* in der Lage, äußeren Umständen wie Austrocknung, Hitze und vielen chemischen Stoffen zu widerstehen.

AIDA BAJRAKTAREVIC

C. difficile ist der Erreger der pseudomembranösen Kolitis und der häufigste Erreger einer antibiotikaassoziierten Diarrhö. Ursächlich für die Entstehung dieser Krankheiten sind die Toxine Enterotoxin A und Zytotoxin B, die von einigen *C. difficile*-Stämmen ausgebildet werden können und einen zytotoxischen Effekt auf die Zellen der Darmmukosa haben. Klinisch zeigt sich dies in Form von Diarrhöen, deren Schweregrad stark variieren kann. Zum einen kann die Symptomatik mild und selbstlimitierend verlaufen, zum anderen können auch schwerere Verläufe mit blutig-schleimigen Diarrhöen bis hin zur pseudomembranösen Kolitis auftreten.

C. difficile kann auch den Darmtrakt gesunder Menschen kolonisieren; das Bakterium lässt sich bei ca. 5 % aller Erwachsenen und bei rund 80 % aller Kleinkinder nachweisen. Hierbei handelt es sich häufiger um Stämme, die nicht in der Lage sind, Toxine zu produzieren.

Eine Kolonisation mit *C. difficile* ist nicht ausreichend, um eine *C. difficile*-Infektion (CDI) auszubilden. Als wichtigster Risikofaktor ist die Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika zu nennen. Hierdurch kommt es zu einer Störung der physiologischen Darmflora, welche eine Vermehrung von *C. difficile* begünstigt. Weitere Risikofaktoren sind ein höheres Lebensalter, chronische Erkrankungen und eine längere Hospitalisation.

Die Übertragung der Erreger erfolgt über die orale Aufnahme der Bakterien bzw. Sporen. Erkrankte Patienten scheiden große Mengen der Erreger mit dem Stuhl aus, eine Infektion kann somit über kon-

taminierte Oberflächen oder unzureichend desinfizierte Hände erfolgen. Die Inkubationszeit ist variabel: sie kann Tage bis Wochen betragen, in seltenen Fällen sogar Monate.

Sobald der Verdacht auf eine CDI besteht, sollte dieser mittels mikrobiologischer Diagnostik erhärtet werden. Hierfür führen wir im Labor 28 eine mehrstufige Diagnostik durch. Zunächst werden im Stuhl mittels ELISA die Toxine A/B und die Glutamatdehydrogenase (GDH, ein ‚Common Antigen‘, welches von allen *C. difficile*-Stämmen unabhängig von der Toxinproduktion exprimiert wird) untersucht. Die Toxin-ELISAs haben jedoch, verglichen mit den GDH-ELISAs, leider eine relativ geringe Sensitivität. Die Ergebnisse sollten daher stets in Zusammenschau mit den Ergebnissen des GDH-ELISAs interpretiert werden.

Bei diskrepanten Ergebnissen im Toxin- und GDH-ELISA erfolgt im Anschluss eine PCR zum Nachweis der Toxin-kodierenden Gene. Ein positives PCR-Ergebnis bedeutet, dass das betreffende *C. difficile*-Isolat das Toxin-kodierende Gen trägt; dies ist allerdings nicht gleichbedeutend mit der Proteinsynthese des Toxins. Bei typischer Symptomatik spricht allerdings der Nachweis des Toxin-Gens für eine vermutliche Expression und somit auch für das Vorliegen einer CDI.

Die Therapie der CDI richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, der Episode und individuellen Risikofaktoren für ein Rezidiv. Bei jedem Patienten sollte die Notwendigkeit einer bestehenden Antibiotikatherapie reevaluiert und

diese, soweit vertretbar, möglichst beendet werden. Auch eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) sollte kritisch geprüft werden. Motilitätshemmende Medikamente sollten vermieden werden. Die Durchführung einer symptomatischen Therapie in Form von Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution ist empfohlen.

Die deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt für die erste Episode einer CDI eine antimikrobielle Therapie (siehe Tabelle 1).

Einer enteralen Therapie ist, soweit möglich, prinzipiell der Vorzug zu geben. Risikofaktoren für ein CDI-Rezidiv sind ein höheres Lebensalter > 65 Jahre, ein vorangegangenes Rezidiv in den letzten drei Monaten, eine nosokomiale CDI, eine vorherige Hospitalisierung und eine PPI-Therapie. Für weitere Informationen zu Dosierungen und zur Therapie der komplizierten CDI und Rezidiven wird an dieser Stelle an das Update der S2k-Leitlinie „Gastrointestinale Infektionen“ der DGVS verwiesen.

Die Therapie gilt als erfolgreich, wenn es zu einer klinischen Besserung kommt. Patienten gelten als nicht mehr ansteckend, sofern sie 48 Stunden keine Diarrhöen mehr hatten. Mikrobiologische Stuhlkontrollen werden nicht empfohlen, da diese mitunter noch länger Toxin-positiv ausfallen können.

Gemäß § 6, § 8 und § 9 IfSG besteht eine Meldepflicht für die schwere Erkrankung sowie den Tod an einer *Clostridioides-difficile*-Infektion mit klinisch schwerem Verlauf. 💧



© CDC Unsplash

	SUBSTANZ	DAUER
Primärtherapie	Fidaxomicin 2 x 200 mg/Tag p. o. oder Vancomycin 4 x 125 mg/Tag p. o.	10 Tage 10 Tage
Erhöhtes Rezidivrisiko	Fidaxomicin 2 x 200 mg/Tag p. o. ggf. + Bezlotoxumab (Einmaldosis 10 mg/kg KG i. v.)	10 Tage
Nicht schwere Erkrankung, fehlende Risikofaktoren für schweren Verlauf, gute Compliance	Metronidazol kann verabreicht werden: 3 x 400 mg/Tag p. o.	10 Tage
Parenterale Therapie	Metronidazol 3 x 500 mg i. v./Tag oder Tigecyclin 2 x 50 mg i. v./Tag (Startdosis 100 mg i. v.)	

Tabelle 1. Antimikrobielle Therapie für die erste Episode einer CDI (Empfehlung der DGVS)

Literatur:

1. RKI-Ratgeber Clostridioides (früher Clostridium) difficile (www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html#doc2393684bodyText25), aufgerufen am 28.01.2024
2. Kist M. MIQ 9: Gastrointestinale Infektionen. 2. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013
3. Schaumann, Reiner und Rodloff, Arne: Clostridium spp., in: Birgid Neumeister, Heinrich K. Geiss, Rüdiger W. Braun und Peter Kimmig (Hrsg.), Mikrobiologische Diagnostik, Stuttgart, Deutschland: Thieme Verlag, 2009, 539-550
4. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, Goorhuis A, van Rossen TM, Ooijselaar RE, Burns K, Scharvik Olesen BR, Tschudin-Sutter S, Wilcox MH, Vehreschild MJGT, Fitzpatrick F, Kuijper EJ; Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34678515.
5. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen, Version 2.1, November 2023, Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-024>, Zugriff am 30.01.2024



Alkoholkonsum: Welche Laborparameter sind zum Nachweis geeignet?

Nach der S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ konsumieren ca. 18 % der Erwachsenen in Deutschland Alkohol in riskanten Mengen d. h. es werden die Richtwerte für eine maximal tolerierbare Alkoholzufuhr (risikoarmer Alkoholkonsum) von 12 g Reinalkohol/Tag für gesunde Frauen und 24 g Reinalkohol/Tag für gesunde Männer (WHO-Vorgaben) überschritten.

BIRGIT HOLLENHORST

Nach der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) liegen diese Richtwerte mit 10 g/Tag für gesunde Frauen und 20 g/Tag für gesunde Männer sogar niedriger; sie gelten nicht für Kinder, Jugendliche, ältere Menschen (> 65 Jahre), Schwangere, bei Einnahme von bestimmten Medikamenten, wie z. B. Psychopharmaka, und bei Vorliegen von bestimmten Erkrankungen. Gesunde Erwachsene sollen dabei mindestens zwei alkoholfreie Tage pro Woche einhalten.

Es gibt keine Alkoholmenge, die bei regelmäßigem Konsum als unbedenklich gilt. Mögliche gesundheitliche Risiken sind intraindividuell verschieden und hängen auch von der genetischen Prädisposition und zusätzlichen Risikofaktoren ab, wie z. B. Rauchen und Übergewicht. Durchschnittliche Mengen in Gramm Reinalkohol in typischen Getränken sind: in 1 l Bier ca. 40 g Alkohol, in 0,75 l Rotwein ca. 78 g Alkohol, in 0,75 l Weißwein oder Sekt ca. 65 g Alkohol und in 0,1 l Spirituosen ca. 12 bis 32 g Alkohol.

Durch akuten oder chronischen Alkoholkonsum können eine Vielzahl von organmedizinischen, psychischen und sozialen Schäden für die Person selbst und für Andere entstehen. Alkohol ist als ursächlich für viele Folgeerkrankungen, Unfälle und Verletzungen zu nennen. Nur ein geringer Prozentsatz der Menschen mit riskantem Alkoholkonsum wird dabei in den Praxen gescreent und ist so einer Früherkennung und möglichen Intervention zugänglich. Die S3-Leitlinie nennt auch Behandlungsempfehlungen für Kinder, Jugend-

liche, Menschen höheren Alters, Schwangere und für Menschen mit komorbiden psychischen/physischen Erkrankungen.

Die Laborparameter **Ethanol (Ethylalkohol)**, **Ethylglucuronid (EtG)**, **Ethylsulfat (EtS)** und **Phosphatidylethanol (PEth)** sind **direkte Marker** nach Alkoholkonsum. **Carbohydrat-Defizientes Transferrin (CDT)**, **Gamma-GT** und **MCV der Erythrozyten** sind **indirekte Marker** und können Organschäden bei hohem und chronischem Alkoholkonsum anzeigen. Ethanol und die durch seine Metabolisierung im Körper entstandenen Stoffwechselprodukte EtG, EtS und PEth sind Kurzzeitmarker nach Alkoholkonsum. Sie sind bereits nach weniger als 60 Minuten im Blut nachweisbar. PEth ist aufgrund seiner langen Nachweisbarkeit von mehreren Wochen nach Beendigung des chronischen Alkoholkonsums für den Abstinenzbeleg geeignet.

Die **Ethanol-Konzentration im Serum** spiegelt den **aktuellen Alkoholisierungsgrad** wider. Die Nachweisbarkeit im Blut ist in Abhängigkeit von der Alkoholisierung auf Stunden begrenzt (häufig < 12 Stunden). Für die Venenpunktion muss ein alkoholfreies Desinfektionsmittel an der Entnahmestelle verwendet werden. Die Nachweisbarkeit von Ethanol im Urin ist einige Stunden länger als im Blut, erlaubt aber keinen Rückschluss auf das Ausmaß der Alkoholisierung.

EtG im Serum ist je nach Alkoholdosis bis zu 36 Stunden nach Konsum nachweisbar, EtG und EtS im Urin sind 1 bis 5 Tage nach Alkoholkonsum nach-



weisbar. Falsch positive EtG-Befunde können z.B. nach Aufnahme geringfügig alkoholhaltiger Lebensmittel (bspw. Sauerkraut, Obstsaft, Tiramisu), nach Nutzung von alkoholhaltigen Mundspülungen/Desinfektionsmitteln und nach Trinken größerer Mengen von alkoholfreiem Bier (> 2 Liter) auftreten. Hier wird empfohlen, den Urin 24 Stunden nach einer nicht beabsichtigten Alkoholaufnahme zu untersuchen, da nach 24 Stunden keine EtG- oder EtS-Werte oberhalb des Cut-off-Werts zu erwarten sind. **EtG im Urin ist neben dem Nachweis von kurzlichem Alkoholkonsum zum Abstinenz-Monitoring geeignet.**

PEth im EDTA-Vollblut hat eine deutlich längere Halbwertszeit als EtG und EtS und kumuliert bei häufigem Alkoholkonsum im Blut. Seine Bestimmung hat sich zum **Nachweis von chronischem Alkoholkonsum bzw. zur Abstinenzkontrolle** bewährt. Eine Unterscheidung zwischen geringem, moderatem und exzessiv-chronischem Alkoholkonsum ist mit diesem Laborparameter möglich. Nach Beginn der Abstinenz bei Alkoholabhängigen kann PEth mehrere Wochen nachweisbar bleiben, je nach den Trinkmengen vor

dem Entzug. Eine einzige Alkoholaufnahme kann zwischen 3 und 12 Tagen nachweisbar sein, wobei man bei Nachweis davon ausgeht, dass eine Alkoholisierung von mehr als 0,5 Promille erreicht wurde.

Als kritischer Alkoholkonsum für einen Anstieg von CDT im Serum gilt eine Mindestaufnahme von 60 bis 80 g Alkohol/Tag an wenigstens 7 bis 14 aufeinanderfolgenden Tagen. Etwa zwei bis fünf Wochen nach Beendigung des Alkoholkonsums normalisieren sich die CDT-Werte (Abstinenzkontrolle). Personen mit einem moderaten Alkoholkonsum (<40 g Alkohol/Tag) oder einem episodischen Trinkmuster können CDT-Werte im Normbereich haben. Ein CDT-Wert im Normbereich schließt einen Alkoholabusus nicht sicher aus. **Indikationen für die CDT-Bestimmung sind der Verdacht auf einen chronischen und hohen Alkoholkonsum sowie die Abstinenz- und Therapiekontrolle bei Alkoholabhängigen.**

Die höchste Sensitivität für hohen chronischen Alkoholkonsum erreicht eine Kombination von indirekten Markern, zum Beispiel CDT und Gamma-GT. Sie sollten nicht als Einzelwerte bestimmt werden. 🍷

Literatur:

1. S3-Leitlinie: Screening, Diagnostik und Behandlung alkoholbezogener Störungen. Version 3.1, Stand 01.01.2021. AWMF-Register Nr. 076-001
2. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA): Alkoholkonsum bei Patientinnen und Patienten ansprechen. Ärztliches Manual, 2021

Still-Syndrom



Adultes Still-Syndrom

Der Morbus Still des Erwachsenen (*engl. Adult-onset Still's disease [AOSD]*) ist eine seltene polygenetische, autoinflammatorische Erkrankung mit erhöhter Morbidität und Mortalität. Die Bezeichnung „Morbus Still“ geht auf den britischen Kinderarzt Sir George Frederic Still und seine erste Fallbeschreibung bei einem Kind im Jahre 1896 zurück.

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

Wegen weitgehend überlappender Pathogenese, klinischer Merkmale und genetischer Prädisposition werden **das im Kindesalter auftretende Still-Syndrom**, für das aktuell der Begriff **‘systemische juvenile idiopathische Arthritis’ (sJIA)** verwendet wird, und das adulte Still-Syndrom, mit Beginn im Erwachsenenalter, als dieselbe Erkrankung mit jeweils unterschiedlichen Manifestationszeitpunkten verstanden.

Die Diagnose eines AOSD soll laut Empfehlung der 2022 erschienenen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (**DGRh-S2e-Leitlinie**) auf der Basis der typischen klinischen Symptomatik erfolgen. Es kann bei Vorliegen einer Kombination **sehr häufiger Symptome (> 50 % der Fälle)** wie Fieber > 39 °C, lachsfarbenes, makulopapulöses Exanthem, Arthralgien (> 80 %), Arthritis, Halsschmerzen, Lymphadenopathie, Myalgien, **häufiger Symptome (> 20 %)** wie Splenomegalie, Hepatomegalie, Gewichtsverlust und **seltener charakteristischer Symptome (< 20 %)** wie Pleuritis, Perikarditis und abdomineller Schmerzen erwogen werden. Dabei sollen alternative Diagnosen, wie z. B. hämato-onkologische Erkrankungen, entzündlich rheumatische Erkrankungen und Infektionskrankheiten ausgeschlossen werden.

Das AOSD verläuft individuell unterschiedlich, wobei monozyklische, polyzyklische und chronische Verläufe vorkommen können. Hinsichtlich der **Gelenkbeteiligung** sind polyartikuläre Manifestationen häufiger als oligo- oder monoartikuläre Verlaufsformen. Sehr häufig betroffen (> 50 %) sind dabei Knie, Sprunggelenke und Handgelenke. Häufig betroffen (> 20 %) sind hingegen Ellenbogen, Schultern und Fingergelenke. Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Erschöpfung (Fatigue) werden als wesentliche **Allgemeinbeschwerden** beim AOSD beklagt.

Sind die sog. **Yamaguchi-Klassifikationskriterien** (*siehe Tab. 1*) erfüllt, unterstützt dies die **klinische Diagnose eines AOSD** (die Klassifikation als AOSD fordert ≥ 5 Kriterien, von denen 2 Major-Kriterien sein müssen).

Von **Laborseite** liegen beim AOSD charakteristischerweise ein **deutlich erhöhter Ferritinwert** (≥ 5-fach des oberen Normwerts) und ein **erhöhtes CRP** vor. Weitere in der Leitlinie genannte Biomarker zur Diagnostik und Krankheitsaktivitätsmessung, wie ein erhöhter Interleukin-18-Spiegel und ein erniedrigter Anteil des glykolysierten Ferritins, können in der Diagnosestellung hilfreich sein, sind im Routinelabor aber leider noch nicht flächendeckend verfügbar.

Literatur:

1. DGRh-S2e-Leitlinie Diagnostik und Therapie des adulten Still-Syndroms (AOSD), AWMF-Register-Nr. 060-011, 08/2022, erschienen in Z Rheumatol 2022;81 (Suppl 1):S1-S20
2. Vordenbäumen S, Feist E. Adultes Still-Syndrom. Z Rheumatol 2023;82:134–142
3. Kedor C, Feist E. Adultes Morbus Still – Neues zur Diagnostik und Therapie. Akt Rheumatolog 2017;42:37-45

YAMAGUCHI-KLASSIFIKATIONSKRITERIEN FÜR AOSD¹

MAJOR-KRITERIEN	• Fieber > 39°C für ≥ 1 Woche • Arthralgien oder Arthritis für ≥ 2 Wochen • Typisches Exanthem • Leukozytose > 10.000/μl mit > 80 % neutrophilen Granulozyten
MINOR-KRITERIEN	• Pharyngodynie • Reizte, signifikante Lymphadenopathie • Hepatomegalie oder Splenomegalie • Transaminasenerhöhung • Negativer ANA-Immunfluoreszenztest und negativer Rheumafaktor
EXKLUSIONSKRITERIEN	• Infektionen • Malignität • Andere rheumatische Erkrankungen

Liegt ein entzündliches Krankheitsbild bzw. Fieber unklaren Genese vor, so ist die **Ausschlussdiagnostik** patientenindividuell verschieden, wobei neben bildgebenden Verfahren in der Regel eine Kombination aus Routinelabor- und immunologischen Parametern zum Einsatz kommt. Je nach Anamnese sind hier insbesondere das große Blutbild, ggf. die Immunphänotypisierung, Procalcitonin, ANA, die Komplementfaktoren C3 und C4, ANCA, IgM-RF, ACPA und ggf. Blutkulturen sowie die infektionsserologische Erregerdiagnostik (bspw. AK gegen Borrelien, Chlamydia trachomatis, Parvovirus B19, Yersinien, Campylobacter, Salmonellen und ASL) indiziert. Eine genetische Diagnostik zum Ausschluss anderer autoinflammatorischer Syndrome, wie z. B. des familiären Mittelmeerfiebers (Untersuchung des MEFV-Gens; Aufklärung und Einwilligung nach GenDG erforderlich) kann bei periodischem Fiebertverlauf differenzialdiagnostisch ebenfalls sinnvoll sein.

Bei gesichertem AOSD sollte laut Leitlinienempfehlung dessen **Krankheitsaktivität** anhand typischer klinischer Zeichen und Laborveränderungen überwacht werden. CRP- und Ferritin-Erhöhrungen sind generell mit einer erhöhten Krankheitsaktivität asso-

ziiert. Eine gefürchtete **Komplikation des AOSD** ist die Entwicklung eines **Makrophagen-Aktivierungssyndroms** (MAS, auch als erworbene hämophagocyotische Lymphohistiozytose bezeichnet). Klinisch imponieren hierbei v. a. persistierendes Fieber, Splenomegalie, Lymphadenopathie und neurologische Symptome (Beurteilung der erhöhten klinischen Aktivität bspw. anhand des sog. Systemic Score nach Pouchot). Zu den Laborauffälligkeiten beim MAS zählen bspw. typische Blutbildveränderungen, wie Leukopenie mit Lymphopenie, Anämie und Thrombopenie, stark erhöhte Werte für Ferritin, IL-6, Triglyzeride, Transaminasen und LDH, ein erhöhter löslicher Interleukin 2-Rezeptor und niedrige Werte für Fibrinogen und BSG.

Eine **interstitielle Lungenerkrankung** und eine **Perimyokarditis** sind ebenfalls mit einer schlechten Prognose im Rahmen des AOSD verbunden. Auch diese Komplikationen sind mit einer erhöhten klinischen Aktivität sowie erhöhtem Ferritin und CRP assoziiert. Beim AOSD sollte, insbesondere bei länger andauernder, aktiver Erkrankung, auch an die **seltene Komplikation einer systemischen Amyloidose** gedacht werden. 📌

HbA_{1c} in der Labordiagnostik

Die Bestimmung des HbA_{1c} gehört zur Routinediagnostik in der Diagnose, Überwachung und Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus (DM). Laut der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) ist die Prävalenz des DM Typ 2 in Deutschland mit 8,5 Millionen bereits diagnostizierten Patienten in 2021 und zusätzlich geschätzten 2 Millionen Patienten als Dunkelziffer zuletzt gestiegen und wird weiter steigen. Die Häufigkeit der Testung des HbA_{1c} wird daher ebenfalls weiter zunehmen.

FRITHJOF HERRLINGER

In der Labormedizin sind unterschiedliche Methoden zur Bestimmung des Parameters etabliert, die jeweils ihre spezifischen Vor- und Nachteile haben. Außerdem unterliegt der HbA_{1c}-Spiegel bei ‚ansonsten gesunden‘ Patienten einigen Einflüssen, die man für die sinnvolle Bestimmung und Bewertung dieses Parameters kennen sollte.

HbA₀, bestehend aus zwei α -Untereinheiten und zwei β -Untereinheiten, und HbA₂, bestehend aus zwei α -Untereinheiten und zwei δ -Untereinheiten, stellen beim Erwachsenen die Gesamtmenge des Hämoglobins dar. Die noch vorhandene Fraktion von fetalem Hämoglobin HbF aus zwei α -Untereinheiten und zwei γ -Untereinheiten ist beim gesunden Erwachsenen mit weniger als 0,5 % vom Gesamthämoglobin in der Regel vernachlässigbar.

Der HbA_{1c} gibt den prozentualen Anteil des Hämoglobins beim Menschen an, der am N-terminalen Ende der β -Untereinheit zusätzlich einen Glukose-rest aufweist. Man spricht dann von einem glykierten Hämoglobin. Im Gegensatz zur enzymatischen Glykosylierung sind bei dem chemischen Prozess der Glykierung keine Enzyme involviert. Die Glykierung hängt dabei direkt von der Höhe des durchschnittlichen Blutzuckerwertes und der Lebenszeit des Hämoglobins bzw. der Erythrozyten ab. Die gesamte Fraktion des glykierten Hämoglobins wird als HbA₁ bezeichnet.

Die Bestimmung des HbA_{1c} ist auf unterschiedliche Arten möglich.¹

Stofftrennung mittels Ladungsdifferenzen

- HPLC (Ionenaustauschchromatographie)
- Kapillarelektrophorese

Biochemische Wechselwirkungen

- Affinitätschromatographie

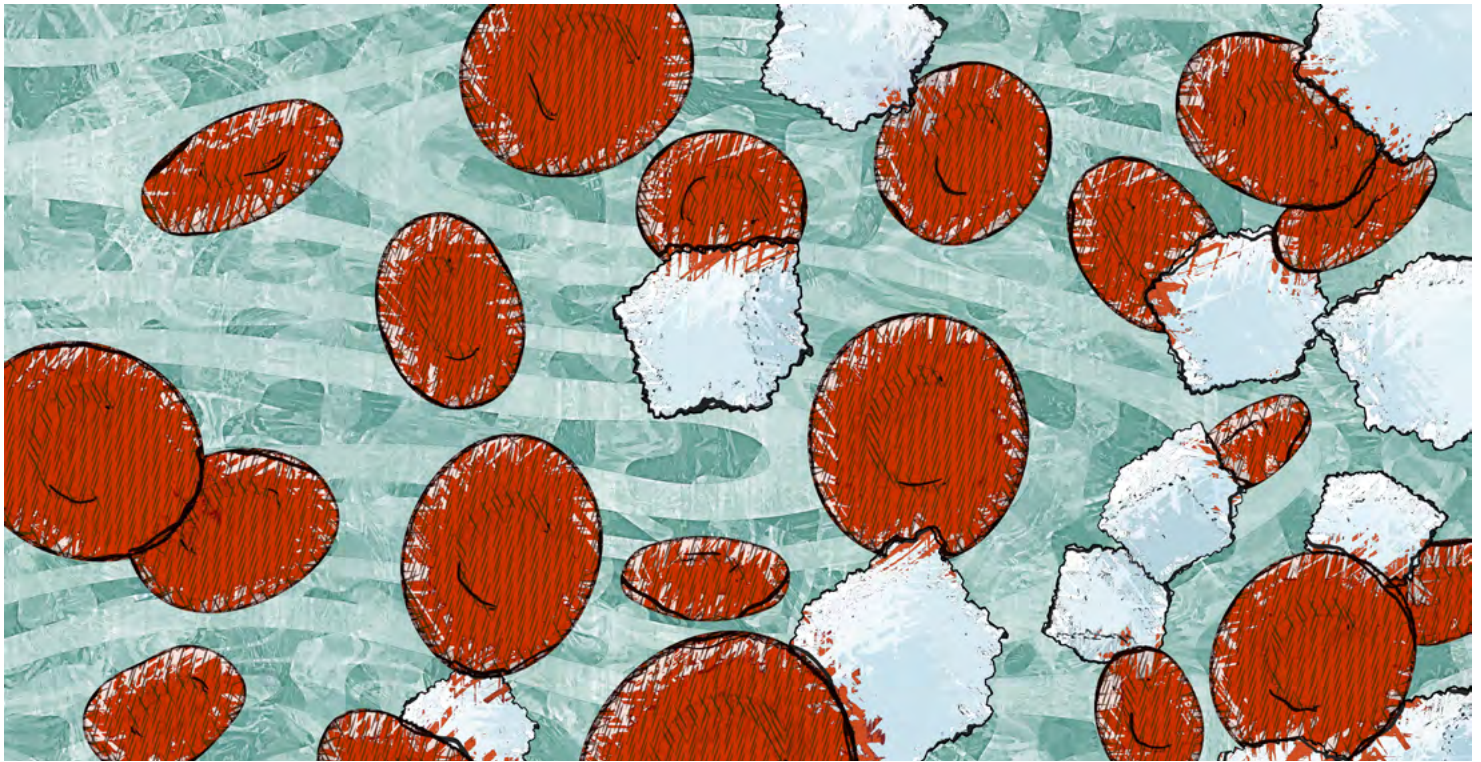
Chemischer Nachweis

- Immunologisch durch Antikörperbindung
- Enzymatisch

Das Messverfahren im Labor 28 beruht auf einem turbidimetrischen, immunologischen Inhibitionsassay (TINIA) für hämolysiertes EDTA-Vollblut. Unter Zugabe einer definierten Menge spezifischer Antikörper findet am N-terminalen Ende der glykierten β -Kette eine feste Bindung statt. Im Anschluss wird die Menge freier Antikörper über Bindung an Polyhaptene turbidimetrisch (durchdringende Lichtintensität) bestimmt und somit die Menge an HbA_{1c} berechnet.

Der Vorteil dieser Methode ist, dass insbesondere häufige Hämoglobin-Strukturvarianten (HbS, HbC, HbE, HbF) durch die spezifische Bindung des Antikörpers keinen direkten Einfluss auf die Messung haben.

Diabetes
mellitus



Auch die Urämie hat keinen Einfluss auf die immunologische Messung. Während zum Beispiel in der HPLC falsch hohe Werte gemessen werden können, wenn ein Reaktionsprodukt aus Harnstoff an das N-terminale Ende der β -Untereinheit des Hämoglobins bindet, weist der spezifische Antikörper diese Verbindung nicht nach.²

Zustände, welche die Lebenszeit der Erythrozyten (etwa 120 Tage) beeinflussen oder den Anteil des HbA_0 an der Menge des gesamten Hämoglobins verändern, haben mittelbar Einfluss auf den HbA_{1c} . Wie oben beschrieben, sind die stärksten Einflüsse auf die Bildung des HbA_{1c} die Lebensdauer der Erythrozyten, sowie der durchschnittliche Glukosespiegel im Plasma.

Bei einer verkürzten Lebenszeit der Erythrozyten (z.B. Strukturanomalien, Sphärozytose, AIHA) oder erhöhtem Umsatz (Splénomegalie, Blutung) wird der HbA_{1c} -Wert falsch tief gemessen. Eine verlängerte Lebenszeit der Erythrozyten (z.B. verminderter Umsatz bei hohem Alter oder chronischer Anämie) führt zu falsch hohen Werten.³ Außerdem führt eine erfolgte Transfusion in den letzten Monaten in der Regel zur Messung zu niedriger HbA_{1c} -Werte durch Verdünnung mit nicht glykiertem Hämoglobin.

In der Schwangerschaft ändert sich der HbA_{1c} -Wert physiologisch mit zunehmendem Gestationsalter. Während im zweiten Trimenon der Wert bei gesun-

den Schwangeren abnimmt, ist er im dritten Trimenon erhöht.⁴ Diese Schwankungen betragen laut Studien weniger als 1 %, sollten aber bei Begleitung einer diabeteskranken Schwangeren berücksichtigt werden. Für die Diagnosestellung des Gestationsdiabetes ist der HbA_{1c} nicht geeignet.

Die deutschen Leitlinien für „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ sowie die Leitlinien für „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter“ orientieren sich an den WHO-Kriterien mit $\geq 6,5\%$ für den HbA_{1c} als Diagnosekriterium für den Diabetes mellitus.⁵

Entsprechend den Vorgaben der „American Diabetes Association“ geben wir im Labor 28 bei Werten von 5,7 % bis 6,4 % auf dem Laborbefund zusätzlich den Hinweis auf „ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus“ an. Ein normaler Wert schließt natürlich die Diagnose des Diabetes mellitus nicht aus.

Die größten Vorteile der HbA_{1c} -Bestimmung sind die Unabhängigkeit von Tageszeit und Nahrungsaufnahme vor der Blutabnahme. ♦

Literatur:

1. Weykamp C. HbA_{1c} : A review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med*. 2013 Nov;33(6):393-400
2. Flückiger R, Harmon W, Meier W, Loo S, Gabbay KH. Hemoglobin carbamylation in uremia. *N Engl J Med*. 1981 Apr 2;304(14):823-7
3. Nitin S. HbA_{1c} and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J*. 2010 Aug;51(8):616-22
4. Phelps RL, Honig GR, Green D, Metzger BE, Frederiksen MC, Freinkel N. Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Nov 15;147(6):651-3
5. Use of Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011

Das Labor Deutscher Platz Leipzig-Magazin
ist eine Publikation der
Labor Deutscher Platz Leipzig MVZ GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig

Tel.: 0341 976937-0
Fax: 0341 976937-69
info@labor-dpl.de
www.labordeutscherplatz.de

Verantwortlich für den Inhalt:
Dr. med. Michael Müller (Geschäftsführer)

Ausgabe: März 2024



Gedruckt auf 100 % Altpapier aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft