

## Laborinformation zu Änderungen im April 2023

### Einführung Messung Methylmalonsäure

Ab sofort messen wir Methylmalonsäure im Serum bei uns im Labor. Dadurch können wir Ihnen die Ergebnisse schneller zur Verfügung stellen.

Methylmalonsäure ist ein wichtiger Marker, um einen funktionellen Vitamin B12-Mangel festzustellen. Dieser kann unter Umständen bereits bei normalen Vitamin B12-Spiegeln vorliegen. Die Folge können hämatologische (makrozytäre Anämie), gastrointestinale (atrophische Glossitis) oder neurologische (funikuläre Myelose) Symptome sein. Vegetarier, ältere Menschen, Kleinkinder, Patienten mit malabsorptiven Störungen oder einer Autoimmunerkrankung (z.B. Autoimmungastritis mit perniziöser Anämie) sind besonders gefährdet. Auch die längere Einnahme von Protonenpumpenhemmern [1] oder Metformin [2] kann die Resorption von Vitamin B12 vermindern.

In Anlehnung an Herrmann und Obeid [3] empfehlen wir die Bestimmung von Methylmalonsäure bei Patienten mit Verdacht auf einen Vitamin B12-Mangel und niedrigem Holotranscobalamin („aktives Vitamin B12“). Die primäre Bestimmung von Vitamin B12 im Serum ist kostengünstiger, allerdings weniger sensitiv. Die Entscheidungsgrenze von Methylmalonsäure, bei der ein B12-Mangel wahrscheinlich ist, wird bei uns im Laborbefund angegeben. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion akkumuliert Methylmalonsäure, so dass auch bei ausreichender Vitamin-B12 Versorgung hohe Methylmalonsäurespiegel auftreten können.

### HbA1c-Bestimmung bei Hb-Varianten

HbA1c gibt die Menge des glykierten Hämoglobin A an und lässt somit auf die Höhe des Blutzuckerspiegels ungefähr in den letzten 120 Tagen schließen. Aktuelle Leitlinien empfehlen HbA1c sowohl zur Erstdiagnose als auch zur Therapiekontrolle eines Diabetes mellitus.

Ist der HbA1c-Wert größer oder gleich 6,5 % liegt ein Diabetes mellitus vor. Bei einem HbA1c-Wert unter 5,7 % kann die Krankheit hingegen ausgeschlossen werden. Nur im dazwischen liegenden Graubereich muss nach wie vor ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt werden. Bei der Therapieüberwachung werden Werte um die 6,5 % - 7,5 % angestrebt, je nachdem ob der Patient eher durch eine Hypo- oder Hyperglykämie gefährdet ist.

Die HbA1c-Messung kann durch Hämoglobin-Varianten vielfältig beeinflusst werden. Einige Hb-Varianten sorgen für einen beschleunigten Erythrozytenumsatz. In diesem Fall ist der HbA1c-Wert falsch niedrig und suggeriert niedrigere Blutzuckerwerte, als sie tatsächlich vorlagen. Andere Varianten bereiten messtechnische Probleme, so dass der HbA1c-Wert nicht mehr sicher bestimmt werden kann. Bei instabilen Varianten ist durch den beschleunigten Erythrozytenabbau auch mit Hilfe von immunologischen Methoden kein zuverlässiger Wert zu messen (HbA1c falsch niedrig).

Falls Hb-Anomalien vorliegen, bei denen kein HbA1c-Wert zuverlässig bestimmt werden kann, geben wir das im Text an. Dann ist die Durchführung einer Hämoglobin-Elektrophorese sowie ggf. eine weitere humangenetische Abklärung empfehlenswert.

Mit unserer neuen Methode (Bio-Rad HPLC der neuesten Generation) ist es uns möglich, auch bei den häufigsten Mutationen (heterozygote Hb-Varianten von HbC, HbD, HbE und HbS sowie die  $\beta$ -Thalassämie-Anlage) zuverlässige HbA1c-Werte zu ermitteln. Eine immunologische Bestimmung im Fremdlabor, wie bis jetzt veranlasst, entfällt hiermit. Auch hier geben wir das atypische Hämoglobin auf dem Befund mit an, damit ggf. eine weitere Abklärung mittels Hämoglobin-Elektrophorese erfolgen kann.

CAVE: Bei veränderter Lebensdauer der Erythrozyten (z.B. kürzlicher Blutverlust, Z.n. Transfusion, signifikanter Eisenmangel, schwere Leber- und Nierenerkrankungen, Malignome sowie hämolytischen Anämien (einschließlich Sphärozytose) und anderen Krankheiten, die zu einer Hämolyse führen sowie bestimmten Hämoglobin-Varianten (siehe oben) sollte der HbA1c-Wert zur Diabetesdiagnose nicht verwendet werden. Bei Schwangeren, Patienten mit Diabetes Typ 1 sowie pädiatrischen Patienten sollte der HbA1c-Wert nicht die Messung der Nüchtern-Glukose sowie von Glukose-Belastungstests ersetzen, da der Anstieg von HbA1c im Vergleich zum akuten Anstieg der Glukosekonzentration bei schnell einsetzendem Diabetes „nachhinken“ und daher falsch niedrig sein kann. Zur Vermeidung von Glykolyse sind bei diesen Tests Röhrchen mit Glykolyseinhibitoren zu verwenden. Alternativ kann auch ein Serumröhrchen benutzt werden, muss dann aber 20 Minuten nach der Abnahme zentrifugiert werden.

HbA1c reflektiert die Glukosekonzentration der letzten 120 Tage. Wir bieten an, die mittlere Glukosekonzentration - berechnet aus dem HbA1c-Wert - auf dem Befund mit anzugeben. Falls Sie das wünschen, fordern Sie bitte den „Glucose Durchschnittswert“ mit an. (Berechnete Parameter sind grundsätzlich kostenfrei.)

## [Einige Umstellungen bei unseren Partnerlaboren](#)

Unsere Partnerlabore haben in letzter Zeit einige Umstellungen vorgenommen, auf die wir Sie hier hinweisen möchten:

- **Zink und Selen im Vollblut** wird nicht mehr aus EDTA, sondern aus Heparin-Blut bestimmt.
- **Freies Aldosteron im Urin** wird nicht mehr bestimmt, sondern durch Aldosteron-18-Glucuronid im Urin ersetzt. Bei Verdacht auf Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) empfehlen wir die Bestimmung des Renin-Aldosteron-Quotienten aus gefrorenem EDTA-Plasma.
- Für die Bestimmung des **ROMA-Index** (Rechenwert) aus **HE-4 und CA-125** (V.a. epitheliales Ovarialkarzinom) benötigten wir nun **gefrorenes Serum**.
- Für **HE4** wird ab sofort generell gefrorenes Serum benötigt! Die Einzelbestimmung von **CA-125** erfolgt weiterhin aus Serum.
- Die Bestimmung von **NMP22 (Tumormarker Harnblasenkarzinom)** wurde eingestellt. Leider gibt es keinen direkten Ersatz. Wir empfehlen symptombezogene Laboruntersuchungen (z.B. Urin-Status bei V.a. Hämaturie oder Kalzium und alkalische Phosphatase bei V.a. Knochenmetastasen) und verweisen auf die „S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“.

## Befundung $\beta$ -hCG als Tumormarker

Für die Bestimmung von  $\beta$ -hCG als Tumormarker (vor allem in der Nachsorge von Hodentumoren) mussten wir schon vor einiger Zeit aus regulatorischen Gründen von einem Assay von Siemens auf einen Assay von DiaSorin wechseln. Der sehr niedrige Referenzbereich unseres neuen Assays hat zu vermehrt „positiven“ Befunden und Rückfragen geführt.

In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass vor allem ein deutlicher Anstieg von  $\beta$ -hCG und weniger der einzelne Wert als Warnsignal in der Tumornachsorge zu betrachten ist. Wenn der Wechsel des Assays hier zu Problemen in der Interpretation führt, können wir in Einzelfällen nach telefonischer Rücksprache auch noch den „alten“ Test durchführen. Die Werte sind nach wie vor valide, der Test ist für Frauen auch nach wie vor in Gebrauch.

Um die Kommunikation mit den Patienten zu erleichtern, geben wir nun eine Entscheidungsgrenze von  $< 5$  U/l auf unseren Befunden an [5] und erwähnen den Referenzbereich nur noch in unserem Kommentar. Höhere  $\beta$ -hCG können auch Ausdruck eines Hypogonadismus mit hypophysärer Freisetzung von  $\beta$ -hCG sein. In diesem Fall ist auch LH und FSH erhöht [6].

Quellen:

[1] Porter KM; Hoey L, Hughes CF et al.: Associations of atrophic gastritis and proton-pump inhibitor drug use with vitamin B-12 status, and the impact of fortified foods, in older adults. Am J Clin Nutr 2021; 114: 1286-1294.

[2] <https://www.akdae.de/arsneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2022-34>

[3] Herrmann, Wolfgang, and Rima Obeid. "Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel." Dtsch Arztebl 105.40 (2008): 680-5.

[4] [https://influenza.rki.de/Wochenberichte/2022\\_2023/2023-10.pdf](https://influenza.rki.de/Wochenberichte/2022_2023/2023-10.pdf)

[5] Gilligan, Timothy D., et al. "American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors." J Clin Oncol 28.20 (2010): 3388-404.

[6] Nome, Ragnhild V., et al. "Lowered reference limits for hCG improve follow-up of patients with hCG-producing tumors." Clinical biochemistry 52 (2018): 73-79.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr

MVZ Ärztliche Laboratorien München-Land