

## LabTOPs

### Wissenswertes aus der Laboratoriumsmedizin

**Ausgabe 3 – Januar 2008**

Redaktion Elke Schernikau

#### Procalcitonin

Das aus 116 Aminosäuren bestehende Procalcitonin (PCT) ist das hormonell inaktive Propeptid des Calcitonins. Hormonell aktives Calcitonin wird in den C-Zellen der Schilddrüse aus PCT durch proteolytische Spaltung gebildet und sezerniert. Bei schweren Entzündungsreaktionen ist PCT im Plasma nachweisbar. Das im Plasma befindliche PCT ist sehr stabil und wird nicht zu hormonell aktivem Calcitonin abgebaut. PCT steigt etwa 2 h nach Induktion an, deutlich erhöhte Werte sind nach 6-8 h messbar, die Spitzenwerte werden nach 12-48 h erreicht. Die Halbwertszeit in vivo liegt bei ca. 24 h, was zu einem stabilen und gut interpretierbaren Verlauf der Plasmakonzentrationen führt (1).

Der Bildungsort von PCT bei einer systemischen Entzündungsreaktion sind u. a. mononukleäre Blutzellen. Die pathologische Bildung von PCT wird hauptsächlich durch bakterielle Endotoxine stimuliert. Allerdings kann ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) anderer Ursache ebenfalls zu einem starken PCT-Anstieg führen. Im eigenen Kollektiv wurden bei einem pädiatrischen Patienten mit Hämophagozytosesyndrom ohne Nachweis einer Bakteriämie Konzentrationen >60 ng/ml gefunden. Da das Krankheitsbild mit einem Zytokinsturm einhergeht, ist anzunehmen, dass die PCT Bildung und Ausschüttung auch durch eine extreme inflammatorische Reaktion ohne die Anwesenheit von bakteriellen Endotoxinen ausgelöst werden kann. Dieser Fall weist darauf hin, dass eine sichere Differenzierung zwischen Sepsis und SIRS anderer Ursache durch die Bestimmung von PCT nicht in jedem Fall möglich ist. In dieselbe Richtung deuten die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse (2), die zu dem Schluss kommt, dass durch die Bestimmung von PCT nicht zuverlässig zwischen einer Sepsis und anderen Ursachen eines SIRS bei kritisch kranken erwachsenen Patienten unterschieden werden kann. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung zwischen Sepsis und SIRS lag nur bei jeweils ca. 70%. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der unkritische Einsatz von PCT in der Intensivmedizin nicht gerechtfertigt ist (2).

Mögliche Anwendungsgebiete und Indikationen zur PCTBestimmung sind daher:

- Frühdiagnose von systemischen Entzündungsreaktionen.
- Beurteilung des Schweregrades und der Prognose bei generalisierter Infektion, Sepsis und Multiorganversagen

## Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Ansteigende oder bleibende PCT-Konzentrationen stehen für eine ungünstige Prognose des Patienten, wohingegen sinkende PCT-Konzentrationen einen Marker für die Beherrschung der Entzündungsreaktion oder Infektion darstellen und für eine günstige Prognose sprechen.

- Differentialdiagnose von systemisch wirksamer Infektion versus lokal entzündliche Erkrankung.

<u>Erwartete Konzentration</u>	<u>PCT[ng/ml]</u>
Gesunde Personen	< 0,5
Chron. entzündl. Prozesse	< 0,5
Virale, parasitäre Infektionen	< 0,5
Lokal begrenzte Infektionen	< 0,5
Polytrauma, Verbrennungen	0,5–2
Sepsis, schwere bakt. Infektionen, schweres SIRS	> 2
Multiorganversagen	(häufig 2–100)

Das Testverfahren für PCT ist nur auf wenigen Analysensystemen etabliert, die leider alle nicht für einen Einsatz rund um die Uhr geeignet sind. PCT ist daher im Moment kein Notfallparameter. Die Analyse kann tagsüber während der Kernzeit angefordert werden. Am Wochenende und an Feiertagen erfolgt die Messung einmal täglich. Um das Ergebnis noch am selben Tag zu erhalten, ist es nötig, dass die Proben bis 10:00 Uhr im Labor des Katharinenhospitals eingegangen sind. Die Sachkosten für eine PCT-Bestimmungen liegen bei ca. EUR 15,-.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass PCT eher einen Verlaufsparemeter für Patienten mit schweren inflammatorischen Krankheitsbildern auf der Intensivstation darstellt als einen Marker, der zwischen bakteriellen und nicht bakteriell verursachten Erkrankungen sicher unterscheiden kann.

1. Meisner M. Procalcitonin. Thieme Verlag Stuttgart, 3. Aufl. 2000.
2. Benjmain, MP et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007;7:210-17.  
Dr. T. Plecko, Prof. Dr. E. Wieland

## Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

### Störfaktoren bei Methoden zur Medikamenten- und Drogenbestimmung

Die meist verwendeten Assays für Medikamente und Drogen sind Immunoassays – Methoden, die Antikörper zur Messung verwenden. Typische Störfaktoren der Immunoassays sind unspezifische Bindungen, Kreuzreaktivitäten oder Matrixeffekte:

- Bei einer unspezifischen Bindung reagieren die Antikörper z.B. mit Substanzen, die in weitaus höheren Konzentrationen als der Zielanalyt in der Probe vorkommen oder mit Oberflächen von Reagenzgefäßen, Schläuchen etc.
- Zu den Matrixeffekten gehören in der Probe vorhandene heterophile Antikörper (Antikörper, die andere Antigene als das spezifische Antigen binden) oder humane „Anti-Animal-Antibodies“ (HAAA), die bei Patienten zu finden sind, die mit Antikörpern tierischen Ursprungs therapiert wurden oder langjährigen Umgang mit Haustieren hatten. Andere Matrixeffekte sind durch z.B. Albumin, Komplement, Viskosität oder den pH-Wert verursacht.
- Ursache für die Kreuzreaktionen ist die Fähigkeit der Antikörper des Assays mit anderen Molekülen, die eine große strukturelle Ähnlichkeit mit dem Analyten (z.B. Metabolite) haben, zu reagieren. Diese Eigenschaft ist nicht immer nachteilig, sondern wird in Screeningtesten eingesetzt, um eine ganze Substanzgruppe nachzuweisen, wie z.B. Benzodiazepine oder Barbiturate. Eine Differenzierung der einzelnen Gruppenvertreter oder deren Quantifizierung ist dann nicht möglich.

Mit dem heutigen Stand der Technik lassen sich viele Störfaktoren minimieren. Vollständig ausgeschlossen werden können sie aber nicht. Grundsätzlich gilt für das therapeutische Drug Monitoring, dass Blutentnahmeröhrchen mit Trenngel generell vermieden werden sollten, da mehrere Medikamente an das Gel binden können. Stark hämolytische, lipämische oder ikterische Proben können ebenfalls fragwürdige Ergebnisse verursachen. Bei Verdacht auf eine gezielte Verfälschung von Urinproben muss immer eine neue Probe entnommen werden.

Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über spezifische Störfaktoren, die bekanntermaßen die bei uns verwendeten Methoden für Medikamente und Drogen stören. Darüber hinaus gibt es bisher nicht identifizierte Störfaktoren. Zögern Sie bitte nicht bei entsprechendem Verdacht im Labor anzurufen, damit wir situationsgerecht reagieren können.

## Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Medikament/Droge	Störfaktor
Amikacin	Heparin, Kanamycin, $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine) in hohen Konzentrationen
Amphetamine in Urin	Gruppentest*, Proben von Patienten, mit Selegilin oder Chlorpromazin
Barbiturate (Urin, Serum)	Gruppentest*
Benzodiazepine (Urin, Serum)	Gruppentest*, Oxaprozin in therapeutischen Konzentrationen
Carbamazepin	Carbamazepin-10,11-Epoxid (übliche Konzentration: 10 - 50% der Konzentration der Muttersubstanz) zeigt eine Kreuzreaktivität von > 90% in dem Test.
Ciclosporin	Antikörper gegen $\beta$ -Galaktosidase, Kreuzreaktivität der wichtigsten Ciclosporinmetaboliten < 6%
Digitoxin	Acetyldigitoxin, Digitoxigenin, Digitoxigenin-mono-Digitoxosid, Digitoxigenin-bi-Digitoxosid, endogene, digoxinähnliche immunreaktive Faktoren (DLIF), Antikörper gegen $\beta$ -Galaktosidase, Seren von Patienten, die mit Antikörpern gegen Digitoxin behandelt wurden
Digoxin	Digoxigenin, Gitoxin, Digitoxin, Acetyldigoxin, Dihydrodigoxin, DLIF, Antikörper gegen $\beta$ -Galaktosidase, Seren von Patienten, die mit Antikörpern gegen Digoxin behandelt wurden
Ethanol	ethanolhaltige Desinfektionslösungen, Isopropylalkohol, Butanol, n-Propanol
Ethosuximid	Der Test reagiert auf N-Desmethylethosuximid (Metabolit von Methsuximid).
Ecstasy in Urin	Haloperidol, Isoxsuprin, Labetalol, Nyldrin, Trazodon, Propanolol und viele strukturähnliche Substanzen
Gentamicin	strukturähnliche Aminoglycoside, z.B. Netilmicin, Sagamicin und Sisomicin
Lithium	Lithiumheparinat als Antikoagulanzen Veränderungen in der Natriumkonzentration von > 20 mmol/L können zu falsch erhöhten oder um ca. 0,05 mmol/L erniedrigten Li-Spiegeln führen.

## Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Opiate in Urin	Gruppentest*; therapeutische Konzentrationen von Ofloxacin oder Levofloxacin
Phenobarbital	Amobarbital in toxischen Konzentrationen
Salicylat	Salicylharnsäure, Natriumazid mit einer Konzentration von > 0,05%
Tacrolimus	Antikörper gegen $\beta$ -Galaktosidase, Kreuzreaktivität der wichtigsten Metaboliten beträgt bis zu 18%. Selten falsch erhöhte Ergebnisse bei Patienten mit Rheumaerkrankungen.
Theophyllin	der Metabolit 1,3-Dimethylharnsäure in Proben von urämischen Patienten
Tobramycin	ähnliche Aminoglycoside, z.B. Kanamycin
Trizyklische Antidepressiva in Serum	Gruppentest*, hohe Chlorpromazin und Cyclobenzarpin Spiegel, therapeutische Thioridazin-, toxische Diphenhydramin-, letale Orphenadrincitrat- und therapeutische Cyroheptadinspiegel
Valproinsäure	3-Ketovalproinsäure, 3-Hydroxyvalproinsäure, 4-Hydroxyvalproinsäure, 2-Propylglutaminsäure, 5-Hydroxyvalproinsäure

\*Bei der Bestimmung von Drogen/Medikamente mittels immunchemischen Gruppentests können aufgrund von unterschiedlichen Reaktivitäten bzw. Kreuzreaktivitäten falsch positive o. falsch negative Befunde resultieren. Ein negatives Ergebnis zeigt nicht ein drogen-/medikamentenfreies Material an. Negative Ergebnisse können erhalten werden, wenn die Droge vorhanden ist, aber ihre Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze, bzw. des Grenzwerts (Cut-off) der analytischen Methode liegt. Information über die Nachweisgrenzen und die Kreuzreaktivitäten verschiedener Gruppenvertreter sind unter Tel. Nr. 4826 (Dr. Shipkova, Dr. Plecko) zu erfragen. Bei der Interpretation der Ergebnisse im Urin muss berücksichtigt werden, dass die Konzentrationen im Urin stark mit Flüssigkeitsaufnahme und anderen biologischen Variablen variieren. Die Methoden liefern nur ein qualitatives, vorläufiges Ergebnis, das forensisch nicht verwendbar ist. Die Bestätigung muss durch eine zweite spezifischere Methode (z.B. GC/MS) erfolgen.

Dr. Maria Shipkova

### Kontakt:

Klinikum Stuttgart  
 Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin  
 Katharinenhospital  
 Kriegsbergstraße 60  
 70174 Stuttgart  
 Telefon: 0711 278-34801