

Warum ‚Back to the Roots‘ auch sehr mühevoll sein kann

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

Voller Zuversicht blicken wir auf den Sommer in Erwartung eines ‚saisonalen Effekts‘ in der COVID-19-Pandemie mit deutlich rückläufigen SARS-CoV-2-Neuinfektionszahlen. Wir sehnen uns nach der damit verbundenen Entlastung. Wir befinden uns auch in dem so schwer einschätzbaren Übergang zwischen Pandemie und Endemie, zwischen Krisenmodus zur Bewältigung sehr dynamischer Infektionswellen und dem wellenförmigen – da auch saisonal beeinflussten – Infektionsgeschehen einer von mehreren Atemwegserkrankungen. So überrascht auch nicht die teils kontroverse und eher verunsichernde Debatte darüber, was aktuell und insbesondere mit Blick auf erwartbar höhere Infektionszahlen im kommenden Herbst und Winter die richtigen Maßnahmen sind.

Wann ist der richtige Zeitpunkt, von eher generellen Empfehlungen und Anordnungen zur Isolation Infizierter und Quarantäne enger Kontaktpersonen überzugehen auf die im Infektionsschutzgesetz angelegten eher individuellen Maßnahmen? Wie können die Diagnostik und Behandlung von Erkrankten und Verdachtsfällen sicher in die tägliche ambulante und

stationäre Versorgung mit möglichst wenigen zusätzlichen Maßnahmen integriert werden? Welche Erfahrungen können wir aus der Pandemie mitnehmen zur Verbesserung der Versorgung? Welche Fehlentwicklungen sollten wir stoppen? Hier hilft der Blick auf die Zeit vor der Pandemie, auf das, was bereits hervorragend funktionierte im Sinne bestmöglicher Versorgung – gewissermaßen ‚Back to the Roots‘. Lassen Sie mich einige wenige Aspekte benennen:

MEDIZIN WIRD VON ÄRZTINNEN UND ÄRZTEN VERANTWORTET – AUCH IN DER PANDEMIE

Eine der Fehlentwicklungen in der SARS-CoV-2-Pandemie ist die Deprofessionalisierung der Diagnostik mit Teststellen ohne jegliche ärztliche Gesamtverantwortung, fachliche Expertise und Kenntnisse in der Durchführung und Interpretation diagnostischer Tests. Das allein ist bedenklich, denn es wurden mehrere Milliarden Euro an nichtärztliche Teststrukturen vergeben, die im Gegensatz zu ärztlichen Versorgungsstrukturen in vielen Fällen nicht auf die Einhaltung

Lesen Sie weiter auf Seite 2 >

IN DIESER AUSGABE

Warum ‚Back to the Roots‘ auch sehr mühevoll sein kann.....	1
Altershypogonadismus – der unterschätzte Testosteronmangel	3
Immunglobulin-G4 (IgG4)-assoziierte Erkrankungen	4
Ein hämatologischer Fall aus dem Labor	6
Biomarker beim Ovarialkarzinom	7
Nachweis sexuell übertragbarer Infektionserreger mittels Multiplex-PCR im Jahr 2021	8
Resistenzdaten aus dem Labor 28: <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10

STETS AKTUELL: Die Laborinformationen und Diagnostischen Pfade von Labor 28

www.labor28.de/fachinformationen



der in der Testverordnung verankerten Qualitätssicherungsmaßnahmen überprüft wurden. Gleichzeitig mehren sich die Berichte Betroffener über nicht erkannte Infektionen, die Anlass zu großer Sorge geben. Dies gilt es zu stoppen, auch mit Blick auf die nicht sinnvoll eingesetzten finanziellen Ressourcen.

Die medizinische Versorgung gehört in ärztliche Hand, auch in einer Pandemiesituation. Die Ärzteschaft, ob ambulant oder stationär, ob in der Arztpraxis, im fachärztlichen Labor oder dem Öffentlichen Gesundheitsdienst, trägt hierbei gemeinsam mit den Mitarbeitenden die Hauptlast. Weder medizinfremde Akteure noch Apotheken können aufgrund der fehlenden Ausbildung und Expertise Teile der Medizin übernehmen. Das gilt für das Impfen gleichermaßen wie für die Diagnostik.

DIAGNOSTIK IST BESTANDTEIL DER VERSORGUNG DURCH ÄRZTINNEN UND ÄRZTE

Nur Ärztinnen und Ärzte haben das spezifische Wissen und die Fähigkeiten,

die für eine Diagnosefindung, womit auch die Labordiagnostik gemeint ist, richtige Indikation zu stellen. Diagnostik ist sinnvoll, wenn aus dem Ergebnis eine konkrete Handlung zum Nutzen des Patienten abgeleitet werden kann. Der Versorgungsaspekt sollte auch in der COVID-19-Pandemie wieder in den Vordergrund gestellt werden. Das spart erhebliche Ressourcen und Aufwände. Kranke und Ratsuchende sind bei Ärztinnen und Ärzten am besten aufgehoben.

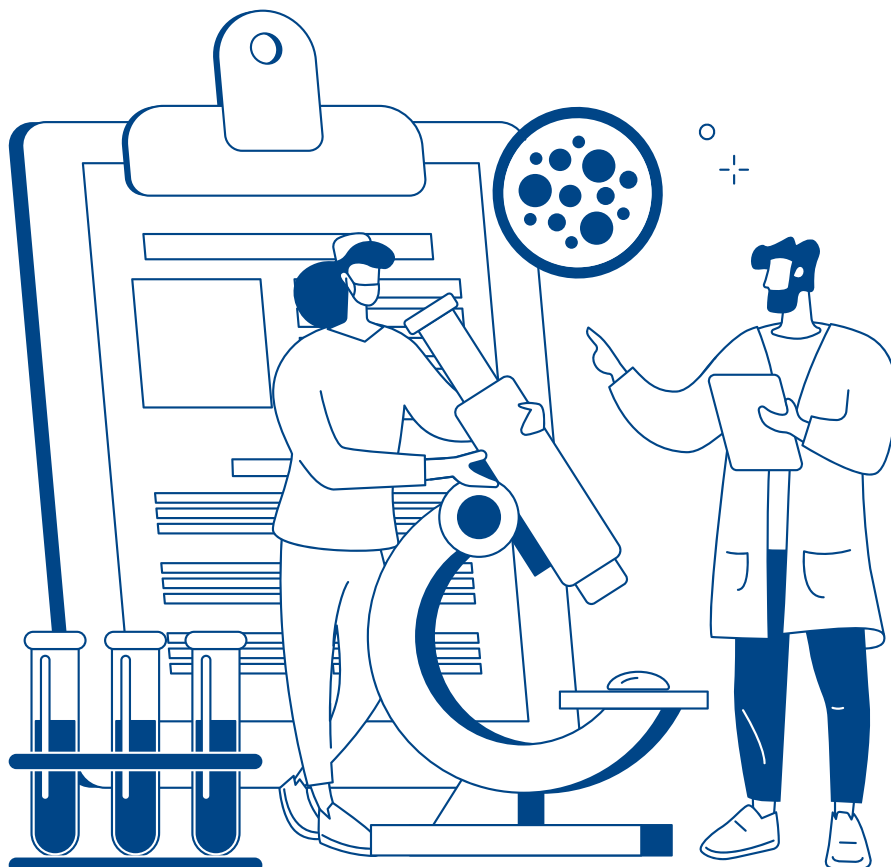
INTERDISZIPLINÄRE MEDIZINISCHE VERSORGUNG SCHONT DIE RESSOURCEN

Das Wissen in der Medizin entwickelt sich sehr dynamisch. Kaum eine Ärztin oder ein Arzt kann alles überblicken. So ist die Patientenversorgung insbesondere durch gute und vertrauensvolle Zusammenarbeit aller Akteure gekennzeichnet. Die Labordiagnostik ist ein wichtiger Teilbereich hiervon. Ein mit Blick auf die bestmögliche Qualität der Medizin ausgerichteteres sinnvolles Miteinander von Sofort-

Diagnostik direkt am Ort der Versorgung und zeitgerechter Diagnostik in fachärztlichen Laboratorien sichert auch den schonenden Umgang mit den ohnehin begrenzten Ressourcen.

Es erscheint dringend geboten, wieder die Balance zu finden zwischen allen Ansprüchen und Erwartungen, der Verhinderung einer Überlastung des Gesundheitswesens durch alle direkten und indirekten Auswirkungen der SARS-CoV-2-Infektion und der Sicherstellung einer bestmöglichen medizinischen Versorgung der Bevölkerung, die sich jederzeit an uns Ärztinnen und Ärzte wenden können sollte. Politik kann hierfür nur die Rahmenbedingungen bereitstellen und sollte auch nicht in größerem Umfang in die Detailfragen ‚hineinregieren‘.

Nehmen wir die COVID-19-Erkrankung im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Infektion weiterhin ernst und geben ihr das Gewicht und die Bedeutung, die ihr aus medizinisch-ärztlicher Sicht zuzumessen sind. ♦



Altershypogonadismus — der unterschätzte Testosteronmangel

Der Altershypogonadismus, der in die Gruppe des funktionellen Hypogonadismus gehört, ist beschrieben als Syndrom, das mit zunehmendem Alter auftritt und durch Symptome eines Androgenmangels sowie durch ein gegenüber den Referenzwerten von jüngeren Männern erniedrigtes Testosteron charakterisiert ist, bei gleichzeitig normalen Werten des luteinisierenden Hormons (LH).

DR. MED. LARS TEMPLIN

Zu einem funktionellen Hypogonadismus trägt nicht allein das Alter bei. Weitere häufige Ursachen sind unter anderem Adipositas und metabolisches Syndrom, chronische Entzündungen, Depression, Niereninsuffizienz, Opiattherapie oder exzessiver Sport. Hier ist die Testosteronerniedrigung die Folge der entsprechenden Erkrankung oder des entsprechenden Einflussfaktors, sodass zunächst überlegt werden soll, ob der endogene Testosteronwert nicht durch die Behandlung der entsprechenden Erkrankung oder die Veränderung des Einflussfaktors normalisiert werden kann.

Die Symptome eines Hypogonadismus sind sehr verschieden und auch zum Teil unspezifisch. Sie reichen von sexuellen Symptomen (z. B. erektile Dysfunktion, Abnahme der Libido oder des Bartwachstums) über psychische Symptome (z. B. Reizbarkeit, Nervosität, Ängstlichkeit, depressive Verstimmung) bis hin zu körperlichen Symptomen (z. B. übermäßiges Schwitzen, Schlaflosigkeit, Abnahme der Muskelkraft, Hitzewallungen).

Für die initiale Labordiagnostik ist die Bestimmung des Gesamttestosteronwerts am Morgen ausreichend. Liegt dieser bei über 12 nmol/l (3,5 ng/ml), ist meist keine weitere Diagnostik erforderlich – es sei denn, es besteht der Verdacht auf eine komplexere endokrinologische Erkrankung (z. B. primärer Hypogonadismus bei Klinefelter-Syndrom). Ein Wert unter 12 nmol/l wird zunächst kontrolliert, zusätzlich werden das LH (luteinisierendes Hormon), Prolaktin und SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) bestimmt. Diese Parameter werden zur weiteren Differenzierung zwischen einem klassischen und einem funktionellen Hypogonadismus benötigt.



Im Testosteron-Graubereich von 8–12 nmol/l (2,3–3,5 ng/ml) soll das freie Testosteron mit berücksichtigt werden. Hierbei ist das berechnete freie Testosteron den Assays zur Bestimmung des freien Testosterons überlegen. Bei einem erniedrigten berechneten freien Testosteronwert und normalem LH und Prolaktin kann von einem funktionellen Hypogonadismus ausgegangen werden. Liegt das Ergebnis über diesem Schwellenwert, sollte ein Hypogonadismus ausgeschlossen werden. Bei einem morgendlichen Gesamttestosteron von < 8 nmol/l zu zwei verschiedenen Zeitpunkten gilt die Diagnose als gesichert.

Wenn die laborchemische Diagnose eines funktionellen Hypogonadismus mit entsprechenden signifikanten Symptomen korreliert, besteht die Indikation zur Testosteron-Substitution. Diese sollte nur bei fehlenden Kontraindikationen durchgeführt werden und erfolgt z. B. mit Gelen oder intramuskulärem Testosteron. Abschließend ist es wichtig hervorzuheben, dass der physiologische Abfall des Testosteronspiegels im Alter minimiert werden kann, wenn die zuvor genannten Erkrankungen und Faktoren therapeutisch angegangen werden. 📌

Literatur:

1. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, Vanderschueren D, Wu FC. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology* 2020; 8:970–987

Immunglobulin-G4 (IgG4)-assoziierte Erkrankungen

Unter IgG4-assoziierten Erkrankungen versteht man immunvermittelte, fibrosierende Systemerkrankungen, die klinisch meist langsam progredient und nicht hochentzündlich sind. Histologisch zeichnen sie sich durch plasmazellreiche Infiltrate mit vermehrten IgG4-positiven Plasmazellen und fibrotischen Veränderungen aus. Meist finden sich erhöhte IgG4-Konzentrationen im Serum.

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

Ihre genaue Prävalenz ist noch unbekannt, Männer sind jedoch häufiger betroffen als Frauen. Der Altersgipfel liegt im mittleren bis höheren Lebensalter. Pathophysiologisch ist am ehesten von einer autoimmunen Genese auszugehen. Dabei ist IgG4 selbst nicht krankheitsauslösend sondern stellt eher ein Epiphänomen dar, das zytokinvermittelt auftritt. Die charakteristische Fibrose wird durch eine ebenfalls erhöhte Produktion an profibrotischen Zytokinen begünstigt.

Die klinischen Manifestationen der IgG4-assoziierten Erkrankungen sind sehr variabel und können nahezu alle Organsysteme betreffen. Diese können gemeinsam oder isoliert auftreten.

DIAGNOSE

Labordiagnostisch findet sich in den meisten Fällen ein erhöhtes Serum-IgG4, wobei der Grad der Erhöhung sehr variabel ist. Bei isolierter IgG4-assoziiierter retroperitonealer Fibrose kann diese auch fehlen. Die IgG4-Konzentration fällt oft zu Beginn der immunsuppressiven Therapie ab, korreliert im Verlauf aber nicht immer mit Krankheits schwere oder Krankheitsaktivität. Das C-reaktive Protein ist nur bei etwa der Hälfte der Patienten (selten stark) erhöht.

Bei klinischem Verdacht auf eine IgG4-assoziierte Erkrankung sollten unbedingt Biopsien der betroffenen Organe gewonnen werden. **Histopathologisch** sind dichte lymphoplasmazelluläre Infiltrate mit vermehrten IgG4-positiven Plasmazellen charakteristisch. Darüber hinaus findet sich ein variables Maß an Fibrose. Die **Bildgebung** (Sonographie, CT, MRT, PET-CT) leistet einen guten diagnostischen Beitrag zur Diagnoseevaluation und zur Beurteilung der Ausbreitung der Erkrankung.

Zusammenfassend wird die Diagnose von IgG4-assoziierten Erkrankungen anhand von klinischen, serologischen, histologischen und bildmorphologischen Befunden gestellt, wobei zahlreiche maligne oder andere entzündliche Erkrankungen ausgeschlossen sein müssen. ACR (American College of Rheumatology) und EULAR (European League Against Rheumatism) haben im Jahr 2019 hierzu gemeinsam entsprechende Klassifikationskriterien und eine Reihe von Ausschlusskriterien definiert.

Liegen charakteristische klinische oder radiologische Befunde an typischerweise betroffenen Organen vor und wird kein Ausschlusskriterium erfüllt (von Laborseite zählen hierzu bspw. eine unklare Leukopenie und Thrombopenie, die periphere Eosinophilie, der Nachweis von ANCA, SS-A- oder SS-B-AK, AK gegen dsDNA oder anderer krankheitsspezifischer AK bzw. eine Kryoglobulinämie), dann erfolgt die Prüfung und Wichtung der einzelnen klinischen, histopathologischen und serologischen Einschlusskriterien anhand eines Scores. Labordiagnostisch wird hierfür die Serum-IgG4-Konzentrationen je nach Grad der Erhöhung mit 4 bis 11 Punkten berücksichtigt, und bei Vorliegen einer Hypokomplementämie werden 6 Punkte vergeben. Bei einer Gesamtpunktzahl ≥ 20 gelten die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der IgG4-assoziierten Erkrankungen als erfüllt.

Symptomatische aktive Erkrankungen machen abhängig vom Schweregrad eine Behandlung erforderlich. Bei Organmanifestationen werden initial Glukokortikosteroide verabreicht. Bei Rezidiven oder schwerer Organbeteiligung kann eine längerfristige Immunsuppression indiziert sein. ♦

Literatur:

1. Thiele T, Witte T. Immunglobulin-G4 (IgG4)-assoziierte Erkrankungen. Z Rheumatol 2022; 81:225–235
2. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. (2020). The 2019 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 79(1):77–87. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216561>









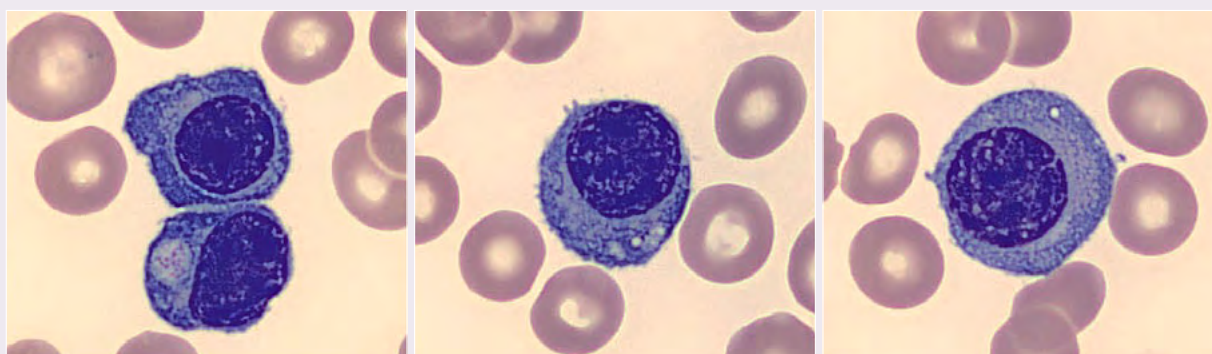
ORGAN		MANIFESTATION	WICHTIGSTE DIFFERENZIALDIAGNOSEN
Augen		<ul style="list-style-type: none"> • Dakryoadenitis • orbitaler Pseudotumor • orbitale Myositis • Schwellung des Oberlids 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphom • endokrine Orbitopathie • Sarkoidose • eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
HNO		<ul style="list-style-type: none"> • Schwellung der Parotis und/oder der Glandulae submandibularis (veraltete Bezeichnung: „Mikulicz-Syndrom“) • chronische Rhinosinusitis • Anosmie 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphom • Sjögren-Syndrom • Allergien • eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis • chronische Infektionen • chronische Sinusitis
Schilddrüse		<ul style="list-style-type: none"> • „Riedel-Thyreoiditis“, harte Struma; kann sich auch wie Hashimoto-Thyreoiditis präsentieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Schilddrüsenkarzinom • Schilddrüsen-Lymphom • Hashimoto-Thyreoiditis
Niere		<ul style="list-style-type: none"> • Tubulointerstitielle Nephritis • membranöse Glomerulonephritis (sehr selten) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nierenzellkarzinom • medikamenteninduzierte tubulointerstitielle Nephritis • Sjögren-Syndrom • Systemischer Lupus erythematodes (SLE) • Lymphom
Retroperitoneum		<ul style="list-style-type: none"> • Retroperitoneale Fibrose • Komplikation: Hydronephrose 	<ul style="list-style-type: none"> • Sarkom • Lymphom • idiopathische retroperitoneale Fibrose
Lymphknoten		<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische Lymphadenopathie (lokalisiert oder generalisiert) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphom • multizentrischer Morbus Castleman • Sarkoidose • SLE
Gallenwege		<ul style="list-style-type: none"> • Sklerosierende Cholangitis; oft in Kombination mit IgG4-assoziiierter Pankreatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatozelluläres Karzinom • Pankreaskarzinom • primär sklerosierende Cholangitis
Pankreas		<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunpankreatitis (Typ I: lymphoplasmazytische sklerosierende Pankreatitis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pankreaskarzinom • akute oder chronische Pankreatitis

Tabelle: Wichtigste klinische Manifestationen und Differenzialdiagnosen IgG4-assoziiierter Erkrankungen

Ein hämatologischer Fall

Bei einer 84-jährigen Patientin zeigten sich im Blutbild eine leichte Leukozytose, eine normozytäre, normochrome Anämie und eine Thrombozytopenie.

DR. MED. ADRIANNA JAGIELLO



In der manuellen Differenzierung waren ca. 30% kleine bis mittelgroße atypische Lymphozyten mit folgender Morphologie zu finden: **randständiger Kern mit scholligem, dichtem Chromatin, mäßig bis stark basophilem Zytoplasma mit perinukleärer Aufhellung.** Diese morphologischen Besonderheiten sprechen für Plasmazellen.

Plasmazellen sind im unauffälligen Blutaussstrich normalerweise nicht zu sehen bzw. es können einzelne reife Plasmazellen bei schweren bakteriellen Infektionen vorkommen. Viele Plasmazellen können dagegen in der terminalen Phase einer Plasmazellneoplasie auftreten, bei einer Plasmazelleukämie sind Plasmazellen sogar stark vermehrt (> 20%), wie dies bei unserer Patientin der Fall war.

Plasmazellen sind ausdifferenzierte reife B-Zellen, die spezifische Immunglobuline gegen Infektionserreger sezernieren und zusammen mit lymphoplasmazytoiden Zellen für die humorale Immunität verantwortlich sind. Eine klonale Expansion von Plasmazellen führt dazu, dass die Zellen komplette bzw. inkomplette monoklonale Immunglobuline bilden, welche für die Infektabwehr keinen Nutzen bringen und im Serum und Urin reichlich vorhanden sein können. Dies kann zur Labordiagnostik (Serumelektrophorese, Immundefixation im Serum und Urin, freie Leichtketten im Serum und Urin) genutzt werden.

Eine **Plasmazelleukämie** ist sehr selten. Dabei überschreitet der Plasmazellanteil der Leukozyten im Differenzialblutbild 20% und/oder > 2.0 G/l im peripheren Blut. Das Knochenmark ist normalerweise ausgedehnt diffus infiltriert, außerdem werden häufig neoplastische Plasmazellen extramedullär, zum Beispiel in der Leber, Milz, Liquor gefunden. Immunphänotypisch zeigt die monoklonale Population einen aberranten Phänotyp, bei 80% der Fälle fehlt eine CD56-Expression.

Es wird zwischen einer de-novo-Plasmazelleukämie (60–70%), die bereits bei der initialen Diagnose vorliegt und einer sekundären Plasmazelleukämie (1%), die sich aus einem bekannten Multiplen Myelom entwickelt, unterschieden. Beide Formen zeigen einen aggressiven Verlauf mit Symptomen, die durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese, die Zerstörung der Knochen, die hohen Immunglobulinkonzentrationen und den sekundären Immundefekt verursacht werden.

Das mediane Patientenalter bei Diagnosestellung ist jünger als bei anderen Myelomen. Die relativ kurze Überlebenszeit ist abhängig von der eingesetzten Therapie und ihrem Ansprechen. ♦

Literatur:

1. Fuchs R. Manual Hämatologie. 32. Auflage, 2022, Nora-Verlag
2. Oertel J. Hämatologische Diagnostik im Blutaussstrich. 1. Auflage, 2005, Georg Thieme Verlag KG
3. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. Juni 2021, AWMF-Registernummer: 018/035 OL

Biomarker beim Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom hat eine niedrige Inzidenz, ist aber nach dem Mammakarzinom die am häufigsten tödlich verlaufende gynäkologische Krebserkrankung.¹ Im Jahr 2018 verstarben daran laut den Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts 5.326 Frauen und es gab 7.300 Neuerkrankungen.

BIRGIT HOLLENHORST

Der Eierstockkrebs wird meist spät diagnostiziert (76 % im Stadium III/IV).³ Die Symptomatik ist oft unspezifisch (wie Völlegefühl, Blähungen, unklare abdominale Schmerzen oder Beschwerden und Zunahme der Miktionsfrequenz). Wenn diese Symptome wiederholt und anhaltend sowie kombiniert auftreten, insbesondere bei Frauen über 50 Jahren, sollten weitergehende Untersuchungen eingeleitet werden.¹

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren, aber z. B. Keimzelltumore können bereits bei Kindern und jungen Frauen auftreten (ca. 2 % der Ovarialkarzinome). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate im Jahr 2018 lag bei 42 % (die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 33 %). Wurde die Erkrankung im Stadium I oder II diagnostiziert, lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei 88 % bzw. 79 %. Dabei haben die Erkrankungs- und Sterberaten beim Ovarialkarzinom in Deutschland in den letzten 20 Jahren kontinuierlich abgenommen.³

Bei Verdacht auf eine Raumforderung im kleinen Becken und Anforderung des Tumormarkers CA 125 muss bedacht werden, dass CA 125 auch während der Menstruation gelegentlich leicht erhöht sein kann. Auch bei einem Teil der Schwangeren und bei vielen benignen Erkrankungen wie z. B. Endometriose, Adnexitis, entzündlichen Beckenerkrankungen, Cholelithiasis, Cholezystitis, Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, Aszites, Pleura- und Perikarderguss kommen Erhöhungen des CA 125

vor.^{2,4} Daher sollte CA 125 zusammen mit dem Tumormarker HE4 (Humanes Epididymis Protein 4) angefordert werden mit der möglichen Berechnung des ROMA-Index (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, differenziert nach dem prä- oder postmenopausalen Status der Frau).

Bei Frauen mit sonografisch suspektem Befund einer Raumforderung im Becken gibt der ROMA-Index eine prognostische Wahrscheinlichkeit für die Entdeckung eines epithelialen Ovarialkarzinoms bei einem chirurgischen Eingriff an und teilt die Frauen in eine Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppe (>ROMA-Grenzwert) für das Auffinden eines epithelialen Ovarialkarzinoms ein.

Die im Labor 28 verwendeten ROMA-Entscheidungsgrenzen wurden aufgrund eines großen Studienkollektivs so gewählt, dass eine Spezifität von 75 % erreicht wird. Darunter ergibt sich eine Sensitivität von 84 % für die Einteilung der Frauen mit malignem epithelialen Ovarialkarzinom Stadien I–IV in die Hochrisikogruppe, 75,6 % der Frauen mit einer gutartigen Raumforderung im Becken wurden in die Niedrigrisikogruppe eingeteilt (Roche Systeminformation Elecsys HE4, 2019). Der ROMA-Index ist dabei nicht validiert für Frauen unter 18 Jahren sowie für Frauen mit einer vorangegangenen oder laufenden malignen Tumorbehandlung. Der HE4-Test ist zum anlassfreien Krebscreening nicht geeignet.

Die kombinierte Bestimmung beider Tumormarker erreicht eine höhere dia-

gnostische Sensitivität und Spezifität als deren Einzelbestimmung und kann helfen, deren Limitationen auszugleichen. HE4 zeigt im Gegensatz zu CA 125 bei Endometriose-Patientinnen keine erhöhten Werte an, dagegen können Raucherinnen gegenüber Nicht-Raucherinnen höhere HE4-Werte haben, was zu falsch positiven Ergebnissen führen kann. CA 125 zeigt bei Raucherinnen keine erhöhten Werte.

Da HE4 mit dem Lebensalter ansteigt, werden von Dochez et al.² und in anderen Studien zwei Entscheidungsbereiche vorgeschlagen: HE4 < 70 pmol/l für prämenopausale Frauen und HE4 < 140 pmol/l für postmenopausale Frauen. Voraussetzung für die Berechnung des ROMA-Index ist, dass beide Tumormarker aus derselben Serumprobe mit identischer Labormethode des selben Diagnostika-Herstellers bestimmt werden. Die Testergebnisse für HE4 oder CA 125 können also für die ROMA-Index-Berechnung nicht mit Testergebnissen aus Bestimmungsmethoden anderer Hersteller ausgetauscht werden.

Bei Verdacht auf ein muzinöses Ovarialkarzinom (Anteil ca. 4 %) sollte der Tumormarker CA 72-4 wegen der höheren diagnostischen Sensitivität ergänzt werden. Histologische Typen eines Ovarialkarzinoms wie muzinöses oder Keimzelltumore exprimieren HE4 nur selten und HE4 wird nicht zur Überwachung dieser Patientinnen empfohlen. Der überwiegende Anteil der malignen Ovarialtumore sind epitheliale Ovarialkarzinome (Tumormarker CA 125 und HE4). ♦

Literatur:

1. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 5.0, September 2021, AWMF-Registernummer 032/0350L
2. Dochez V et al.: Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *Journal of Ovarian Research*, 2019 Mar 27;12:28
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, Ovarialkarzinom, Stand 29.11.2021
4. Thomas L. *Labor und Diagnose*. 8. Auflage, 2012, 1634–1639

Nachweis sexuell übertragbarer Infektionserreger mittels Multiplex-PCR im Jahr 2021

Die Multiplex-Technologie ermöglicht den gleichzeitigen Nachweis verschiedener Infektionserreger mittels hoch sensitiver PCR. Sinnvoll eingesetzt führt sie zu einem raschen Erkennen vorhandener Infektionserreger, wobei der reine Nukleinsäurenachweis nicht immer mit einer Infektion korreliert, da Erreger-DNA bzw. -RNA auch noch längere Zeit nach Abklingen einer Infektion nachweisbar sein können.

PROF. DR. MED. RALF IGNATIUS | DR. MED. JOHANNES FRIESEN

Wir im Labor 28 führen seit einiger Zeit Multiplex-PCRs zum Nachweis respiratorischer Infektionserreger vor allem bei Kindern, zur Detektion von Dermatophyten und anderen Pilzen bei Dermato- und Nagelmykosen sowie auch zum Nachweis sexuell übertragbarer Infektionserreger durch.

Bei letzterem Assay haben wir anders als andere bewusst die fakultativ pathogenen Ureaplasmen und *Mycoplasma hominis*, die ja auch bei komplett gesunden Individuen nachweisbar sein können, ausgeschlossen, um eine ‚Überdiagnostik‘ zu vermeiden. Aus diesem Grund enthält das von uns eingesetzte Erregerpanel auch keine Vaginose-Erreger, sondern mit *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Trichomonas vaginalis*

ausschließlich die vier obligat pathogenen Urethritis- bzw. Zervizitis-Erreger, die eine Partner/innen-Mitbehandlung erforderlich machen.

Um Ihnen einmal einen Überblick über den Nachweis dieser Erreger im Jahr 2021 zu geben, haben wir unsere Daten hierzu aus unserem Laborinformationssystem extrahiert und ausgewertet. Für die insgesamt 566 Untersuchungen wurden 456 Abstriche und 110 Urinproben von 294 Patientinnen und 272 Patienten eingesandt. *Tabelle 1* verdeutlicht die doch relativ niedrige Detektionsrate der einzelnen Erreger in diesen Materialien.

Mehrere dieser Erreger gleichzeitig wurden nur sehr selten gefunden (2 x *M. genitalium* + *C. trachomatis*, 2 x *C. trachomatis* + *N. gonorrhoeae*).

Erreger	Nachweise (%; 95 %-Konfidenzintervall)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3 (0,5 %; 0,1–1,6 %)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	32 (5,7 %; 4,0–7,9 %)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	34 (6,0 %; 4,3–8,3 %)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	11 (1,9 %; 1,1–3,5 %)

Tabelle 1. STI-Erregernachweis mittels Multiplex-PCR

Literatur:

1. Gonorrhö (Tripper). RKI-Ratgeber. www.rki.de
2. Chlamydiosen (Teil 1): Erkrankungen durch *Chlamydia trachomatis*. RKI-Ratgeber. www.rki.de
3. Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe. AWMF S2k-Leitlinie: Registernummer 059–004. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/059-004.html
4. Sexuell übertragbare Infektionen (STI) – Beratung, Diagnostik und Therapie. AWMF S2k Leitlinie Registernummer 059–006. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/059-006.html>
5. MIQ 10, Genitalinfektionen, Teil I: Infektionen des weiblichen und des männlichen Genitaltraktes. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. 2. Auflage. Podbielski, Andreas (Herausgeber); Mauch, Harald (Herausgeber); Herrmann, Mathias (Herausgeber); Kniehl, Eberhard (Herausgeber); Rüssmann, Erscheinungsdatum: 08/2011



Interessante Untergruppen ergeben sich, wenn man die Ergebnisse hinsichtlich Geschlecht und Untersuchungsmaterial (bei Frauen gelten Abstriche als sensitiver als Erststrahlurinproben!) betrachtet (Tabellen 2 und 3). Bis auf einen Nachweis von *C. trachomatis* waren die wenigen Urinproben der weiblichen Patienten negativ, was unterstreichen mag, dass, wie zuvor

beschrieben, hier die Untersuchung von Abstrichen sensitiver ist als diejenige von Urinproben. Die Daten legen jedoch auch nahe, dass dieses eventuell auch für den Nachweis von *M. genitalium* bei männlichen Patienten gelten könnte ($p=0,06$). Diese Fragestellung sollte daher mit größeren Probenzahlen erneut untersucht werden. ◆

Erreger	Nachweise (%; 95 % Konfidenzintervall)	
	Urinproben (n=21)	Abstriche (n=273)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	2 (0,7 %; 0,02–2,8 %)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	10 (3,7 %; 1,9–6,7 %)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 (4,8 %; 0–24,4 %)	5 (1,8 %; 0,7–4,3 %)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	3 (1,1 %; 0,2–3,3 %)

Tabelle 2. STI-Erreger bei 294 Patientinnen

Erreger	Nachweise (%; 95 %-Konfidenzintervall)	
	Urinproben (n=89)	Abstriche (n=183)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 (1,1 %; 0–6,7 %)	0
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3 (3,4 %; 0,8–9,9 %)	19 (10,4 %; 6,7–15,7 %)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	7 (7,9 %; 3,6–15,6 %)	21 (11,5 %; 7,6–17,0 %)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 (1,1 %; 0–6,7 %)	7 (3,8 %; 1,7–7,8 %)

Tabelle 3. STI-Erreger bei 272 Patienten

Neisseria

Resistenzdaten aus dem Labor 28

Neisseria gonorrhoeae

Die Gonorrhö durch *Neisseria gonorrhoeae* (Gonokokken) ist die dritthäufigste sexuell übertragene Infektion weltweit. Aufgrund der zunehmenden Antibiotika-Resistenz von Gonokokken wurde 2013 von der WHO und dem ‚European Centre for Disease Prevention and Control‘ (ECDC) ein Surveillance-Programm gestartet, um die Resistenzentwicklung zu überwachen.

DR. MED. ANITA DURST

Auf deutscher Ebene wird diese Aufgabe durch die Go-Surv-AMR (Gonokokken-Resistenzsurveillance) realisiert, einer Kooperation des Konsiliarlabors für Gonokokken am Robert Koch-Institut und einem freiwilligen Netzwerk aus Laboratorien (zu dem auch das Labor 28 zählt), die anonymisierte Daten und Gonokokken-Isolate aus der Patientenversorgung zur Verfügung stellen. Seit 2021 besteht außerdem nach Paragraph 7 des Infektionsschutzgesetzes eine Labor-meldepflicht für Gonokokken mit verminderter Empfindlichkeit gegen Ceftriaxon, Cefixim oder Azithromycin.

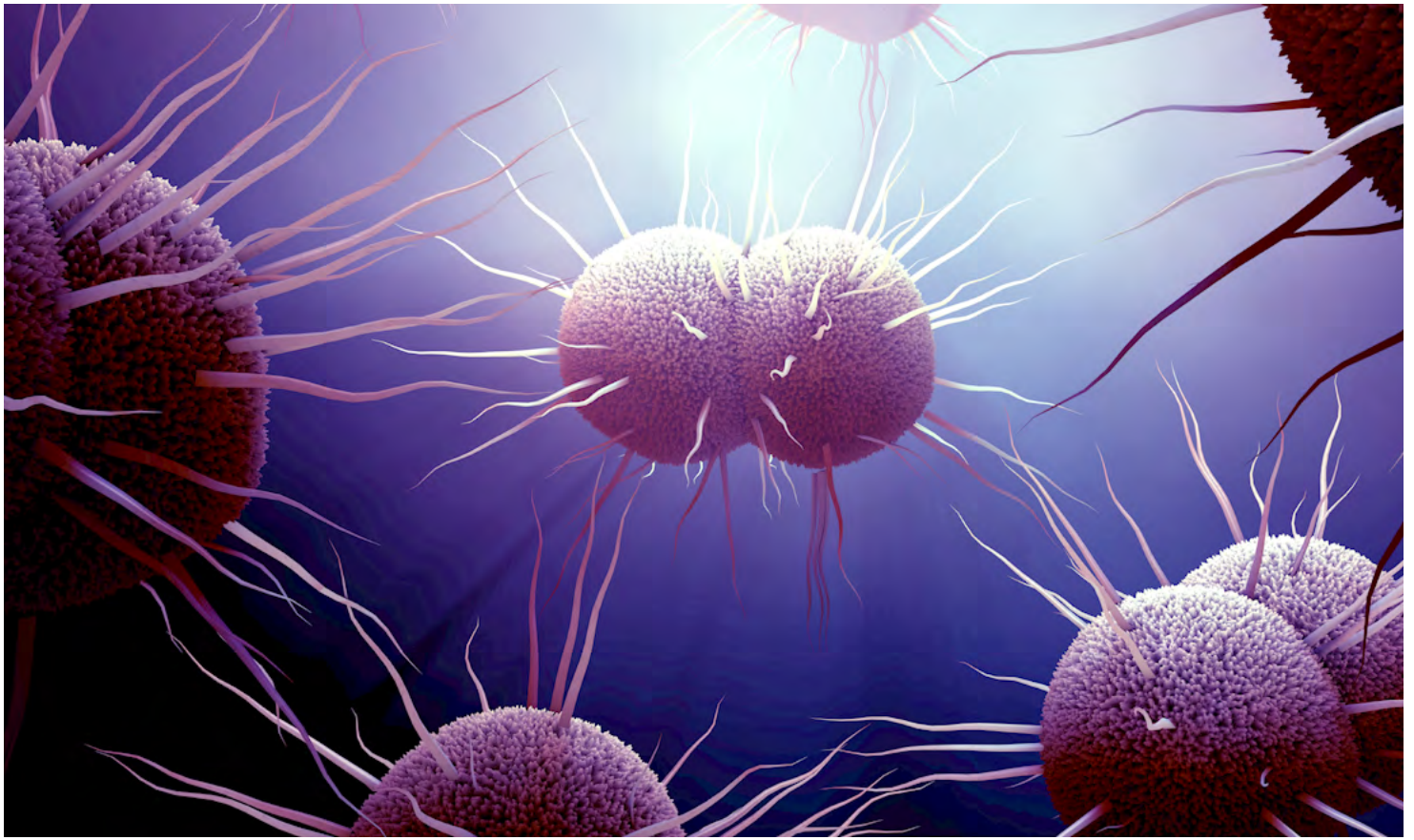
Die aktuelle AWMF-S2k-Leitlinie empfiehlt zur kalkulierten Behandlung der unkomplizierten urogenitalen Gonorrhö eine Einmalgabe von Ceftriaxon 1–2 g (i. v. oder i. m.) in Kombination mit 1,5 g Azithromycin oral. Die zusätzliche Gabe von Azithromycin wirkt dabei nicht nur gegen *Neisseria gonorrhoeae*, sondern erfasst auch eine mögliche Koinfektion mit *Chlamydia trachomatis* oder *Mycoplasma genitalium*. Bei Ausschluss dieser Koinfektionen und gesicherter Therapiekontrolle nach vier Wochen ist auch eine Ceftriaxon-Monotherapie möglich, um unnötige Antibiotikagaben und eine weitere Resistenzzunahme gegen Azithromycin zu vermeiden.

Die orale Therapie mit Cefixim führt häufiger zu einem Therapieversagen als Ceftriaxon und kann eine begleitende pharyngeale Gonorrhö nicht eradizieren.

Die Cefixim-Therapie der Gonorrhö ist daher lediglich als Alternativtherapie in der Leitlinie gelistet.

Fallberichte von Einzel- und Multiresistenzen (multidrug-resistent *Neisseria gonorrhoeae*, MDR-NG, und extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, XDR-NG) kommen vor allem aus Großbritannien, Australien und Asien. Resistenzen gegen Ceftriaxon und Cefixim sind aktuell in Deutschland noch sehr selten. Die Berichte aus dem GO-Surv-AMR zeigen neben der seit Jahren ansteigenden Resistenz gegen Ciprofloxacin (ca. 50%), eine zunehmende Minderempfindlichkeit gegen Azithromycin von bis zu 11% der Gonokokken-Isolate. Die Daten aus dem Labor 28 spiegeln diese Resistenzsituation wider. Ca. 9% der 32 untersuchten Gonokokken-Isolate im Jahr 2021 zeigten eine Azithromycin-Minderempfindlichkeit und 59% eine Ciprofloxacin-Resistenz, bei guter Wirksamkeit von Ceftriaxon und Cefixim.

Global gesehen ist mit einer Untererfassung resistenter Isolate zu rechnen, da die Resistenzbestimmung eine kulturelle Anzucht erfordert (die spätestens beim Therapieversagen zusätzlich zur PCR erfolgen sollte) und aufgrund der hohen Sensitivität und Schnelligkeit häufig nur ein PCR-Nachweis durchgeführt wird. Die kulturelle Diagnostik und die Resistenz-Surveillance im Rahmen des Go-Surv-AMR sind daher wichtige Bausteine, um auch in Zukunft valide Empfehlungen zur empirischen Therapie geben zu können. 🔴



gonorrhoeae

ANTEIL SENSIBLER GONOKOKKEN-ISOLATE IM JAHR 2021

Daten aus dem Labor 28 (n=32)

ANTIBIOTIKUM	Anzahl sensibler Isolate	sensible Isolate in %
CEFTRIAXON	32	100 %
CEFIXIM	32	100 %
AZITHROMYCIN	29	91 %
CIRPOFLOXACIN	13	41 %
TETRAZYKLIN	9	28 %

Literatur:

1. AWMF S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe. Stand 12/2018. Registernummer 059-004
2. Robert Koch-Institut: Deutsche Gonokokken-Resistenz-Surveillance (Go-SURV). Endbericht April 2021
3. Selb R et al. Markedly decreasing azithromycin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae*, Germany, 2014 to 2021. *Euro Surveill.* 2021; 26(31)

Das Labor 28-Magazin ist eine Publikation der
Labor 28 Management GmbH
Mecklenburgische Str. 28
14197 Berlin

Tel.: 030 82093-330
Fax: 030 82093-301
info@labor28.de
www.labor28.de

Verantwortlich für den Inhalt:
Dr. med. Michael Müller (Geschäftsführer)

Ausgabe: Juni 2022



Gedruckt auf 100 % Altpapier aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft