

# LabTOPs

Wissenswertes aus der  
Laboratoriumsmedizin

16. Ausgabe – Juli 2014

**Altersadjustierte  
D-Dimer-Grenzwerte**  
Dr. med. Hartwig Luz

**Labordiagnostik bei  
HCV-Infektion**  
Dr. rer. nat. Corinne Klett,

## LabTOPs Wissenswertes aus der Laboratoriumsmedizin

### Altersadjustierte D-Dimer-Grenzwerte

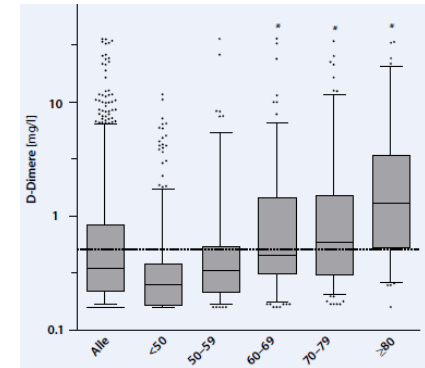
Dr. med. Hartwig Luz

Die Bestimmung der D-Dimere (Abbauprodukt des quervernetzten Fibrins) im Rahmen einer nach Gerinnungsaktivierung eintretenden reaktiven Fibrinolyse dient v.a. dem Ausschluss thromboembolischer Ereignisse. D-Dimer-Werte unterhalb testspezifischer Grenzwerte schließen bei niedriger klinischer Vor-Test-Wahrscheinlichkeit (z.B. Wells-Score) eine akute Thrombose oder Embolie daher nahezu aus.

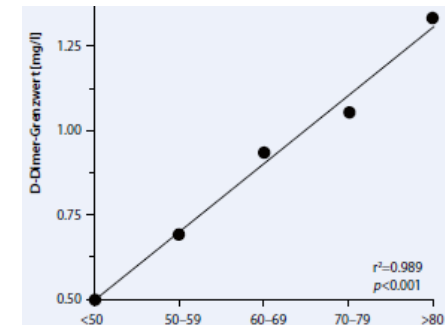
Mit steigendem Alter kommt es jedoch auch physiologisch ohne das Vorliegen akuter thromboembolischer Ereignisse zu einer Zunahme der D-Dimer-Konzentration (z.B. durch höhere Fibrinogenkonzentrationen, reduzierte renale Elimination oder chronische Entzündungszustände). Unter Anwendung altersunabhängiger, einheitlicher Grenzwerte nimmt der Anteil falsch-positiver Testergebnisse daher mit zunehmendem Lebensalter zu, so dass die Spezifität der Testergebnisse von ca. 90% bei Patienten unter 50 Jahren auf nur noch ca. 30% bei Patienten über 80 Jahren abnimmt. Es wird daher schon seit einiger Zeit darüber diskutiert, die Spezifität der D-Dimer-Testung durch Altersadjustierung des Grenzwertes bei älteren Patienten zu verbessern. Dieser Ansatz fand bereits Erwähnung in der S2-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“ der deutschen Gesellschaft für Angiologie (2010). Demgegenüber steht jedoch die Befürchtung einer unakzeptablen Zunahme falsch-negativer Ergebnisse. Daher wurden in jüngster Zeit mehrere retrospektive Studien durchgeführt, die jeweils auf Daten ambulanter Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines akuten thromboembolischen Geschehens beruhen.

Bereits 2010 postulierten Douma et al (1) einen altersadjustierten D-Dimer-Grenzwert für Patienten über 50 Jahren nach der Formel:  $\text{Alter} \times 10 \text{ ng/ml}$ . Dadurch steigerte sich die Spezifität bei Patienten über 80 Jahren von 30% auf 44 % ohne Sensitivitätsverlust. In dieser Studie wurde jedoch mit dem VIDAS®-D-Dimer-Exclusion-Assay (BioMérieux) ein zu unserem Assay differenter Test verwendet. Da sich die verschiedenen Assays zur Bestimmung der D-Dimere aber v.a. bei Werten über dem Grenzwert deutlich unterscheiden, sollte eine Implementierung altersadjustierter D-Dimer-Grenzwerte nicht ohne Berücksichtigung des jeweils eingesetzten Assays erfolgen.

Aktuell liegt nun eine retrospektive Studie von Verma et al (2) aus dem Jahr 2013 (Med. Klinik Universität Münster) vor, bei welcher der auch in unserem Labor verwendete Innovance®-D-Dimer-Assay (Siemens) zum Einsatz kam. Anhand der Daten von 1033 Notaufnahmepatienten konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des D-Dimer-Wertes und des Lebensalters gezeigt werden.



Mithilfe von ROC-Kurven wurden für jede Dekade über 50 Lebensjahren D-Dimer-Grenzwerte ermittelt, mit denen unter Erhalt der maximalen Sensitivität eine höchstmögliche Steigerung der Spezifität erzielt werden konnte. Die Steigung der aus diesen Grenzwerten und den Altersdekaden resultierenden Regressionsgeraden entspricht dem altersabhängigen Anstieg des D-Dimer-Grenzwertes.



Dieser liegt für den Innovance®-D-Dimer-Test für Pat. > 50 Jahren bei 16 ng/ml/Lebensjahr, so dass sich folgende Formel zur Berechnung des altersabhängigen Grenzwertes ergibt:

$$\text{D-Dimer-Grenzwert} = \text{Lebensalter (in Jahren)} \times 16 \text{ ng/ml}$$

Unter Anwendung dieser altersadjustierten Grenzwerte betrug die Fehlerquote (Anteil verpasster thromboembolischer Ereignisse) über alle Altersgruppen 0,8 %. Im Vergleich zum nicht-adjustierten Grenzwert von 500 ng/ml erhöhte sich die Spezifität von 29% auf bis zu 63%, die Sensitivität sank von 99% auf 93 %. Spezifität und Sensitivität stiegen mit zunehmendem Lebensalter, so dass bei den über 80-jährigen die Sensitivität wieder 100% betrug.

### Fazit:

- Die Altersadjustierung der D-Dimer-Grenzwerte reduziert den Anteil falsch positiver Ergebnisse deutlich.
- Die Rate falsch negativer Ergebnisse ist mit 0,8% niedrig und beeinflusst den negativen prädiktiven Wert und damit den Ausschluss thromboembolischer Erkrankungen wenig.
- Die höhere Spezifität schont Ressourcen und vermeidet Komplikationen durch weniger Bestätigungsdagnostik.
- Die Ergebnisse werden durch eine prospektive Observationsstudie verifiziert, die aktuell eine Zunahme an Spezifität um 30% ohne Sensitivitätsverlust zeigt.

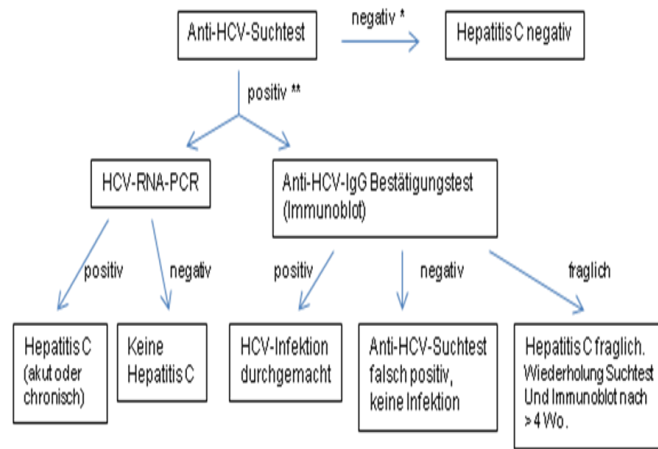
1. Douma RA et al (2010) Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BJM* 340:c1475
2. Verma, N et al. Altersadjustierte D-Dimer-Grenzwerte in der Diagnostik thromboembolischer Ereignisse. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013  
DOI 10.1007/s00063-013-0265-8.

### Labordiagnostik bei HCV-Infektion

Dr. rer. nat. Corinne Klett

In Europa leben etwa 2 – 5 Mio. HCV-positive Personen. Die Übertragung erfolgt parenteral durch Kontakt mit infiziertem Blut. Besonders gefährdet sind Drogenabhängige bei gemeinsamem Gebrauch von Kanülen und Spritzen. Bei einem Großteil der Infizierten verläuft eine Hepatitis C-Infektion asymptomatisch oder mit unspezifischen grippeähnlichen Symptomen. Ca. 50 – 85% der Infizierten entwickeln eine chronische Hepatitis C, die häufig mild und uncharakteristisch verläuft und u. a. mit Müdigkeit, Oberbauchbeschwerden und Leistungsinsuffizienz verbunden ist. Daher wird eine HCV-Infektion häufig nicht sofort bzw. zufällig bei einer Routineblutuntersuchung oder im Rahmen der Diagnostik oder Behandlung einer anderen Erkrankung erkannt.

Für die Diagnostik einer HCV-Infektion wird folgendes Vorgehen empfohlen:



\*anti-HCV-Suchtest negativ: ein negatives Ergebnis schließt eine HCV-Infektion nicht aus, da HCV-Antikörper i. d. Regel erst 6 – 8 Wochen nach dem Zeitpunkt der Virusinfektion messbar werden. Selten kann es auch bis = / > 1 Jahr bis zur Serokonversion dauern. Eine frühere Diagnose ist mittels HCV-RNA-PCR möglich.

\*\* anti-HCV-Suchtest positiv: Gelegentlich zeigt sich ein „falsch positives“ Ergebnis. Meistens korrelieren die falsch positiven Ergebnisse mit einem niedrigen (grenzwertigen oder schwach positiven) Messwert knapp oberhalb des cut-off-Wertes im Suchtest. Hierbei kann es sich um unspezifische Kreuzreaktionen handeln. Je nach Testhersteller gibt es dabei Unterschiede. Ein im anti-HCV-Suchtest isoliert positives Ergebnis bei negativem anti-HCV-Bestätigungstest sollte mit der HCV-RNA-PCR verifiziert werden.

Durch die Durchführung der quantitativen HCV-RNA-PCR im Plasma wird die exakte Viruslast und somit die potentielle Infektiosität bestimmt.

Neben der HCV-RNA-Konzentration sollte im Rahmen der Primärdiagnostik zusätzlich der HCV-Genotyp bestimmt werden, um die antivirale Therapie planen und überwachen zu können. Bei ausgeheilten Infektionen ist die HCV-PCR negativ.

Ergänzend zur HCV-Diagnostik unterstützen die Transaminasen bei der Diagnose-Findung:

Anti-HCV-Suchtest	HCV-RNA-PCR	Anti-HCV-Betätigungstest	Transaminasen	Status HCV-Infektion
negativ	positiv	negativ	erhöht	frisch/akut
positiv	positiv	positiv	erhöht/normal	akut/chronisch
positiv	negativ	positiv	normal	ausgeheilt
positiv	negativ	negativ	normal	keine Infektion

Eine HCV-Diagnostik sollte insbesondere erfolgen bei:

- Patienten mit erhöhten Transaminasen unklarer Ursache
- i.v. Drogenkonsumierenden
- Dialyse-Patienten
- HIV- und HBV-Infizierten
- Medizinisches Personal
- Angehörige/Sexualpartner von HCV-Infizierten
- Kindern von HCV-positiven Müttern
- Patienten mit Migrationshintergrund aus Gebieten mit erhöhter HCV-Infektionsrate
- Blut-, Organ- und Gewebespendern

Literatur:

- [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-012l\\_S3\\_Hepatitis-C-Virus\\_HCV-Infektion.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion.pdf)
- [http://www.zlmsg.ch/flyer/fly\\_018\\_01.pdf](http://www.zlmsg.ch/flyer/fly_018_01.pdf)
- [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Rageber\\_HepatitisC.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Rageber_HepatitisC.html)

Die Zusammenstellung aller Inhalte wurde mit Sorgfalt vorgenommen. Eine Haftung, auch für eventuelle Fehler kann nicht übernommen werden.

### Kontakt:

Redaktion: Dr. med. Maria Shipkova

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin mit Laborpraxis,  
 Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland  
 Zentrum für Diagnostik  
 Klinikum Stuttgart  
 Kriegsbergstraße 60  
 70174 Stuttgart  
 Tel. 0711 278-34801  
 E-Mail: [e.wieland@klinikum-stuttgart.de](mailto:e.wieland@klinikum-stuttgart.de)

[www.klinikum-stuttgart.de](http://www.klinikum-stuttgart.de)  
[www.labor-wieland.de](http://www.labor-wieland.de)