

<sup>1</sup>Endokrinologie/Diabetes/klinische Ernährung & Innere Medizin, Kantonsspital Aarau<sup>2</sup>Medizinische Universitätsklinik der Universität BaselAnnic Baumgartner<sup>1,2</sup>, Philipp Schuetz<sup>1,2</sup>

# Laborwerte im klinischen Alltag: Wichtigkeit der Plausibilisierung und der Interpretation im klinischen Kontext

*Mit dem rasanten Fortschritt in der Medizin, stehen der/m praktizierenden Ärztin/Arzt eine Vielzahl von neuen Labortests zur Verfügung. Die unkritische Betrachtung dieser Werte kann aber auch negative Folgen haben, denn wie jeder andere Test können falsch positive und falsch negative Labor Resultate als Folge von Problemen in der Prä-analytik (z.B. unkorrekte Blutentnahme, unsachgemäße Proben-Zustellung ins Labor), den Laboranalysen (z.B. nicht-sensitiver Assay, Interferenz) oder den mangelnden pathophysiologischen Kenntnissen der Blutwerte vorkommen. Die Plausibilisierung der Resultate im klinischen Kontext des Patienten ist deshalb ein essentieller erster Schritt im sinnvollen Umgang mit Laborwerten. Der Infektionsmarker Procalcitonin hat sich zum Beispiel als Steuerungsmarker der Antibiotikatherapie bei Atemwegsinfektionen etabliert. Tiefe Werte ( $< 0.1$  ( $< 0.25$ ) ng/mL) sprechen stark gegen eine relevante bakterielle Infektion. Unter Berücksichtigung des klinischen Kontext, vorhandener Risikofaktoren sowie dem medizinischen Setting, kann beim klinisch stabilen Patienten auf eine Antibiotikatherapie verzichtet, resp. die Therapie frühzeitig beendet werden. Bei der Bestimmung von Hormonen sind zusätzlich die genauen Kenntnisse der physiologischen Regulation und Stimulation eine Voraussetzung. Hormone werden im Allgemeinen pulsatil ausgeschüttet und die Serumspiegel zeigen schon beim Gesunden große inter- und intraindividuelle Schwankungen auf. Auch werden Hormone mittels Regelkreis gesteuert und sind in permanentem Fließgleichgewicht, das durch das Zusammenwirken mehrerer endogener und exogener Faktoren beeinflusst wird. Eine korrekte Interpretation der Laborwerte bedarf somit zusätzlich der Integration all jener Faktoren. Im folgenden Artikel werden am Beispiel der Procalcitonin-Messung und der hormonellen Testosteron-Messung häufige Probleme im klinischen Alltag exemplarisch aufgezeigt, sowie Strategien zum sinnvollen Umgang mit Laboranalysen vorgestellt.*

## Einleitung

Mit dem rasanten Fortschritt in der Medizin, stehen der/m praktizierenden Ärztin/Arzt eine Vielzahl von neuen Labortests zur Verfügung, welche potentiell wichtige und neue diagnostische und oder prognostische Information liefert. Labortests sind Untersuchungen, die wie alle anderen Untersuchungen gewissen Fehlerquellen ausgesetzt sind. Die unkritische Betrachtung von Laborresultaten kann

somit zu Fehlschlüssen und ungerechtfertigten Konsequenzen in der Klinik führen.

Falsche Laborwerte können Folge von Problemen in der Prä-Analytik (z.B. unkorrekte Blutentnahme, unsachgemäße Blutzustellung ins Labor), der Laboranalysen (z.B. nicht-sensitiver Assay, Interferenz) oder mangelnder pathophysiologischer Kenntnissen der Blutwerte sein. Die Plausibilisierung der Resultate im klinischen Kontext des Patienten ist deshalb ein essentieller

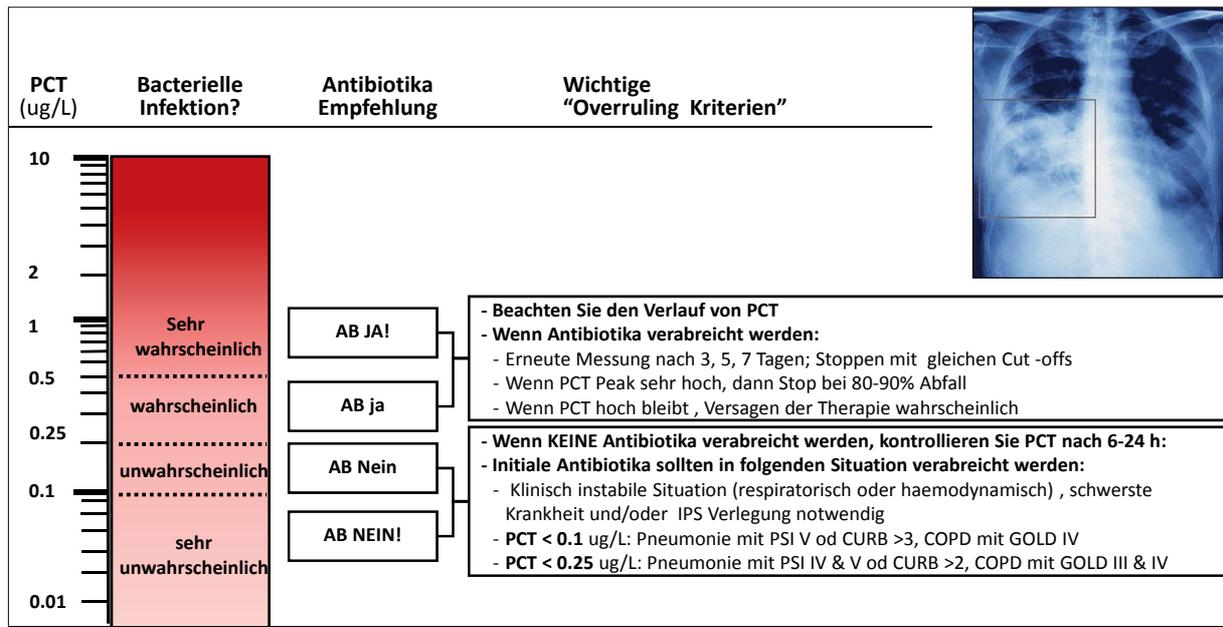
erster Schritt im sinnvollen Umgang mit Laborwerten. Im folgenden Artikel wollen wir anhand von einigen Beispielen aus der Welt der Hormonmessung (Beispiel Testosteron) und Infektionsmarker Messung (Beispiel Procalcitonin) Probleme im klinischen Alltag aufzeigen, sowie Strategien zum sinnvollen Umgang mit Laboranalysen entwickelt.

## „Procalcitonin Ranges“ zur Antibiotikasteuerung

Procalcitonin (PCT) ist das Vorläufer-Hormon von Calcitonin [1]. Im Gegensatz zu Calcitonin wird PCT auf einen entsprechenden Stimulus einer bakteriellen Infektion hin vor allem in parenchymatösen Organen und differenzierten Zellen des Körpers produziert. Die PCT-Spiegel im Blut können dabei millionenfach ansteigen und dieser Anstieg korreliert mit dem Schweregrad der Infektion und mit der Mortalität [2].

Die bessere diagnostische Zuverlässigkeit von PCT bei Infektionskrankheiten im Vergleich zu anderen Infektionsmarkern (wie zum Beispiel C-reaktives Protein (CRP), Leukozyten) wurde mehrfach aufgezeigt [2–5] und besteht unter anderem darin, dass es durch eine Steroidtherapie wesentlich weniger beeinflusst wird, bei bakteriellen Infektionen schneller um einen höheren Faktor ansteigt und damit eine höhere diagnostische Bandbreite hat. Nicht zuletzt ist es deutlich spezifischer als das CRP für systemische bakterielle Infektionen.

Der häufigste Grund für eine Sepsis sind Infektionen der Atemwege [2]. Insgesamt werden 75 % aller Antibiotika weltweit für Atemwegsinfektionen verschrieben, obwohl die meisten viraler Genese sind. Eine Reduktion von



**Abbildung 1** Algorithmus zur Steuerung der Antibiotika Therapie bei Atemwegsinfektionen (ICU, Intensive care unit; PSI, Pneumonia Severity Index; AB, Antibiotika; PCT, Procalcitonin)

unnötigen Antibiotika-Therapien führt bei gleicher Heilungsrate zu verminderten Kosten, weniger Nebenwirkungen und verminderten Antibiotika-Resistenzen. Dafür ist jedoch eine schnelle und zuverlässigere Differenzierung zwischen einem klinisch relevanten bakteriellen und viralen Infekt die Voraussetzung. PCT eignet sich aufgrund seiner Spezifität in dieser Fragestellung besser als CRP oder Leukozytenzahl. Die Indikation einer Antibiotikatherapie anhand des PCT erfolgt nicht nach definiertem Cut-off, sondern anhand eines Stufenschemas in Anlehnung an die diagnostische Sicherheit zum Vorliegen oder Nicht-Vorliegen eines relevanten bakteriellen Infektes. Daraus wird die Dringlichkeit der Antibiotikarempfehlung resp. Empfehlung des Therapieverzichtes abgeleitet. Der entsprechende Algorithmus für die Antibiotikasteuerung bei Atemwegsinfektionen ist in Abbildung 1 dargestellt.

PCT ist ein dynamischer Marker und kann verzögert ansteigen, was manch-

mal bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit eine Wiederholung der Blutentnahme nach ein paar Stunden sinnvoll macht. Wie die meisten Biomarker garantiert das PCT nie eine 100 % Sicherheit richtig positiver Resultate [7]. Falsch-hohe PCT Werte können unter anderem bei Calcitoninproduzierenden Tumoren, wie zum Beispiel dem medullären Schilddrüsenkarzinom, nach schweren Operationen oder Verbrennungen oder in der Frühphase bei Neugeborenen vorkommen. Gründe für falsch tiefe PCT Werte sind insbesondere respiratorische Infektionen mit atypischen Erregern wie Mykoplasmen oder Chlamydien sowie streng lokalisierte Infektionen wie zum Beispiel ein Abszess oder ein Lungenempyem. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Infektion bzw. einem hohen postulierten Sterberisiko soll deshalb unabhängig von PCT eine empirische Therapie eingeleitet werden.

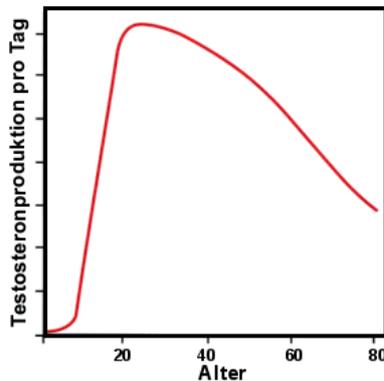
Da PCT im hochsensitiven Assay bei klinischem Ansprechen des Patienten

auf die Antibiotikatherapie im Verlauf entsprechend wieder abfällt, ist es auch ein interessanter Marker zur individuellen Steuerung der Antibiotikatherapie. Während Richtlinien häufig eine fixe Therapiedauer vorschlagen, ohne dass es dazu bei den meisten Infektionen wirklich harte Evidenz gibt, erlaubt die Steuerung anhand der PCT-Werte eine individuelle Anpassung der Therapiedauer an den Verlauf und das Ansprechen des Patienten mit insgesamt kürzerer Antibiotikagabe [6]. Sichere und effektive PCT Algorithmen für die Steuerung der Antibiotika Therapie sind heute für Atemwegsinfektionen und Intensivpatienten Patienten mit Sepsis gut erforscht.

**Korrekte Messung und Interpretation von Testosteron Werten**

Zur Untersuchung männlicher Sexualhormone, insbesondere des Testosteron stellt sich als erstes die Frage, welcher der möglichen Messwerte (freies

https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/0040-5930/a000653 - Thursday, April 25, 2024 4:29:01 PM - IP Address:3.137.178.133



**Abbildung 2** Testosteronspiegel in Abhängigkeit vom Alter

Testosteron, Gesamttestosteron, bioverfügbares Testosteron) überhaupt bestimmt werden soll. Gesamttestosteron ist aufgrund der, im Vergleich mit freiem Testosteron hohen Konzentration im Körper (nmol/l vs. pmol/l) ein besserer Parameter, gibt aber keine Auskunft über den Anteil tatsächlich bioaktiven Hormons. Freies Testosteron und bioaktives Testosteron (BAT) sind berechnete Werte und abhängig von Änderungen der Gesamtprotein-, der Albuminkonzentration und der Konzentration von SHBG (sex hormone binding globuline). Bezüglich der Assays und Berechnungsformeln zur korrekten Bestimmung von freiem Testosteron und BAT haben sich aufgrund der voranschreitenden biochemischen Kenntnisse bereits deutliche Verbesserungen ergeben [7].

Hauptmerkmal der Hormonspiegel sind die ausgeprägten intra- und interindividuellen Schwankungen mit Tagesrhythmik. Eine korrekte Interpretation der Messwerte ist ohne dieses Wissen nicht möglich. Einerseits bestehen Schwankungen in der normalen zirkadianen Rhythmik, andererseits reagieren Hormone sehr sensibel auf diverse äußere Umstände und Stimuli. Am Beispiel des männlichen Geschlechtshormons „Testosteron“ werden wir im Folgenden die Schwierigkeiten bei der Interpretation erläutern

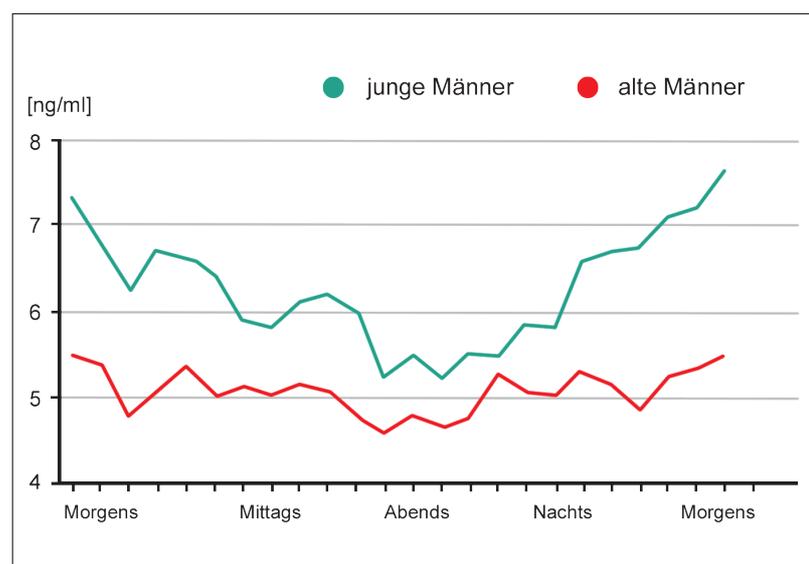
mit Hinweisen auf Physiologie und Pathophysiologie.

Auf der Hand liegt der geschlechter- und altersspezifische Unterschied der Testosteronspiegel. Während Serum-Testosteron-Konzentrationen junger Männer nach der Pubertät bei 10–35 nmol/L liegen, zeigen Frauen Konzentrationen um 0.7–2.6 nmol/L. Vor der Pubertät zeigt sich kein wesentlicher Unterschied der Testosteronkonzentrationen beider Geschlechter (0.17–0.7 nmol/L), was bereits auf die starke Altersabhängigkeit der Serumkonzentrationen hinweist. [8]

Physiologischerweise steigt der Testosteronspiegel zu Beginn der Pubertät exponentiell an um die Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale beim Mann sowie die sekundären Geschlechtsmerkmale der Frau zu initiieren. Ab dem 40. Lebensjahr, wenn sich das Thema Fortpflanzung des Einzelnen in den Hintergrund rückt, ist die Testosteronsynthese rückläufig und führt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr zu einem „Climacterium virile“ mit oder ohne Symptomatik des relativen Androgenmangels.

Ab dem 60. Lebensjahr nimmt die Testosteronkonzentration alle 10 Jahre um ca. 1.1 ug/l ab [9]. Nur 15 % der 80-jährigen zeigen noch einen Testosteronspiegel > 12 nmol/l (Abb. 2: Testosteronkonzentration in Abhängigkeit vom Alter).

Innerhalb der alters- und geschlechter-spezifischen Normwerte muss vor allem beim (jungen) Mann die zirkadiane Rhythmik beachtet werden. Testosteron wird pulsatil ausgeschüttet und erreicht die Tageshöchstwerte am Morgen zwischen 7–10 Uhr. Die Normgrenzen wurden nur für morgendliche Messwerte validiert. Die tiefste Testosteronkonzentration lässt sich zwischen 20–24 Uhr nachweisen und liegt bis zu 40 % tiefer als am Morgen. Dabei werden die Serumkonzentrationen mehr durch den Schlaf-Wachrhythmus beeinflusst als durch die eigentliche Tageszeit (Abb. 3: Testosteronspiegel im Tagesverlauf). Bei der Frau kommen in diesem Zusammenhang noch erschwerend die Zyklus abhängigen Schwankungen hinzu. Die höchsten Testosteronwerte werden circa 3 Tage vor Eisprung nachgewiesen.



**Abbildung 3** Testosteronspiegel im Tagesverlauf

Neben den physiologischen Schwankungen zeigen Hormonspiegel im Allgemeinen eine starke Beeinflussbarkeit durch nicht-hormonelle Faktoren. Körperlicher Stress, ausgeprägte medizinische Komorbiditäten, Drogenkonsum und Medikamente können den Testosteronspiegel beeinflussen und die Konzentration senken. Typischerweise zeigen kranke, hospitalisierte Patienten einen tiefen Testosteronspiegel. Die tiefen Werte sind meist nicht Ursache einer schweren Krankheit, sondern deren Folge und liefern zusätzliche Information bezüglich Prognose. Bei klinischem Verdacht auf eine tatsächliche Störung der Sexualhormone, sollte die weitere Abklärung nach Genesung ambulant erfolgen.

Nach Ausschluss einer prä-analytischen Problematik sollten tiefe Testosteronspiegel zur Differenzierung bezüglich primärer, sekundärer oder tertiärer Genese weiter abgeklärt werden. Hierzu werden die Gonadotropine LH und FSH gemessen. Des Weiteren kann die Messung von SHBG, (sexual hormone binding globulin) sowie der anderen Hypophysenhormone mittels IGF-1, FT4, Prolactin und einem Nebennierenstimulationstest (Synacthentest) sinnvoll sein. Dabei sprechen tiefe Testosteronwerte in Kombination mit erhöhten Gonadotropinen für einen primären Hypogonadismus mit einer Störung auf Ebene der Gonaden. Tiefe Testosteron- und Gonadotropinwerte weisen auf eine hypophysäre oder hypothalamische Ursache im Sinne eines sekundären/tertiären Hypogonadismus hin. In diesen Fällen kann ein Stimulationstest weiterhelfen.

## Konklusion

Die Interpretation von Laborwerten ist sehr anspruchsvoll und sollte im-

mer in Anbetracht der medizinischen Gesamtsituation erfolgen. Ein Laborwert entspricht einer Momentaufnahme und Wissen über Präanalytik, Analytik und Pathophysiologie des Wertes sind Grundvoraussetzungen für eine sinnvolle Interpretation. Der menschliche Körper steht im Einfluss verschiedener endogener und exogener Faktoren und ist somit in einem Fließgleichgewicht. Von den Laboratorien angegebene Grenzwerte dürfen nicht als scharfe Linie zwischen schwarz und weiß angesehen, resp. als „normal“ und „pathologisch“ interpretiert werden, sondern als Range (= Bereich), was einer Wahrscheinlichkeit des Zutreffens wiederum in Zusammenschau mit der klinischen Präsentation entspricht.

Ein unerwartetes oder im Kontext nicht erklärbares Resultat sollte systematisch bezüglich präanalytischer Fehler überprüft werden. Bei hormonellen Spiegelbestimmungen oder Aktivitätsmessungen muss zudem den relevanten Einflussfaktoren vor und während der Blutentnahme nachgegangen werden. Lässt sich das Resultat nicht mit der Klinik vereinbaren ohne dass ein eindeutiger Störfaktor oder Fehler in Präanalytik oder Analytik gefunden werden kann, empfiehlt sich die Wiederholung der Untersuchung. Gegebenenfalls kann auch die Bestimmung zusätzlicher Laborparameter erwogen werden, die zur Erleichterung der Interpretation beitragen könnten.

**Laboratory results in clinical practice: importance of interpretation in the clinical context**

*Recently, a plenitude of novel laboratory tests has become available for physicians to improve the diagnostic and prognostic work up of patients.*

*Yet, as with all tests, laboratory test can be falsely positive or falsely negative and potentially misguide clinicians and caregivers. Shortcomings of pre-analytical factors, test performance as well as an inappropriate ordering of laboratory tests contributes to diagnostic errors and potentially generate unnecessary costs. Laboratory tests should only be ordered, if results have clinical consequences and improve the assessment of the patient. Within this review focusing on the example of the inflammatory biomarker "Procalcitonin" for antibiotic stewardship and the hormonal marker testosterone, we aim to exemplify important drawbacks and shortcomings in laboratory tests and the importance of interpretation of these results in the context of the clinical situation.*

## Literatur

1. Becker KL, Nysten ES, White JC, Muller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004; 89: 1512–25.
2. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000; 28: 977–83.
3. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolerio R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentra-

- tions: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med.* 1997; 25: 607–13.
4. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *The Pediatric infectious disease journal.* 2000; 19: 679–87; quiz 88.
  5. Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2007; 7: 10.
  6. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. Expert review of anti-infective therapy. 2010; 8: 575–87. Epub 2010/05/12.
  7. Hasler J, Herklotz R, Luppia P, Diver M, Thevis M, Metzger J, et al. Impact of recent biochemical findings on the determination of free and bioavailable testosterone: evaluation and proposal for clinical use. *J Lab Med.* 2006; 30: 492–505.
  8. Morley JE, Patrick P, Perry HM, 3rd. Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism.* 2002; 51: 554–9.
  9. Veldhuis JD. Aging and hormones of the hypothalamo-pituitary axis: gonadotropic axis in men and somatotrophic axes in men and women. *Ageing research reviews.* 2008; 7: 189–208. Epub 2008/03/18.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Philipp Schuetz, MPH  
 Leitender Arzt Endokrinologie/  
 Diabetes/klinische Ernährung  
 & Innere Medizin  
 Medizinische Universitätsklinik  
 der Universität Basel  
 Kantonsspital Aarau  
 Tellstraße  
 5001 Aarau  
 Schuetzph@gmail.com