

## Buchbesprechung: Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2. Auflage

Laboruntersuchungen gehören heute zum unverzichtbaren Bestandteil der medizinischen Diagnostik und Therapieführung.

So stützen sich etwa zwei Drittel aller in Deutschland gestellten klinischen Diagnosen auf die Ergebnisse von Laboruntersuchungen. Andererseits stellt die Auswahl der medizinisch notwendigen Analysen aus der Palette der heute verfügbaren und stetig wachsenden Anzahl von Laboruntersuchungen einen zunehmend schwieriger werdenden Entscheidungsprozess dar. Entsprechend groß ist der Bedarf nach übersichtlichen Informationen zu Laboranalysen. Die geschilderte Entwicklung hat die Autoren veranlasst, das breit gefächerte Fach der Klinischen Chemie mit allen wichtigen Kern- und Randgebieten lexikalisch darzustellen, um nicht nur den Spezialisten der Labordiagnostik, sondern auch und vor allem den praktisch tätigen Ärzten aller Fachdisziplinen, den Verwaltungsfachleuten im Gesundheitssystem, den (labor-) medizinischen Assistenzberufen und nicht zuletzt auch den Studierenden der Medizin eine schnelle, fachlich fundierte und prägnante Informationsquelle anzubieten. Dabei legten die Herausgeber besonderen Wert auf eine systematische Struktur der über 8.000 Einträge und, soweit möglich, auf einprägsame Tabellen und überwiegend farbige Abbildungen und Schemata. Neben Kenngrößen der Klinischen Chemie im engeren Sinne sind auch Kenngrößen der Hämatologie, Hämostaseologie, Immunologie und Endokrinologie beschrieben. Das Lexikon galt nach dem Erscheinen der 1. Auflage schnell als das Standardwerk der Labormedizin. Der Fortschritt des Fachgebiets machte eine Aktualisierung und eine Vielzahl von neuen Ein-



Axel M. Gressner,  
Torsten Arndt (Hrsg.):  
Lexikon der Medizinischen  
Laboratoriumsdiagnostik,  
Band 1: Klinische Chemie,  
Springer, Heidelberg,  
1411 Seiten, CD-ROM, gebunden,  
199,95 Euro

trägen erforderlich, dies ist in der 2. Auflage in hervorragender, praxisnaher Weise von den beiden Herausgebern und 50 Autoren realisiert worden. Gegenüber der Erstauflage erweiterte sich die Zahl der Einträge auf 8.200. Sie ist damit eine umfassende, großzügig bebilderte und durch eine stringente, einheitliche Gliederung schnell zugängliche Informationsquelle zu nahezu allen Fragen der Laboratoriumsdiagnostik. Die Einträge beziehen sich nicht nur auf aktuelle und teilweise historische krankheitsbezogene Parameter (Kenngrößen) von Stoffwechselstörungen und Organerkrankungen, sondern auch auf Präanalytik, Analytik, Befundinterpretation, Labororganisation, EDV, laborrelevante Statistik, Qualitätsmanagement, gesetzliche Vorschriften und Berufsorganisationen, deren Zusammenwirken integraler Bestandteil einer effizienten medizinischen Laboratoriumsdiagnostik ist. Neben hoher Informationsdichte wurde besonderer Wert auf Verständlichkeit für den Nicht-Spezialisten gelegt.

Eine jüngst im Deutschen Ärzteblatt erschienene, sehr positive Buchbesprechung kommt zu dem Fazit, dass es dem Nachschlagewerk gelingt, nicht nur die Komplexität, sondern auch die Faszination der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik einem breiten Publikum näher zu bringen.

Peter J. Kuhl

### Impressum

Newsletter der Sonic Healthcare Germany

### Herausgeber

Sonic Healthcare Germany GmbH & Co. KG  
Geschäftsführer: Evangelos Kotsopoulos (V.i.S.d.P.)  
Mecklenburgische Straße 28, 14197 Berlin  
[www.sonichealthcare.de](http://www.sonichealthcare.de)



SONIC  
HEALTHCARE  
GERMANY

### Ein Service Ihres Laborpartners Labor Oldenburg

MVZ Medizinisches Labor Oldenburg Dr. Müller GmbH  
Koppelstraße 7  
26135 Oldenburg  
Telefon: 0441 24 88 311  
[www.medlab-oldenburg.de](http://www.medlab-oldenburg.de)





# NEWSLETTER

S. 2 Zeckenübertragene  
Erkrankungen

S. 5 Vaskulitis-  
Update

S. 7 APC-Resistenz

## PCO & TPO: Besteht ein Zusammenhang zwischen Hyperandrogenämie und Schilddrüsenautoimmunität?

Ein PCO-Syndrom (PCOS) gilt klinisch als gesichert, wenn zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind: 1. Oligo- oder Anovulation, 2. Androgenisierung bzw. Hyperandrogenämie, 3. vaginal-sonographisch polycystische Ovarien mit mehr als 12 Follikeln < 10 mm. Andere Ursachen für eine Hyperandrogenämie wie ein AGS, ein Cushing-Syndrom oder Androgen-produzierende Ovarial- und Nebennierentumore müssen ausgeschlossen sein. Hinreichend bekannt ist die Assoziation des PCOS mit dem metabolischen Syndrom. Den Link zwischen den beiden Erkrankungen bildet die erhöhte Insulinresistenz, die Behandlung mit Metformin ist deshalb eine der Säulen der Therapie. Labordiagnostisch finden sich beim PCOS deutlich erhöhte AMH-Konzentrationen im Serum und eine Hyperandrogenämie (Testosteron gesamt und Androstendion erhöht, SHBG erniedrigt). Für die Diagnostik der Insulinresistenz ist der HOMA-Index (Berechnung aus nüchtern Insulin und nüchtern Blutzucker) wegweisend. Weiterhin kann die Bestimmung des LH/FSH-Quotienten, von  $17\alpha$ -OH-Progesteron, DHEAS und Cortisol nützlich sein.

Weniger bekannt ist die Assoziation des PCOS mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen: 2004 wurde erstmals eine erhöhte Prävalenz einer Hashimoto-Thyreoiditis bei PCOS in einer deutschen Untersuchung beschrieben und später in weiteren Studien bestätigt (Literatur beim Verfasser). Der Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern weist zudem eine starke Assoziation mit Fehl- und Frühgeburten auf. Eine latente Hypothyreose verstärkt zusätzlich das durch ein metabolisches Syndrom bedingte kardiovaskuläre Risiko. Auch wenn der Zusammenhang zwischen PCOS und Schilddrüsenfunktion pathophysiologisch nicht ohne Weiteres erklärbar ist, sollten Patientinnen mit PCOS daher nicht nur regelmäßig auf Zeichen des metabolischen Syndroms untersucht werden, sondern auch hinsichtlich der Schilddrüsenfunktion (TSH) und des möglichen Vorliegens von TPO-Antikörpern.

Dr. med. Hans Peter Kohnen

### Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,  
liebes Praxis-Team,



Dr. med. Steffen Friedewald

seit einigen Jahren gibt es den gemeinsamen Newsletter aller im Verbund der Sonic Healthcare Deutschland kooperierenden Labore, in welchem wir für Sie Aktuelles und Wissenswertes für die Patientenversorgung aus dem

Blickwinkel der Labordiagnostik zusammentragen. In der aktuellen Ausgabe finden Sie Berichte über durch Zecken übertragene Erkrankungen, Aktuelles zur Therapie der Gonorrhoe, MRGN: „Neue Erreger – Bedrohung oder Hysterie?“ und zur Thrombophiliediagnostik, speziell zur APC-Resistenz bzw. Faktor-V-Leiden-Mutation.

Wir wünschen Ihnen viel Freude bei der Lektüre und hoffen, auch mit dieser Ausgabe Ihr Interesse an dem einen oder anderen Thema geweckt zu haben. Bitte sprechen Sie uns gerne an, wenn Sie Fragen oder Anregungen für zukünftige Themen haben.

Mit herzlichen kollegialen Grüßen  
Ihr

Dr. med. Steffen Friedewald  
Geschäftsführer  
MVZ Medizinisches Labor Oldenburg  
Dr. Müller GmbH



SONIC  
HEALTHCARE  
GERMANY



## Zeckenübertragene Erkrankungen – womit muss man rechnen?

Schildzecken sind nach Stechmücken die weltweit wichtigsten Vektoren. Alle Entwicklungsstadien – Larve, Nymphe, adulte Zecke – können Krankheitserreger auf Wirbeltiere übertragen, ihre Durchseuchung nimmt mit dem Entwicklungsstadium zu.



Definierte FSME-Risikogebiete  
Quelle: RKI, Stand 2013

Als zeckenübertragene Erreger sind in Deutschland in erster Linie B. burgdorferi und das FSME-Virus relevant, an Borreliose erkranken hier bis zu 90.000 Personen/Jahr. Die deutlich seltenere FSME (3.440 gemeldete Fälle 2002–2013; Stand 05.03.2014) tritt vor allem in Süddeutschland auf. Während die Diagnose der FSME in der Regel wenig problembehaftet und bei entsprechenden Symptomen mit serologischen Tests – ggf. nach Verlaufskontrolle – zuverlässig möglich ist, ist bei Borreliose sowohl für Therapieentscheidungen als auch für die Interpretation von Labortests der klinische Kontext maßgeblich.

In Deutschland lassen sich in Zeckenpopulationen zwar auch andere Erreger wie Babesien (1–2%), Ehrlichia/Anaplasma (ca. 1–4%) oder Rickettsien (4–12%) nachweisen, womit auch die Voraussetzungen für humane Infektionen gegeben wären. Unter den bisher publizierten klinischen Daten finden sich aber keine belastbaren Hinweise auf entsprechende autochthon erworbene Erkrankungen. Die klinisch-epidemiologische Relevanz der durch solche Erreger verursachten Erkrankungen ist daher umstritten. Da Rickettsiosen und Ehrlichiosen auf Doxycyclin ansprechen, erscheint denkbar, dass sporadische Infektionen als Borreliose gedeutet und zufällig richtig behandelt wurden. Dr. med. Hans Ehrfeld

## Molekularer Nachweis respiratorischer Erreger mittels Multiplex-PCR

Respiratorische Infektionen werden in vielen Fällen durch Erreger hervorgerufen, die durch kulturelle Standardverfahren nicht erfasst werden. Hierzu gehören insbesondere Viren, aber auch „atypische“ Bakterien wie Mycoplasma pneumoniae und Chlamydia pneumoniae. Erreger wie Bordetella pertussis besitzen eine geringe Umweltstabilität, so dass der kulturelle Nachweis eine vergleichsweise geringe Sensitivität aufweist. Serologische Untersuchungen sind für die Diagnostik akuter Infektionen meist ungeeignet, da aufgrund oft kurzer Inkubationszeiten zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation in der Regel noch keine Antikörper nachweisbar sind. In diesen Fällen stellt die PCR (Polymerase-Kettenreaktion) die labordiagnostische Methode der Wahl dar.

Als Alternative zu den etablierten PCR-Einzelnachweisen steht seit einiger Zeit eine sogenannte Multiplex-PCR zur Verfügung, mit der die wichtigsten respiratorischen Erreger simultan nachgewiesen werden können, wobei der Schwerpunkt auf respiratorischen Viren sowie aufwändig bzw. unzuverlässig anzüchtbaren Bakterien liegt. Für den Nachweis schnell wachsender Bakterien wie Streptokokken, Moraxella catarrhalis oder Haemophilus influenzae sollte weiterhin ein kultureller Nachweis aufgrund der Möglichkeit der Erstellung eines Antibiogramms bevorzugt werden. Darüber hinaus kann mit Hilfe einer PCR aufgrund fehlender Grenzwerte nicht zwischen Kolonisation und Infektion unterschieden werden.

### Folgende Erreger werden standardmäßig durch die Multiplex-PCR erfasst:

Viren	Bakterien
■ Adenovirus	■ Bordetella pertussis
■ Bocavirus	■ Chlamydia pneumoniae
■ Coronavirus	■ Haemophilus influenzae
■ Enterovirus	■ Mycoplasma pneumoniae
■ Influenzavirus	■ Staphylococcus aureus
■ Metapneumovirus	■ Streptococcus pneumoniae
■ Parainfluenzavirus	
■ Parechovirus	
■ Rhinovirus	
■ RSV	

Das Nachweisspektrum kann individuell durch weitere Erregernachweise wie zum Beispiel Legionella, Pneumocystis jirovecii oder CMV erweitert werden.

Als Materialien eignen sich Abstriche (Nase/Rachen) ohne Transportmedium, Rachenspülflüssigkeit, Sputum, Bronchial-/Trachealsekret oder BAL. Dr. rer. nat. Christian Noah

## Aspergillus fumigatus & Co.: Mehr als unliebsamer Grünspan?

Die Spezies *Aspergillus fumigatus* ist auch als „Kolbenschimmel“ bzw. „Gießkannenschimmel“ bekannt. *A. fumigatus* gehört, wie die meisten *Aspergillus*-Spezies, zu den thermophilen Fadenpilzen/Hyphomyzeten. Seine Conidien (= „Sporen“) sind mit einer Größe von  $< 6 \mu\text{m}$  alveolargängig. Als Hauptpathogenitätsfaktor haben der Autor und seine Arbeitsgruppe 1997 ein spezifisches Melanin identifiziert. Viele Gewürze aus wärmeren Regionen, besonders Pfeffer, aber auch Getreide, sind oft mit *A. fumigatus* kontaminiert. Außerdem finden wir ihn bei Verrottungsprozessen wie in Kompostern und im Hausmüll. *A. fumigatus* ist die bedeutsamste *Aspergillus*-Spezies in der Humanmedizin und kann sehr unterschiedliche Erkrankungen beim Menschen hervorrufen.

### Allergische Rhinitis, Asthma, Konjunktivitis

Das Inhalieren von *A. fumigatus* Conidien kann typische allergische Reaktionen vom „Soforttyp“ (Typ I-Allergie) hervorrufen. Diagnostisch wegweisend ist hier der Nachweis von IgE gegen *A. fumigatus* im RAST.

### Exogen Allergische Alveolitis (EAA)

Die EAA ist eine allergische Reaktion vom Typ III (Immunkomplextyp). Es handelt sich um eine karnifizierende Pneumonie, die oft innerhalb von Monaten bis ca. zu einem Jahr letal verläuft. Meist sind präzipitierende Antikörper (IgG) gegen *A. fumigatus* in hoher Konzentration nachweisbar.

### Fokale Infekte und Besiedlungen

Die Sinus paranasales sind gelegentlich mit *A. fumigatus* kolonisiert, was z. T. massive Raumforderungen bedingt. Es wird postuliert, dass systemische Aspergillosen bei immunokompromittierten Patienten von hier aus ihren Ausgang nehmen. Bei der Mukoviszidose findet sich oft eine polyklonale Besiedlung der Lunge mit *A. fumigatus*. Beim häufigen Tragen von „Hörstöpseln“ werden gelegentlich oberflächliche grünlich schwärzliche Beläge im Gehörgang beobachtet, die am häufigsten durch *A. niger* hervorgerufen werden.



Aspergillus fumigatus

### Aspergillom

Das Aspergillom ist ein kompakter Pilzball aus *Aspergillus*-Myzel. Am häufigsten wird er in präformierten Höhlen der Lunge, wie tuberkulösen Kavernen, und in ausgedehnten Emphysemhöhlen gefunden. Tendenzen zur Invasivität wurden nicht beschrieben. Bei diesem chronischen Geschehen lässt sich nur selten *A. fumigatus* kulturell in respiratorischen Sekreten nachweisen, auch bilden nicht alle Patienten Antikörper gegen *A. fumigatus*.

### Invasive Aspergillose

Invasive Aspergillosen sind lebensbedrohliche Infektionen des immunokompromittierten Patienten. Typische klinische Manifestationen sind die *Aspergillus*-Pneumonie, generalisierte Aspergillose und fokale Infektionen wie z. B. der Hirnabszess. Oft werden keine spezifischen Antikörper gebildet, und auch die kulturelle Diagnostik gestaltet sich häufig schwierig, so dass die Diagnose einer systemischen Hyphomykose/Zygomycose oft erst durch den Pathologen gestellt wird.

### Toxikosen

*A. fumigatus* bildet potente Mykotoxine wie z. B. das Fumigallin, Fumitoxin A und Gliotoxin. Über ihre Bedeutung für die Induktion von Neoplasien, besonders der Leber, und beim Gliotoxin auch in Hinblick auf Lungenschäden, liegen derzeit keine ausreichenden Evidenzen für den Menschen vor.

Eine adäquate Differentialdiagnostik, Laboratoriumsdiagnostik und Therapie dieser unterschiedlichen Krankheitsbilder stellt eine Herausforderung dar. Die Laboratoriumsdiagnostik ist von ihrem Leistungsspektrum sehr differenziert und für die jeweilige Fragestellung gezielt einzusetzen. Bei einem positiven kulturellen Nachweis von *A. fumigatus* in respiratorischen Sekreten kann es sich andererseits lediglich um eine harmlose Kontamination des respiratorischen Sekretes handeln.

Prof. Dr. med. Axel Schmidt

## Aktuelles zur Therapie der Gonorrhoe (GO)

Die zunehmende Resistenz von *N. gonorrhoeae* – auch gegenüber den bisher generell wirksamen Cephalosporinen der 3. Generation – wird von der WHO als alarmierend eingestuft. Neben der schon seit längerem beobachteten Chinolonresistenz kommen nun auch in Europa bereits Stämme mit verminderter Empfindlichkeit gegen Cefixim und das als „First Line-Therapie“ empfohlene Ceftriaxon vor. Da die GO seit 2001 nicht mehr meldepflichtig ist, existiert für Deutschland keine sichere Datenlage. Zudem erfolgt die Labordiagnose zunehmend mittels PCR, die keine Information zur Resistenz der Stämme liefert.

### Kalkulierte Therapie der unkomplizierten GO der Harnröhre, Zervix und des Rektums\*

Ceftriaxon 1 g i.m. \*\* (oder i.v.) als Einmaldosis  
plus  
Azithromycin 1,5 g p.o. als Einmaldosis

#### oder:

Wenn eine i.m.-Verabreichung kontraindiziert und eine i.v.-Verabreichung nicht möglich ist:

Cefixim 800 mg oral als Einmaldosis  
plus  
Azithromycin 1,5 g p.o. als Einmaldosis

\*\*zur i.m.-Verabreichung von Ceftriaxon siehe Herstellerangaben bzw. Leitlinie

\*Ausführliche Therapieempfehlung s. AWMF-Leitlinie von 8/2013 „Gonorrhoe von Erwachsenen und Adoleszenten“ und Leitfadens STI-Therapie der Deutschen STI-Gesellschaft von 5/2013

Anhand einer europäischen Surveillancestudie, Daten des Robert Koch-Institutes und des Deutschen Konsiliarlabors für GO kann aber von einer Resistenzrate von über 60 % gegenüber Ciprofloxacin ausgegangen werden. Auch ansteigende Hemmkonzentrationen gegen Cefixim und Ceftriaxon kommen vor, resistente Stämme wurden in Deutschland bisher noch nicht nachgewiesen. Um der Entwicklung nicht mehr therapierbarer Gonokokkenstämme entgegenzuwirken, wird eine kalkulierte hochdosierte kombinierte Antibiotikatherapie (s. Tabelle) oder eine gezielte Therapie nach Antibiotogramm empfohlen. Die Labordiagnose der GO erfolgt mittels PCR (sensitivstes Verfahren durch Nachweis der GO-DNA, jedoch ohne Antibiotogramm). Geeignet sind Urethral- und Endozervikalabstriche (trockene Tupfer) sowie bei Männern Anfangsstrahlurin. Urinproben von Frauen sind nicht optimal, da weniger sensitiv verglichen mit Abstrichproben.

Um gezielt therapieren zu können und einen Überblick über die aktuelle Resistenzlage zu erhalten, sollte möglichst auch eine GO-Kultur angelegt werden. Hierzu sind Abstriche im Transportmedium taggleich ins Labor

zu senden. Bei bestätigter Gonorrhoe sollte eine umfassende weitere Diagnostik bzgl. sexuell übertragbarer Erkrankungen angestrebt werden. Koinfektionen mit Chlamydien sind sehr häufig! Es sollte aber auch auf Syphilis, HIV, HBV und HCV untersucht werden.

Dr. med. Antje Beate Molz

## Blutentnahme im Kindesalter oder Lukas' erster Bluttest

Eine der wichtigsten Voraussetzungen beim Umgang mit Kindern ist Aufrichtigkeit. Dies gilt insbesondere vor und während der Durchführung von möglicherweise unangenehmen Eingriffen, wie beispielsweise bei einer Blutentnahme. Man sollte einem Kind nicht versprechen, „ein Nadelstich tut überhaupt nicht weh“. Vielmehr gilt es zu betonen, dass der Pieks auszuhalten ist und die ganze Prozedur so kurz wie möglich dauern wird. Man sollte versuchen, die Mitarbeit oder zumindest die Akzeptanz des Kindes zu erreichen. Die Motivation wird umso höher sein, je mehr das Kind über die durchzuführenden Maßnahmen (z. B. Entnahme eines Rachenabstrichs oder einer venösen Blutprobe) vorher informiert ist.



Diese Erkenntnis hat uns bewogen, das kleine Kinderbuch „Lukas' erster Bluttest“ aufzulegen (es kann jederzeit und kostenlos über Ihren Sonic-Laborpartner angefordert werden). In unserem Buch ist mit kindgerechten Worten beschrieben, wozu z. B. die einzelnen Schritte bei einer Blutentnahme dienen: Von der Stauung, über die Desinfektion der Haut, bis zur Punktion der Vene und der Entsorgung der benutzten Hilfsmittel. Wir hoffen, dass das Lesen oder Vorlesen der Broschüre dazu beitragen kann, dass die Kinder entspannter die durchzuführenden Maßnahmen auf sich zukommen lassen und nicht von vornherein mit Abwehr und fehlender Kooperation reagieren.

Mitarbeiterinnen aus dem Sonic-Verband haben sowohl den Text des Buches geschrieben als auch die Illustrationen selbst gezeichnet.

Peter J. Kuhl

## Vaskulitis-Update

Die Vaskulitiden sind eine heterogene Gruppe von entzündlichen Gefäßerkrankungen, deren Ätiologie in den meisten Fällen ungeklärt ist. Das Spektrum und Ausmaß der klinischen Symptomatik ist vielgestaltig und entscheidend von der Lokalisation der Gefäßveränderungen bzw. den entsprechenden Veränderungen in den Zielorganen abhängig. Die Nomenklatur und Klassifikation der Vaskulitiden stellt weiterhin eine Herausforderung dar.

Mit der Chapel-Hill-Consensus-Conference 2012 (CHCC2012) haben Jennette et al. die seit 1994 gültige Vaskulitis-Nomenklatur aktualisiert und erweitert.

Einteilung der Vaskulitiden nach der revidierten CHCC2012-Nomenklatur	
Großgefäßvaskulitis	Takayasu-Arteriitis (TA) Riesenzellarteriitis (RZA)
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße	Polyarteriitis nodosa (PAN) Kawasaki-Erkrankung (KD)
Kleingefäßvaskulitis	ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV) Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener) Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EPA, Churg-Strauss) Mikroskopische Polyangiitis (MPA) Immunkomplex-Vaskulitis  IgA-Vaskulitis (IgAV, Henoch-Schönlein) Kryoglobulinämische Vaskulitis (CV) Anti-GBM-Erkrankung Hypokomplementämische Urtikariavaskulitis (HUV, Anti-C1q-Vaskulitis)
Vaskulitis variabler Gefäßgrößen	Behçet-Erkrankung (BD) Cogan-Syndrom (CS)
Vaskulitis einzelner Organe	Primäre Angiitis des ZNS (PACNS) Kutane leukozytoklastische Angiitis (CLA) u. a.
Vaskulitis bei systemischen Erkrankungen	Rheumatoide Vaskulitis Lupus-Vaskulitis u. a.
Vaskulitis mit wahrscheinlicher Ätiologie	Hepatitis B-Virus-assoziierte PAN Hepatitis C-Virus-assoziierte CV u. a.

Literatur: Lamprecht P. Revidierte Chapel-Hill-Nomenklatur der Vaskulitiden. Z Rheumatol 2012 71:743-744

Die bevorzugte Gefäßbeteiligung mit ihrer Einteilung in Vaskulitiden großer, mittelgroßer und kleiner Gefäße wurde präzisiert. Außerdem wurden vier neue Kategorien eingeführt. In den Fällen, in denen alternative Namen konsensfähig waren, wurden Eponyme durch deskriptive Nomina pathologica ersetzt und der Eigenname in Klammern gesetzt.

Dr. med. Antje Hohmann da Silva

## MRGN neue Erreger – Bedrohung oder Hysterie

Bisher war der MRSA der dominierende und bekannteste multiresistente Erreger. Zunehmend drängen jedoch die teilweise vollkommen multiresistenten gramnegativen Erreger in den Vordergrund. Da es sich nicht um ein einzelnes Bakterium sondern um eine ganze Gruppe von Erregern aus dem gramnegativen Bereich handelt, werden sie als Multiresistente Gramnegative Stäbchen (MRGN) bezeichnet. Aufgrund der fehlenden antibiotischen Therapiemöglichkeiten kommt dem Wissen über Prävention und Hygiene eine besondere Bedeutung zu.

Die Universitätsklinik Leipzig veröffentlichte 2012 einen Bericht über das gehäufte Vorkommen von gegen Carbapeneme resistenten Klebsiella pneumoniae Stämmen (KPC). Im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren hatten 63 Patienten eine Infektion mit diesem Erreger, 30 überlebten die Infektion nicht.

Die Multiresistenz von Gramnegative Stäbchen (MRGN) wird definiert auf der Basis der Resistenz eines Erregers gegen drei bzw. vier der Antibiotikagruppen:

- Acylureidopenicilline/Piperacillin
- 3./4. Generations-Cephalosporine/Cefotaxim/Ceftazidim
- Carbapeneme/Imipenem und
- Fluorchinolone/Ciprofloxacin.

Erreger werden als 3-MRGN bezeichnet, wenn sie gegen drei dieser Antibiotikagruppen resistent sind. 3-MRGN sind in der Regel Carbapeneme/Imipenem sensibel und gegen die drei anderen Antibiotika-Gruppen resistent. Erreger werden als 4-MRGN eingruppiert, wenn sie unabhängig von der Erregerart gegen alle vier Antibiotikagruppen resistent sind (s. Newsletter Ausgabe 2/2013).

Im Herbst 2012 kam zu diesem Thema eine eigene RKI-Empfehlung „Hygienemaßnahmen bei Infektion oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ heraus.

Die RKI-Empfehlung macht die Definition der Multiresistenz nicht mehr allein an einem Resistenzmechanismus (Detektion von Extended-Spectrum-Beta-lactamasen oder Carbapenemasen) fest, sondern an der Kombination der Resistenz gegen mehrere Leitantibiotika-Gruppen. So verlieren die bisherige Befunddarstellung und die Hygienemaßnahmen bei ESBL-Erregern an Bedeutung. Das bedeutet, dass nicht jedes Enterobakterium 3-MRGN eine ESBL besitzt, und auch nicht jeder ESBL-Bildner die Kriterien für 3-MRGN erfüllt (sondern erst bei gleichzeitiger Ciprofloxacin-Resistenz).

Die Sonic-Labore haben die Einteilung von multiresistenten Erregern als 3-MRGN bzw. 4-MRGN bereits seit einiger Zeit in die mikrobiologische Befundung integriert.

### Hygienemaßnahmen

Für 3-MRGN beschränken sich die Maßnahmen auf die Basishygiene (Ausnahme: Risikobereiche in Akutkrankenhäusern). Da die Prognose für Patienten mit 4-MRGN (studiengesichert) deutlich schlechter ist als für 3-MRGN, sieht das RKI für Patienten mit 4-MRGN im Vergleich zu 3-MRGN strengere Hygienemaßnahmen in Akutkrankenhäusern vor (Isolation, Kittelpflege, Handschuhe etc.). Grob orientierend kann zusammengefasst werden, dass Patienten mit 4-MRGN analog der Hygienemaßnahmen bei MRSA behandelt werden sollten und Patienten mit 3-MRGN analog der ehemaligen Hygienemaßnahmen bei ESBL-Erregern.

Daher gelten die über die Basishygiene hinausgehenden Hygienemaßnahmen (Isolation, langärmeliger Schutzkittel, Mund-Nasen-Schutz, Screening) bei Patienten mit 4-MRGN prinzipiell für alle Klinikbereiche in Akutkrankenhäusern; für 3-MRGN sind diese über die Basishygiene hinausgehenden Hygienemaßnahmen nur in Risikobereichen einzuhalten (Intensivstation, Neonatologie, Hämato-Onkologie).

Außerhalb der Akutkliniken bedeutet dies für Rehaklinik, Seniorenheimen oder Arztpraxen, bei Patienten mit 3-MRGN Standardhygienemaßnahmen, bei 4-MRGN analoges Vorgehen wie bei MRSA. In diesem Zusammenhang sei noch einmal hervorgehoben, dass die Übertragung der MRGN nur über Kontakte, also Hände, Stethoskope oder z. B. Kleidung geschieht.



Auch bei multiresistenten Erregern ist die Händedesinfektion die wichtigste Maßnahme zur Infektionsprävention.

Zudem sind die MRGN trotz ihrer Multiresistenz gegen Antibiotika wunderbar sensibel gegen jede Art von Desinfektionsmittel (Haut-, Hände-, Flächen- und z. B. Instrumentendesinfektionsmittel) und so sehr gut mit gezielten und überlegten Desinfektionsmaßnahmen zu eliminieren.

Ein Screening wird zurzeit nur auf 4-MRGN in Akut- und Rehakliniken bei Patienten, die Kontakt zu medizinischen Einrichtungen aus ausländischen Endemiegebieten hatten (z. B. Süd- und Südosteuropa, Nordafrika, Afghanistan, Naher Osten) empfohlen. Als Screeningproben werden Rektalabstriche sowie in Abhängigkeit vom Erreger zusätzlich Urin und Wundabstriche und ggf. ein Abstrich der Haut (multilokulär) empfohlen.

Eine Sanierungsmöglichkeit wie bei MRSA existiert zurzeit nicht.

Dr. med. Georg-Christian Zinn

## Harmony™-Pränatal-Test – ein fortschrittlicher Bluttest zur Risikobeurteilung fetaler Trisomien

Mittels Nicht-Invasiver Pränatal-Testung (NIPT) ist es möglich, im mütterlichen Blut ab der 10. Schwangerschaftswoche zellfreie fetale DNA (cffDNA) nachzuweisen und so fetale Chromosomenanomalien wie etwa die Trisomie 21 (Down-Syndrom) zu detektieren. Der größte Vorteil dieser neuen auf der Methode des Next-Generation Sequencing (NGS) basierenden Technik ist zweifelsohne, die Zahl invasiver und mit einem Fehlgeburtsrisiko einhergehender Untersuchungen zu minimieren. Das Bioscientia Zentrum für Humangenetik bietet seit Anfang 2014 den Harmony™-Pränatal-Test (Ariosa) an. Bewusst lange hat Sonic Healthcare Germany zunächst die Ergebnisse weiterer klinischer Studien abgewartet, um sich schließlich für den am besten validierten NIPT-Test zu entscheiden. Beim Harmony™-Pränatal-Test werden gezielt nur Sequenzen der für die Fragestellung relevanten Chromosomen 21, 18 und 13 (sprich deren Trisomien im Allgemeinen klinisch relevant sind) analysiert. Dies erlaubt ein kosteneffizientes Screening mit im Vergleich zu anderen Methoden geringerer Störanfälligkeit bei hoher Detektionsrate.

Für die Pränataldiagnostik ganz entscheidende Parameter sind die Falsch-Positiv- (FPR) und die Falsch-Negativ-Rate (FNR) sowie der Positiv-Prädiktive Wert (PPW), für die der Harmony™-Test im Vergleich zu anderen NIPT-Verfahren jeweils die besten Werte aufweist (FPR < 0,1%). Trotz dieser überzeugenden Aussagekraft ist es im Gespräch mit den Schwangeren essentiell, alle NIPT-Tests unabhängig vom Anbieter weiterhin als Screeninguntersuchung zu begreifen, d. h. ein positives Ergebnis ist durch ein invasives Verfahren wie die Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese mit anschließender Chromosomenanalyse zu bestätigen. Eine enge und gute Zusammenarbeit mit den betreuenden Frauenärzten ist im Rahmen der NIPT ganz wesentlich, da

viele fetale Störungen, die nicht auf Aneuploidien der genannten Chromosomen beruhen, bereits durch eine Ultraschalluntersuchung nachgewiesen werden können.

	Detektionsrate	Falsch-Positiv-Rate
T21	 >99 % (231 von 232)	<0,1 %
T18	 >98 % (103 von 105)	<0,1 %
T13	 >80 % (8 von 10)	<0,1 %

Der Harmony™-Test kombiniert niedrige Falsch-Negativ-Raten mit niedrigen Falsch-Positiv-Raten.

Der Harmony™-Pränatal-Test stellt keine vertragsärztliche Leistung dar, es handelt sich daher um eine Selbstzahlerleistung. Bei den privaten Krankenkassen ist im Allgemeinen davon auszugehen, dass die Kosten für den Harmony™-Pränatal-Test übernommen werden.

Der Harmony™-Test erfüllt sowohl die Qualitätsanforderungen des deutschen Gendiagnostikgesetzes als auch die hohen und gesetzlich verankerten US-amerikanischen Qualitätsstandards für Laboruntersuchungen in vollem Umfang, was durch das CLIA-Zertifikat und die Akkreditierung des College of American Pathologists von Ariosa belegt wird. Prof. Dr. med. Carsten Bergmann

## APC-Resistenz / Faktor V-Leiden-Mutation

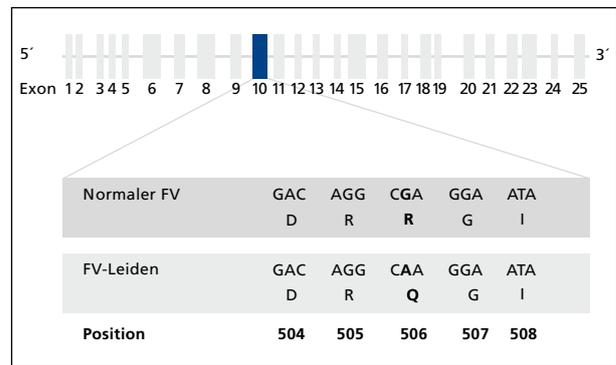
Im Jahre 1993 entdeckten BERTINA et. al., dass die APC-Resistenz überwiegend (in weit über 90 % der Fälle) mit einer Mutation des Gerinnungsfaktors V assoziiert ist. Von den holländischen Entdeckern wurde der Defekt als Faktor V-„Leiden“ in Bezug zu ihrer Heimatstadt bezeichnet.

Dem Phänotyp einer APC-Resistenz liegt eine Punktmutation im Faktor V-Gen zugrunde. Dabei wird Guanin in der Nukleotidposition 1691 durch Adenin ersetzt, was wiederum einen Austausch von Arginin durch Glutamin an Position 506 des durch das Gen kodierten Proteins C bedingt (s. Grafik). Durch diese Veränderung kann das aktivierte Protein C (APC) den Faktor V, einen wichtigen Kofaktor der Gerinnungskaskade, nicht mehr deaktivieren. Der Faktor V ist somit resistent gegenüber APC (APC-Resistenz). Die Folge ist eine ständig erhöhte Gerinnungsaktivität und folglich ein deutlich erhöhtes Risiko für Thromboembolien (5- bis 10-fach bei Heterozygoten und 50- bis 100-fach bei Homozygoten).

Das Vorkommen der Faktor V-Mutation/APC-Resistenz in der gesunden Bevölkerung in Deutschland wird im Mittel wie folgt angegeben:

- heterozygot: 7 %
- homozygot: 0–0,1 %

Im kranken Patientengut mit anamnestisch thrombophilen Ereignissen steht die APC-Resistenz in der Prävalenz an erster Stelle und hat somit eine besondere klinische Bedeutung. In entsprechenden Kollektiven thrombophiler Patienten wurde eine Prävalenz der APC-Resistenz für heterozygote Träger von bis zu 64 % beschrieben. Homozygote Mutanten haben in diesen Kollektiven eine Prävalenz zwischen 1–5 %.



Faktor V-Leiden: Die APC-Resistenz wird verursacht durch eine Mutation im Faktor V-Gen (G1691A), dadurch erfolgt der Austausch von Arginin (R) durch Glutamin (Q) an Position 506. Bertina RM et al. Nature 1994; 369 : 64 - 7

Bei anamnestisch bekannten oder aktuell vorliegenden venösen Thromboembolien dient der gerinnungsphysiologische APC-Resistenz-Test als Screeningtest für das Vorliegen einer thrombophilen Disposition.

Zusätzlich sollten auch die übrigen Thrombophilie-Risikofaktoren untersucht werden, da sie häufig kombiniert auftreten. Falls die APC-Resistenz auffällig ist, sollte zur Bestätigung die molekulargenetische Faktor V-Leiden-Untersuchung veranlasst werden. Im Rahmen spezieller Familienuntersuchungen kann auch die direkte molekulargenetische Testung bei den einzelnen Familienmitgliedern sinnvoll sein, um betroffene Träger der Mutation zu erkennen und gegebenenfalls eine angemessene Prophylaxe bei Risikosituationen (Operationen, Bettlägerigkeit, Reisen etc.) zu veranlassen.

Hingegen gibt die Bestimmung der Faktor V-Aktivität keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Faktor V-Mutation. Diese Bestimmung dient der Feststellung eines Faktor V-Mangels. Dieser ist in den meisten Fällen erworben z. B. bei Leberschädigung, Verbrauchskoagulopathie oder Hyperfibrinolyse. Dr. med. El Moeiz Ahmed Saad