



Magazin



Wir halten zusammen – ein wichtiger Resilienzfaktor in Pandemiezeiten und auch sonst

Mit dieser siebzigsten Ausgabe unseres Labor 28-Magazins blicken wir zurück auf über zwanzig Jahre, in denen wir als Team im Labor 28 für Sie, liebe Leserinnen und Leser, Lesens- und Wissenswertes zusammengestellt haben.

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

Dabei haben uns über diese lange Zeit stets ähnliche Gedanken und Überzeugungen angespornt: Wir möchten Ihnen einen Einblick geben in unsere tägliche Arbeit, die hinter der Arbeit Stehenden besser sichtbar machen und dazu aus unserer Sicht aktuelle Informationen aus den Fächern der Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie sowie Transfusionsmedizin und Hygiene darstellen. Dabei freuen wir uns über die durchgehend positive und wertschätzende Resonanz, sind jedoch ebenso offen für Ihre Kommentare und Kritikpunkte.

Die medizinische Versorgung der Bevölkerung erfordert in vielen Fällen eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Je komplexer ein Krankheitsbild ist oder je seltener Krankheiten vorkommen, desto bedeutsamer ist es, darauf spezialisierte Kolleginnen und Kollegen im eigenen Netzwerk zu kennen. Das medizinische

Wissen wächst schneller, als es in Büchern abgedruckt werden kann. Es gilt, die Flut an Erkenntnissen zu sortieren, zu priorisieren und dann, und das ist der für den betroffenen erkrankten Menschen entscheidende Aspekt, auf den individuellen Fall zu übertragen und anzuwenden.

Informationsmanagement ist damit zu einer zentralen Herausforderung in den Gesundheitsberufen geworden und bedarf besonderer Aufmerksamkeit. Das ärztliche Handeln ist auf das individuelle Wohl der einzelnen Patientin und des einzelnen Patienten ausgerichtet. Um dies zu erreichen, ist ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis und eine professionelle Zusammenarbeit aller ärztlichen wie nichtärztlichen Mitarbeitenden im Gesundheitswesen unerlässlich. Bei der Auswahl der Mittel und Verfahren, die für das Erreichen des Ziels erforderlich sind, haben Ärztin-

Lesen Sie weiter auf Seite 2 >

IN DIESER AUSGABE

Wir halten zusammen – ein wichtiger Resilienzfaktor in Pandemiezeiten und auch sonst	1
Die Sojaallergie	3
<i>Biologische Variation:</i>	
Wie sicher sind labormedizinische Messungen in Blutproben?	4
<i>Das Röteln-Virus:</i>	
Unterbrechung der endemischen Transmission in Deutschland	7
Polyurie	8
Stellenwert der Autoantikörperdiagnostik beim Diabetes mellitus	10
Der nicht invasive Pränataltest (NIPT) auf die Trisomien 13, 18 und 21	12
<i>Staphylococcus aureus:</i>	
Antibiotikatherapie und Resistenzen	14

STETS AKTUELL: Die Laborinformationen und Diagnostischen Pfade von Labor 28

www.labor28.de/fachinformationen



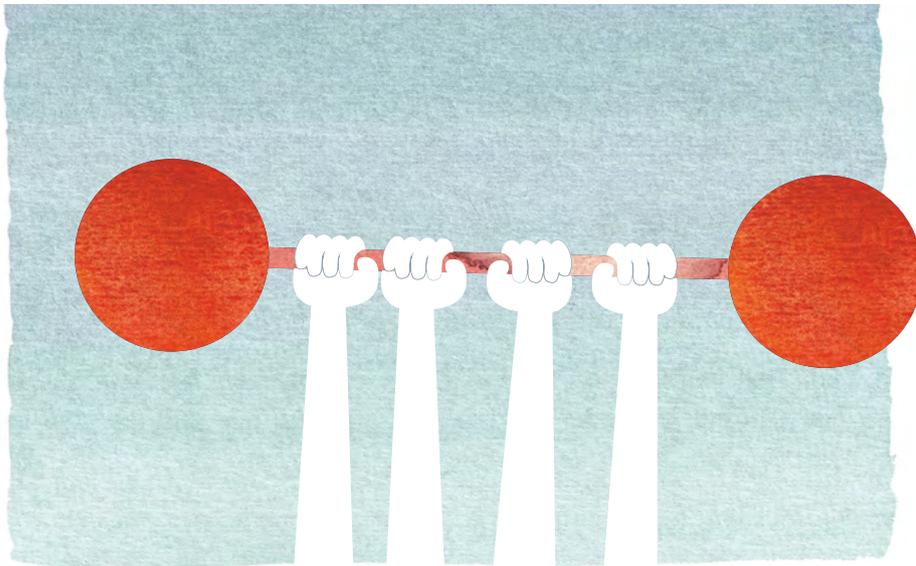


Abbildung: Titel der ersten Ausgabe der Labor-Zeitschrift ‚Lab 28‘ (November 1999)

nen und Ärzte sehr wohl im Blick, dass die dafür zur Verfügung stehenden Ressourcen endlich sind und wirtschaftlich eingesetzt werden sollen. Ein Misstrauen seitens des Gesundheitssystems, welches sich insbesondere in der noch immer vorhandenen Budgetierung dokumentiert, ist hier unangebracht. Die jüngst veröffentlichten Thesen der Bundesärztekammer zur Ökonomisierung der ärztlichen Berufstätigkeit (*Deutsches Ärzteblatt, Jg. 119, Heft 39, 30.09.2022, A1664 ff.*) sind ein wichtiger Gedankenstoß und sollten Ärztinnen und Ärzte darin bestärken, den politischen Versuchen einer Überregulierung der medizinischen Versorgung wirksam entgegenzutreten – zum Wohle der Patienten und im Sinne einer bestmöglichen Versorgung.

Gleiches gilt auch für die Niederlassungsfreiheit, die durch kaum nachvollziehbare Regeln der Bedarfsplanung überbordend reglementiert ist. Auch hier missbraucht das System den Handelnden. Zur Begründung werden vermeintliche Sachzwänge, meist finanzieller Art, angeführt. In Zeiten eines Mangels an Haus- und Fachärztinnen und -ärzten und einer sich deutlich entwickelnden ‚Überalterung‘ der Ärzteschaft ist dies nicht verständlich.

In der noch andauernden SARS-CoV-2-Pandemie hat sich gezeigt, wie in ernster Lage und Zeiten andauernder Maximalbelastung ein starker und kaum zu erschütternder Zusammenhalt entsteht. Wir rücken automatisch näher zusammen, achten und helfen einander. Das gilt für uns

hier im Labor 28 wie für die Zusammenarbeit mit Ihnen als unsere zuweisenden Praxen, für Krankenhäuser und sonstige Gesundheitseinrichtungen.

Es zeichnet sich ab, dass Herbst und Winter 2022/23 nicht minder belastend für uns alle werden: Ein durch weiter auftretende SARS-CoV-2-Infektionen und viele andere akute Atemwegserkrankungen hoher Krankenstand wird uns immer wieder an die Belastungsgrenzen bringen. Nur mithilfe eines starken Zusammenhalts können wir diese Phase bewältigen. Deshalb danken wir Ihnen für Ihren Zuspruch und Ihre Unterstützung. Es wäre schön, wenn dieser wohlthuende und Kraft spendende Zusammenhalt als wichtiger Faktor der Resilienz die Pandemie überdauert. 📌

Die Sojaallergie

Die Hülsenfrucht Soja ist ein weitverbreiteter Bestandteil vieler Nahrungsmittel und kann Ursache primärer oder sekundärer Nahrungsmittelallergien sein. Je nachdem, ob es sich um eine sekundäre oder um eine primäre Form handelt, können die Beschwerden von oropharyngealen Symptomen (orales Allergiesyndrom: OAS) bis zu schweren systemischen Reaktionen variieren. In Europa sind etwa 0,3 % der Menschen von einer Sojaallergie betroffen.

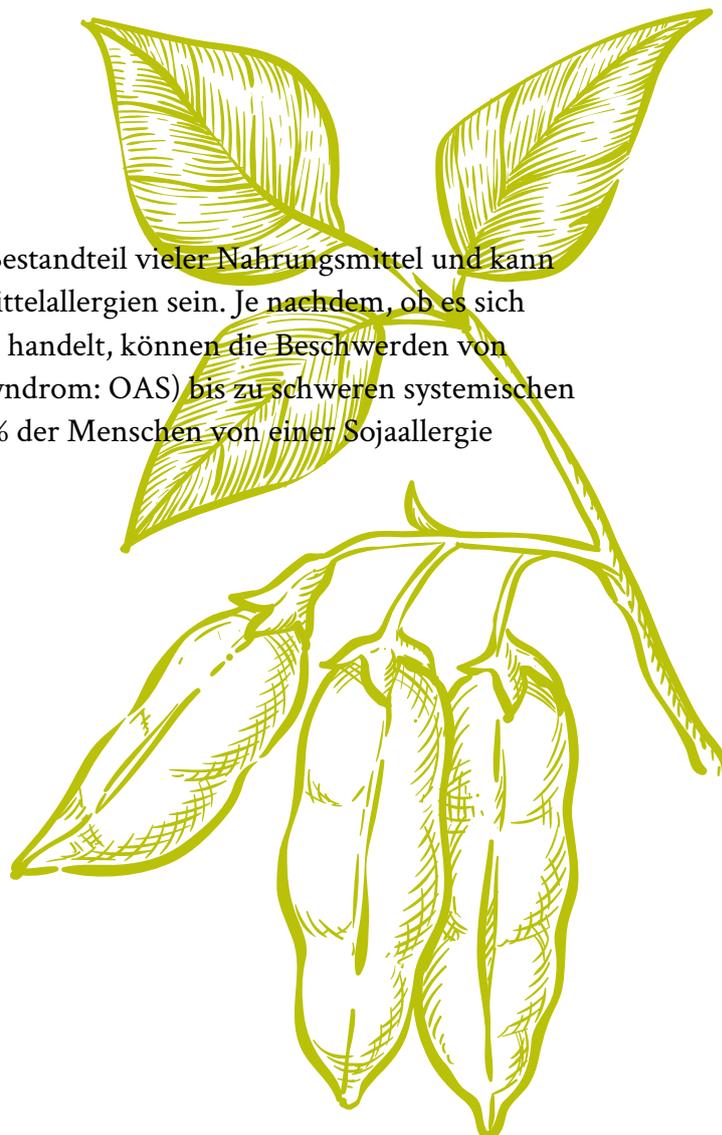
DR. MED. ANDREAS WARKENTHIN

Die häufigste Form bei Erwachsenen ist die Birkenpollen-assoziierte Sojaallergie, die durch Kreuzreaktionen zwischen dem Birkenpollenallergen Bet v1 (PR-10 Protein) und dem strukturähnlichen Gly m4 aus Soja hervorgerufen wird. Hierbei handelt es sich um eine sekundäre Nahrungsmittelallergie, die vorwiegend mit leichten oropharyngealen Symptomen einhergeht, wie es bei isolierten Sensibilisierungen gegen hitze- und verdauungsempfindliche Allergene, wie dem PR-10 Protein, meist der Fall ist.

Symptome treten insbesondere nach dem Verzehr nicht fermentierter Sojaprodukte auf (z. B. Tofu). Es sind auch systemische Reaktionen bei PR-10 Protein-Sensibilisierungen bekannt. Bei Birkenpollen-Allergikern mit Verdacht auf eine sekundäre Sojaallergie wird neben der Testung des Sojaextraktes f 14 die erweiterte Testung auf Gly m4 empfohlen, da diese Komponente im Extrakt unterrepräsentiert ist.

Weitere mögliche Ursachen einer Sensibilisierung sind im Pflanzenreich verbreitete Profiline (Bet v2: Birkenpollen-Profilin), die meist symptomarm (hitze- und proteasensensibel) sind oder Sensibilisierungen gegen kreuzreaktive Kohlenhydrat-Determinanten (CCD). Letztere sind weitverbreitet bei Pflanzen und Wirbellosen und haben kaum klinische Bedeutung.

Ursachen einer primären Sojaallergie mit hohem Risiko für systemische Reaktionen sind hingegen Sensibilisierungen gegen die hitze- und verdauungsresistenten Speicherproteine Gly m5 und Gly m6. Die Sen-



sibilisierung findet über den Verdauungstrakt statt. Sie kommen beispielsweise als versteckte Allergene in Back- und Süßwaren oder in Fleischprodukten vor. Die primäre Sojaallergie ist eine der häufigsten primären Nahrungsmittelallergien im Kleinkindesalter, allerdings findet hier oft eine Toleranzentwicklung statt (>70 % Toleranzentwicklung ab dem dritten Lebensjahr).

Neben den Nahrungsmittelallergien sind inhalative Allergien gegen Soja vor allem bei beruflichem Umgang bekannt. Hierbei treten Sensibilisierungen gegen die Hüllproteine Gly m1 und Gly m2 auf. 📌

Literatur:

1. ThermoFisher TM: Indikationsbezogene Allergiediagnostik, 2019
2. Trautmann A, Kleine-Tebbe J: Allergologie in Klinik und Praxis, 2. Auflage 2013, Georg Thieme Verlag KG

Biologische Variation

Wie sicher sind labormedizinische Messungen in Blutproben?

Labormedizinische Messergebnisse werden von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst. Neben den wichtigen präanalytischen Einflussfaktoren wie Lagerung des Patienten, Medikamente, Technik der Blutentnahme oder Transport sind die analytische Variabilität (Messunsicherheit) und die biologische Variation zu berücksichtigen: Je höher die biologische Variabilität und/oder die Messungenauigkeit, desto variabler sind die Messergebnisse von Blutentnahme zu Blutentnahme bei gleichem gesundheitlichem Status und gleichen präanalytischen Bedingungen.

DR. MED. HANS-ULRICH ALTENKIRCH

Wird aus einer einzelnen Probe mehrmals hintereinander der gleiche Parameter mit der gleichen Methode gemessen, sind die Werte nie gleich, sondern unterscheiden sich etwas voneinander. Dieses Phänomen bezeichnet man als **analytische Variabilität oder Messunsicherheit**. Ein übliches Maß für die Messgenauigkeit ist der **Variationskoeffizient (VK, s. Kasten Seite 5)**. Für Routinemessgrößen liegt der VK der Messunsicherheit oft deutlich unter 3 Prozent. Bei einigen Messgrößen ist mit einem VK von 5 Prozent oder darüber zu rechnen.

Während die Messungenauigkeit aufgrund des technischen Fortschritts in den letzten Jahrzehnten immer geringer wird, ist die biologische Variabilität naturgegeben. Das Ausmaß der biologischen Variation von Biomarkern kann ausgeprägt sein und ist bei der Interpretation von Laborwerten zu berücksichtigen. Am bedeutsamsten ist die zufällige biologische Variation. Darüber hinaus hat jedes Individuum einen unterschiedlichen Mittelwert. Je weiter diese Mittelwerte auseinander liegen, desto größer wird die Spanne des Referenzintervalls ausfallen.

Die Konzentration von Biomarkern verändert sich außerdem häufig parallel zum Lebensalter (Neugeborene, Kleinkindalter, Pubertät, Menopause oder Senium). Dabei sind die verschiedenen Messgrößen unterschiedlich stark betroffen.

Unterschiede hinsichtlich der Laborwerte gibt es bekanntlich auch zwischen Männern und Frauen. Sind diese Unterschiede stark ausgeprägt, werden eigene alters- bzw. geschlechtsabhängige Referenzbereiche angegeben. Darüber hinaus gibt es zyklische Veränderungen: tägliche, monatliche oder auch jahreszeitliche. Es ist jedoch nicht praktikabel, für alle diese potenziellen Veränderungen spezifische Referenzbereiche anzugeben.

Die biologische Variation ist nicht einfach zu ermitteln. Die *Tabelle auf Seite 6* zeigt die bisher publizierten Daten für die zufällige biologische Variation anhand des Variationskoeffizienten sowohl innerhalb eines Individuums als auch zwischen den Individuen. Bekanntlich ist der VK bei Elektrolyten eher klein, bei Enzymen, Hormonen oder Tumormarkern dagegen größer. Die Variationskoeffizienten werden von der EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) veröffentlicht.

Biologische Variation und analytische Variabilität addieren sich in ihren Effekten. Es ist somit nicht verwunderlich, wenn sich bei Blutuntersuchungen die Werte von einem Tag zum nächsten ändern, ohne dass sich der Krankheitszustand des Individuums verändert hat. Bei der Longitudinalbeurteilung von Messgrößen ist die biologische Variation zu berücksichtigen. ♦



Der Variationskoeffizient

Der **Variationskoeffizient (VK)** ist ein Maß, das häufig in der medizinischen Statistik verwendet wird. Der VK bezieht die Standardabweichung auf den Mittelwert der ermittelten Zahlen:

$$\text{Variationskoeffizient (VK)} = \frac{\text{Standardabweichung (s)}}{\text{Mittelwert der Messungen}} \times 100$$

Die **Standardabweichung (s)** ist ein Maß für die Streubreite der Werte eines Merkmals rund um dessen Mittelwert (arithmetisches Mittel). Vereinfacht gesagt, ist sie die **durchschnittliche Entfernung aller gemessenen Ausprägungen eines Merkmals vom Durchschnitt**.

Die Standardabweichung wird berechnet, indem die Summe der quadrierten Abweichungen aller Messwerte vom Mittelwert mit der relativen Häufigkeit der Messwerte gewichtet und vom Ergebnis die Wurzel gebildet wird.

$$s_x := \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}$$

Die Standardabweichung ist von der Höhe eines Wertes abhängig: Hohe Werte ergeben bei gleicher Messmethode eine höhere Standardabweichung als niedrige und umgekehrt. Um die Standardabweichungen besser vergleichen zu können, wird deshalb die Standardabweichung auf den Mittelwert der Messungen bezogen und als Variationskoeffizient bezeichnet.

Der Variationskoeffizient darf nicht mit der prozentualen Abweichung zweier Werte verwechselt werden, wie das folgende Zahlenbeispiel veranschaulicht.

Die folgenden zwanzig Zahlenwerte ergeben rechnerisch einen VK von 5,7 %:

122 / 115 / 114 / 120 / 130 / 122 / 118 / 123 / 107 / 140 / 117 / 119 / 118 / 120 / 113 / 123 / 129 / 119 / 123 / 123

Ein VK von 5,7 % bedeutet nicht, dass die Werte bis zu 5,7 % voneinander abweichen. Die Abweichung von einem Wert zu nächsten Wert kann unter Umständen deutlich höher als 5,7 % ausfallen, wie die obige Zahlenreihe zeigt. Der höchste Wert beträgt in diesem Beispiel 140 und der niedrigste 107!

Tabelle 1: Biologische Variation von Messgrößen anhand des Variationskoeffizienten (VK)

Quelle: European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). <https://biologicalvariation.eu>, Zugriff am 17.10.2022)

		VK (%) INTRAINDIVIDUELL	VK (%) INTERINDIVIDUELL
ENZYME	• AP	6,6	35,6
	• alpha-Amylase	6,7	25,7
	• GPT/ALT	10,1	29,3
	• GOT/AST	9,6	20,8
	• CK	15	37,9
KARDIALE BIOMARKER	• Troponin T	11,4	30,9
KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL	• Blutzucker	5	8,1
	• HbA1c (IFCC)	1,6	7,1
FETTSTOFFWECHSEL	• Cholesterin	5,3	16,3
	• LDL-Cholesterin	8,3	26,3
	• HDL-Cholesterin	5,8	24,5
	• Triglyceride	20,9	37,1
STOFFWECHSEL	• Bilirubin	20,8	26,7
	• Harnsäure	8,3	22,4
KNOCHENSTOFFWECHSEL	• Parathormon	15,7	23,5
	• Calcium	1,8	2,7
	• Phosphat	7,8	10,7
	• 25-OH-Vitamin D3	6,9	26,1
	• TRAP 5b	10,8	13,3
EISENSTOFFWECHSEL	• Ferritin	12,8	keine Angabe
	• Eisen	20,7	32,3
	• sTfR	6,9	19,1
	• Transferrin	3,9	13,9
ELEKTROLYTE	• Kalium	4,1	4,2
	• Natrium	0,5	1
	• Chlorid	1,1	1,3
NIERENFUNKTION	• Kreatinin	4,5	14,1
	• Cystatin-C	4	12,1
SPURENELEMENTE/VITAMINE	• Kupfer	7,5	13,2
	• Magnesium	2,9	5,8
	• Vitamin A	6,1	21
BLUTBILD	• Erythrozyten	2,6	6,5
	• Hämoglobin	2,7	5,9
	• Hämatokrit	2,8	5,5
	• Leukozyten	10,8	16,4
	• Thrombozyten	7,6	18,7
PLASMAPROTEINE	• Albumin	2,5	4,9
	• Coeruloplasmin	4,9	15,2
	• Gesamteiweiß	2,6	4,6
	• IgG	3,5	17,1
	• IgM	5,9	48,5
	• IgA	5,7	19,5
	• C3	4,6	15,2
	• C4	6,9	24,5
ENTZÜNDUNG	• CRP	34,1	83,6
TUMORMARKER	• CA 19-9	4,3	57,4
	• CA 72-4	50,3	103,4
	• CA 125	8,7	25,5
	• Calcitonin	13	65,8
	• CEA	6,8	59,3
	• PSA	6,8	42
HORMONE	• TSH	17,7	35,9
	• FT4	4,9	7,8
	• Cortisol	16,3	48,7
	• IGF-1	9,4	27
	• Aldosteron	36,6	34,7
	• Renin	30,1	41,6
	• Adrenalin	135	54
SEXUALHORMONE	• FSH	11,8	36
	• LH	22,8	30,8
	• Östradiol	15	13
	• DHEA-S	6	21
	• AMH	19,2	keine Angabe
	• Testosteron	12,5	21,4

DAS RÖTELN-VIRUS

Unterbrechung der endemischen Transmission in Deutschland

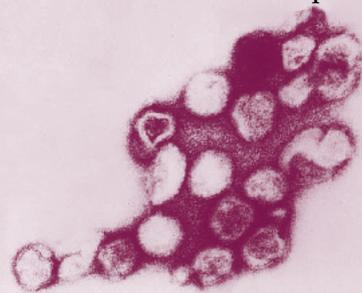
Die Einführung der Röteln-Impfung 1974 ist eine Erfolgsgeschichte in der Bekämpfung der konnatalen Röteln-Embryofetopathie. Da der Mensch der einzige Wirt für das Rubella-Virus ist und eine hocheffiziente Impfung zur Verfügung steht, ist eine weltweite Elimination des Röteln-Virus möglich und Ziel der nationalen und internationalen Gesundheitspolitik.

DR. MED. ANITA DURST-JANCAK

Die Röteln-Inzidenz in Deutschland lag 2020 bei 0,008 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Der letzte Fall einer konnatalen Röteln-Embryofetopathie wurde in Deutschland im Jahr 2015 registriert. Aufgrund der nur sporadisch auftretenden Röteln-Fälle hat die WHO die endemische Transmission des Röteln-Virus im Jahr 2020 in Deutschland für beendet erklärt. Um eine langfristige Röteln-Elimination zu erreichen, muss eine Immunität von 95 % der Bevölkerung aufrechterhalten werden. Bei jungen Erwachsenen in Deutschland liegt die Immunität teilweise < 90 %.

Besonders schützenswert sind hierbei schwangere Frauen. Das Risiko eines Aborts oder einer schweren Fehlbildung ist bei einer transplazentaren Infektion im ersten Trimenon mit bis zu 90 % extrem hoch. Eine spezifische Therapie existiert nicht. Bei Schwangeren und Frauen mit Kinderwunsch sollte eine Röteln-Immunität vorliegen und anhand des Impfausweises dokumentiert werden. Nach einer zweifachen Impfung mit dem attenuierten MMR-Impfstoff kann von einer lebenslangen Immunität ausgegangen werden. Eine serologische Kontrolle des Impferfolges ist nicht notwendig.

Das Röteln-IgG kann nach Infektion oder Impfung im Laufe des Lebens unterhalb die Nachweisgrenze der Testsysteme sinken. Dennoch ist im Fall einer Röteln-Exposition ein Immunschutz durch die zelluläre Immunität vorhanden, der labormedizinisch nicht erfasst wird.



Die serologische Bestimmung des Röteln-IgG bei Schwangeren wird daher nur bei unklarem Impfstatus empfohlen (z.B. kein Impfnachweis vorhanden oder nur einmalig geimpft). Bei begründetem Verdacht auf eine akute Röteln-Infektion wird die Bestimmung des Röteln-IgM, des Röteln-IgG (ggf. inklusive IgG-Avidität und Immunoblot) und eine PCR (Rachenabstrich, Urin) empfohlen.

In der aktuellen epidemiologischen Lage ist die routinemäßige Bestimmung des Röteln-IgM bei asymptomatischen Schwangeren ohne Verdacht, Exposition oder Risikofaktoren jedoch nicht sinnvoll. Insbesondere in der Schwangerschaft kann es zu unspezifischen IgM-Reaktivitäten kommen. Ursachen sind z. B. eine unspezifische IgM-Persistenz nach Impfung, eine polyklonale B-Zellaktivierung im Rahmen anderer Infektionen (z. B. mit dem Epstein-Barr-Virus, Cytomegalievirus, Parvovirus B19) oder eine Kreuzreaktivität anderer Ursache (z. B. Rheumafaktoren).

Fazit: Nach zweifacher MMR-Impfung ist bei Immungesunden von einer Röteln-Immunität auszugehen, ohne dass eine serologische Kontrolle erfolgen muss. 💧

Literatur:

1. AWMF-Leitlinie: 093-0011_S2k_Labordiagnostik-schwangerschaftsrelevanter-Virusinfektionen. 2022-02
2. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Roeteln.html
3. Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020. Erscheinungsdatum: 20. September 2021

Polyurie

Als Polyurie bezeichnet man die Überschreitung der altersüblichen physiologischen Urinmenge auf mehr als 1.500 ml pro Quadratmeter Körperoberfläche täglich (mehr als drei Liter bei Erwachsenen, mehr als zwei Liter bei Kindern), häufig verbunden mit Polydipsie.

MAHMOUD DBASE

Eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr ist die häufigste Ursache für eine erhöhte Urinausscheidung und erfordert in der Regel keine Behandlung. Auch einige Medikamente wie Diuretika (Wassertabletten) sowie der Konsum von Koffein und Alkohol können zu einer vermehrten Urinproduktion führen. Übermäßiges Trinken kann jedoch auch im Rahmen von psychiatrischen Erkrankungen (z. B. bei Zwangsstörungen) auftreten. Weitere Ursachen können sein:

1. ZENTRALER DIABETES INSIPIDUS

Ausfall oder Mangel der ADH-Produktion:

- Idiopathisch (ca. ein Drittel der Fälle).
- Sekundär, z. B. durch Tumoren der Hypophyse oder der Umgebung, Trauma (insbesondere der Schädelbasisfraktur), Hypoxie, Medikamente (Phenytoin). Dadurch ist die ADH-abhängige Harnkonzentrierung in den distalen Nierentubuli und Sammelrohren nicht möglich und es kommt zur vermehrten Ausscheidung eines verdünnten Urins.

2. RENALER (NEPHROGENER) DIABETES INSIPIDUS

Ausfall der ADH-Wirkung u. a.:

- Angeboren (selten)
- Erworben bei Nierenerkrankungen mit tubulären Schädigungen
- Durch Infiltrationen mit Amyloid
- Infektionen wie Pyelonephritis

3. PRIMÄRE POLYDIPSIE



Polyurie

4. DIABETES MELLITUS TYP 1 ODER TYP 2

Im Anfangsstadium eines unbehandelten Diabetes mellitus treten oft Durst und Abgeschlagenheit sowie häufiger Harndrang auf. Die Polyurie entsteht durch einen erhöhten Zuckergehalt des Urins, der Wasser nach sich zieht. Findet bereits eine Behandlung statt, kann die häufige Blasenentleerung ein Hinweis darauf sein, dass die Krankheit schlecht eingestellt und der Blutzuckerwert zu hoch ist.

5. POLYURISCHES NIERENVERSAGEN

Die Nieren verlieren allmählich ihre Fähigkeit, den Urin zu konzentrieren. 📌

LABORDIAGNOSTIK

1. Blutbild

2. CRP

3. Nierenfunktion (Kreatinin und GFR)

4. Elektrolyte

5. Glukose, HbA1c

6. Urinosmolalität (24-Stunden Sammelurin)

7. Durstversuch: Wasserentzug mit Gabe von Desmopressin zur Überprüfung der renalen Konzentrierungsfunktion

- **Gesunde:** Anstieg der Urin-Osmolalität, Desmopressin zeigt keine weitere Wirkung
- **Zentraler Diabetes insipidus:** Anstieg der Urin-Osmolalität erst nach Gabe von Desmopressin
- **Renaler Diabetes insipidus:** Ausbleiben des Anstiegs der Urin-Osmolalität

8. Copeptin: als stabiles Prohormon des ADH nach nächtlicher Durstphase bzw. als Funktionstestung (siehe Laborinfo 185)

Literatur:

1. Wolke H. Polyurie. Dtsch Med Wochenschr 2022; 147: 1148–1150
2. Fenske W et al. SIADH & Diabetes insipidus: Neues zu Diagnosestellung und Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2022; 147: 1096–1103

Stellenwert der Autoantikörperdiagnostik beim Diabetes mellitus

Laut Diabetes-Atlas der International Diabetes Federation (IDF) 2021 leben in Europa 61 Millionen Erwachsene mit Diabetes mellitus. Deutschland liegt dabei mit einer Anzahl von 6,2 Millionen an dritter Stelle.

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

Die meisten Betroffenen (über 95 %) haben einen Typ-2-Diabetes. Bei Kindern und Jugendlichen wird hingegen vor allem der Typ-1-Diabetes diagnostiziert. Dessen Prävalenz liegt in dieser Altersgruppe bei 236 pro 100.000 Personen. Für den Typ-2-Diabetes wird die Prävalenz in diesem Alter auf etwa 15 pro 100.000 Personen geschätzt, wobei parallel zur Zunahme der Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas eine ansteigende Tendenz zu erwarten ist. Die aktuelle Fallzahl für Typ-1-Diabetes wird vom Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2022 mit 32.000 Kindern und Jugendlichen sowie 340.000 Erwachsenen beziffert.

TYP-1-DIABETES

Autoantikörper (AAK) gegen Antigene der pankreatischen β -Zelle (sog. Inselautoantikörper) sind wichtige **Kennzeichen des autoimmunen Typ-1-Diabetes**. Die Hauptzielantigene dieser AAK sind Glutamat-Decarboxylase (GAD), Insulinoma-assoziiertes Antigen 2 (IA2, eine enzymatisch inaktive Tyrosin-Phosphatase), Zinktransporter 8 (ZnT8) und Insulin (IAA). Mit den häufig noch eingesetzten zytoplasmatischen Inselzellantikörper (ICA) werden AAK gegen verschiedene dieser Inselzellantigene mittels indirekter Immunfluoreszenz auf Pankreas-Kryostatschnitten detektiert. Bei positivem Nachweis eines oder mehrerer β -Zell-AAK ist die autoimmune Genese des Diabetes gesichert.

Zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation des Typ-1-Diabetes sind mehr als 95 % der betroffenen

Kinder und Jugendlichen Inselautoantikörper-positiv.

Patienten höheren Alters, die einen Diabetes mellitus entwickeln und erstmals entsprechende AAK aufweisen, werden als LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) klassifiziert, eine Diabetesform, die ebenfalls dem autoimmunen Typ-1-Diabetes zugeordnet wird. Bei LADA-Patienten sind am häufigsten GAD-AK positiv, in unterschiedlicher Häufigkeit können auch IA2-AK oder ZnT8-AK nachgewiesen werden.

Das Vorliegen von β -Zell-AAK kann als erstes Stadium in der Entwicklung eines Typ-1-Diabetes mellitus gewertet werden, ohne dass bereits Symptome oder metabolische Veränderungen vorliegen müssen. Sie stellen also wichtige prädiktive und frühdiagnostische Marker dar, die auch als Screening-Parameter im asymptomatischen, frühkindlichen Alter eingesetzt werden können. Durch eine frühzeitige Identifikation von Betroffenen können somit durch Schulung und konsequente metabolische Überwachung lebensgefährliche Ketoazidosen im Rahmen der Erstmanifestation des autoimmunen Typ-1-Diabetes mellitus vermieden werden.

Die Diagnose eines Typ-1-Diabetes mellitus lässt sich meist schon aufgrund der Anamnese und Klinik des Patienten stellen. Bei unsicherer Diabetes-Klassifizierung trägt die Bestimmung der β -Zell-AAK neben der Messung des C-Peptids zur Sicherung der Diagnose bei. 

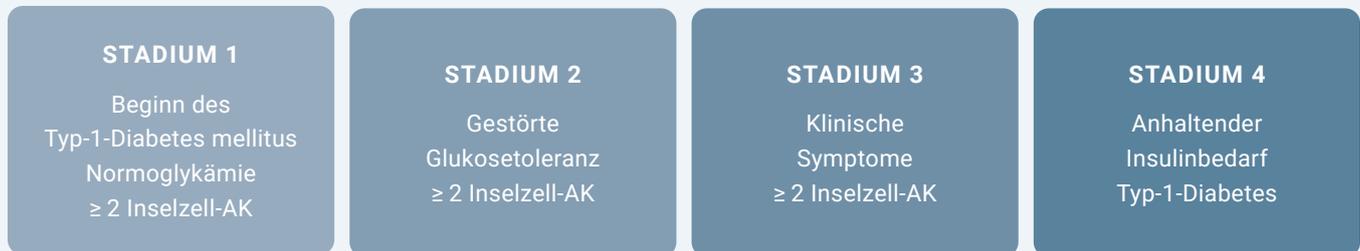
Literatur:

1. www.diabetesatlas.org
2. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022 – Die Bestandsaufnahme
3. Kapellen T. Update Typ-1-Diabetes bei Kids: Insuline, Technologie, Telemedizin. In|Fo|Diabetologie 2021; 15 (5)
4. Thaler M et al. Auto-Antikörper-Diagnostik in der Diabetologie – Aktueller Stand der Analytik und klinische Anwendung in Deutschland. DOI 10.1055/a-1744-2856. © 2022 Thieme



IN DER AKTUELLEN LEITLINIE DER ISPAD (INTERNATIONAL SOCIETY FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES) WIRD DIE PROGRESSION DES TYP-1-DIABETES BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN IN VIER VERSCHIEDENE STADIEN EINGETEILT:³

Genetische Prädisposition
Beginnende Autoimmunität



INDIKATIONEN FÜR DIE BESTIMMUNG VON AAK GEGEN BETA-ZELLPROTEINE (INSELAUTOANTIKÖRPER)⁴

- Prädiktion eines Typ-1-Diabetes im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter (GAD-AK, IA2-AK, IAA, ZnT8-AK; zurzeit noch keine klare Indikation für Populationsscreening)
- Sicherung der Diagnose eines Typ-1-Diabetes mellitus (GAD-AK, IA2-AK, ZnT8-AK, IAA bis 14 Tage nach Beginn der Insulintherapie)
- Sicherung der Diagnose eines LADA (GAD-AK, IA2-AK, ZnT8-AK)
- Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Verdacht auf MODY (Maturity-onset Diabetes of the Young)
- Ausschluss eines autoimmunen Diabetes bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Der nicht invasive Pränataltest (NIPT) auf die Trisomien 13, 18 und 21

Im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge besteht die Möglichkeit, eine Screening-Untersuchung auf Trisomie 21 (Down-Syndrom), Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) und Trisomie 13 (Patau-Syndrom) vornehmen zu lassen. Bei den Trisomien handelt es sich um Chromosomenabweichungen. Sie sind in den meisten Fällen nicht erblich bedingt, sondern entstehen spontan und können schon früh in der Schwangerschaft nachgewiesen werden.

DR. MED. ATHANASIOS VERGOPOULOS

Die sicherste und modernste Option hierfür ist ein nichtinvasiver Pränataltest, kurz NIPT. Unser Partnerlabor verwendet den zuverlässigen VeriSeq-NIPT von Illumina. Er ergänzt die herkömmlichen Untersuchungen, etwa die Ultraschalluntersuchung oder die Analyse der Blutparameter PAPP-A und freies β -hCG. Der Test erkennt, ob ein Risiko für eine der untersuchten Trisomien besteht. Dafür reicht eine Blutprobe der Mutter. Ab Schwangerschaftswoche 10+0 p. m. kann der Test durchgeführt werden. Im Vorfeld muss eine genetische Beratung zum Test durch entsprechend qualifizierte Ärzt*innen erfolgen:

- Gynäkolog*innen mit der Zusatzqualifikation ‚Fachgebundene genetische Beratung‘
- Humangenetiker*innen
- Ärzt*innen mit der Zusatzbezeichnung ‚Medizinische Genetik‘

Die Bereitstellung der ausführlichen Versicherungsinformation des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist verpflichtender Bestandteil der ärztlichen Beratung zur Blutuntersuchung auf die Trisomien 13, 18 und 21 mittels NIPT und soll der Schwangeren im Rahmen der Beratung ausgehändigt werden (Broschüren sind direkt über die Kassenärztliche Vereinigung erhältlich).

Die Kosten für den Test werden übernommen, wenn sich aus anderen Untersuchungen ein Hinweis auf eine Trisomie ergeben hat oder wenn eine Frau gemeinsam mit ihrer Ärztin oder ihrem Arzt zu der Überzeugung kommt, dass der Test in ihrer persönlichen Situation notwendig ist.

WAS WEIST DER VERISEQ-NIPT NACH?

Während der Schwangerschaft enthält das Blut der Mutter DNA-Bruchstücke des heranwachsenden Kindes. Die Methode stützt sich auf den Nachweis freier zirkulierender fetaler DNA (cffDNA) im mütterlichen Blut, um festzustellen, wie hoch das Risiko für Trisomie 21, 18 und 13 ist.

FETALE GESCHLECHTSCHROMOSOMEN

VeriSeq kann auch die Geschlechtschromosomen X und Y auf Chromosomenabweichungen untersuchen, die durch eine fehlende oder zusätzliche Kopie des X- oder Y-Chromosoms verursacht werden, wie z.B. das Turner-Syndrom (45, XO) oder das Klinefelter-Syndrom (47, XXY).

GESCHLECHTSBESTIMMUNG

Sofern gewünscht, kann auch das Geschlecht des Kindes untersucht werden. Bei einer Zwillingschwangerschaft kann der Test ein Y-Chromosom erkennen, aber nicht die individuellen Geschlechter der Feten zuordnen. Die Bestimmung des fetalen Geschlechts sowie die Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen gehören nicht zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung und sind dementsprechend eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL).

Nach den Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes darf das Geschlecht erst nach Vollendung der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) nach Konzeptionstermin (SSW 12+0 p.c.) beziehungsweise nach Vollendung der 14. SSW bezogen auf die letzte Regel (SSW 14+0 p.m.) mitgeteilt werden.

NIPT AUF EINEN BLICK

Parameter:

cffDNA für Trisomie 21, 18, 13 und Aneuploidien der Geschlechtschromosomen

Untersuchungszeitpunkt:

ab SSW 10 + 0 p. m. (Geschlechtsmitteilung ab SSW 14 + 0 p. m., Blutentnahme jedoch vorher möglich)

Anforderung:

spezielles Abnahme-Röhrchen sowie VeriSeq-NIPT-Anforderungsschein

Bitte beachten:

Test nicht anwendbar bei ‚vanishing twin‘ oder Mehrlingsschwangerschaften mit mehr als zwei Feten



Für die gleichzeitige Untersuchung auf Trisomien sowie die Geschlechtsbestimmung ist lediglich eine Blutentnahme erforderlich, die auch bereits ab der 10. SSW erfolgen kann. Die Geschlechtsmitteilung erfolgt jedoch erst nach der 14. SSW p. m.

ZWILLINGSSCHWANGERSCHAFTEN

Der NIPT ist auch bei Zwillingsschwangerschaften einsetzbar. Als Einschränkung gilt dabei, dass sich nur Fehlverteilungen der Chromosomen 13, 18 und 21 (Trisomien 13, 18 und 21) diagnostizieren lassen, nicht aber Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen X und Y.

Bei Hinweis auf ein männliches Geschlecht kann außerdem nicht unterschieden werden, ob ein Zwilling männlich und ein Zwilling weiblich oder ob beide Zwillinge männlich sind. Für Mehrlingsschwangerschaften mit mehr als zwei Feten oder bei ‚vanishing twin‘ ist der Test nicht geeignet.

WAS BEDEUTET DAS ERGEBNIS DES NIPT?

Das Testergebnis gibt Auskunft darüber, wie hoch das Risiko für die untersuchten Chromosomenabweichungen bei einer Schwangerschaft ist. Ein auffälliges Ergebnis muss durch eine Fruchtwasseruntersuchung oder eine Chorionzottenbiopsie weiter abgeklärt werden. Ein unauffälliges Ergebnis schließt die Möglichkeit chromosomaler Aberrationen nicht vollständig aus. Es besteht zudem die Möglichkeit, dass die Testergebnisse nicht den chromosomalen Zustand des Fetus, sondern chromosomale Veränderungen der Plazenta (z. B. plazentares Mosaik) oder der Mutter widerspiegeln. ♦

	Sensitivität	Spezifität
Trisomie 21	> 99,9 %	99,9 %
Trisomie 18	> 99,9 %	99,9 %
Trisomie 13	> 99,9 %	99,9 %

Tabelle 1: Leistungskennndaten VeriSeq

Literatur:

1. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 60 a vom 27. März 1986) zuletzt geändert am 16. September 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 26.11.2021 B4, in Kraft getreten am 1. Januar 2022
2. Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 594. Sitzung am 18. Mai 2022 zur Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Wirkung zum 1. Juli 2022
3. IQWiG-Berichte – Nr. 623 vom 30.04.2018 (Auftrag S16-06) Nicht invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften
4. Pertile MD, Flowers N, Vavrek D et al. Performance of a paired-end sequencing-based noninvasive prenatal screening test in the detection of genome-wide fetal chromosomal anomalies. Clin Chem. 2021;67(9):1210-1219
5. Bluttest auf Trisomien. Der nicht invasive Pränataltest (NIPT) auf Trisomie 13, 18 und 21. Eine Versicherteninformation. Anlage der Mutterschafts-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Antibiotikatherapie und Resistenzen

Staphylococcus aureus ist als wichtiger Erreger verschiedener Infektionen bekannt: Er spielt eine große Rolle bei Haut- und Weichgewebeanfektionen (SSTI), Mastitis, bei septischen Arthritiden inklusive Spondylodiszitis, Osteomyelitis, Blutstrominfektionen/Endokarditis, Pneumonie und Meningitis. (Katheter-assoziierte) Staphylococcus-aureus-Blutstrominfektionen (SAB) treten häufig während Krankenhausaufenthalten auf oder werden erst nach Entlassung in der ambulanten Patientenversorgung bemerkt; sie besitzen eine Letalität von bis zu 25 %.

DR. MED. JOHANNES FRIESEN

Etwa 95 % der *S. aureus*-Isolate besitzen eine plasmidkodierte Beta-Laktamase (Penicillinase). Unter Berücksichtigung des Ergebnisses der Resistenztestung sollte vorrangig mit penicillinasefesten Antibiotika, d.h. mit Flucloxacillin oder Cefazolin (nur intravenöse Gabe möglich, Cephalosporin der ersten Generation) therapiert werden. Bei Methicillin/Oxacillin-Empfindlichkeit, die im Labor von Cefoxitin abgeleitet wird, ist auch die Verwendung von Amoxicillin/Clavulansäure bzw. Ampicillin-Sulbactam möglich.

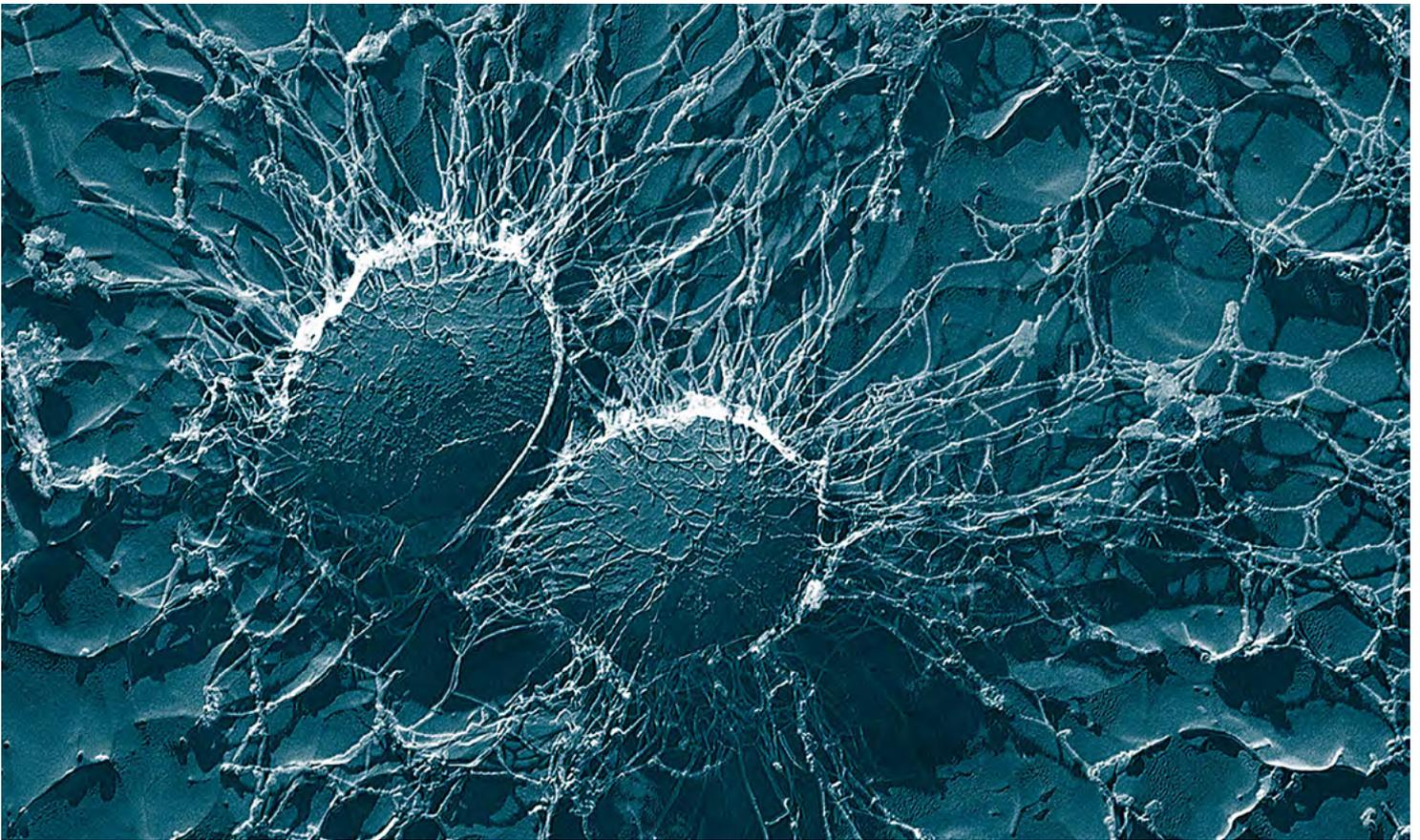
Die Resistenz gegenüber penicillinasefesten Beta-laktamantibiotika wird in den meisten Fällen durch eine Mutation im Penicillin-Bindeprotein PBP2a verursacht, das vom chromosomalen *mecA*-Gen kodiert wird. Solche Isolate werden als Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA) bezeichnet. Eine alternative genetische Determinante für die Methicillin-Resistenz ist das *mecC*-Gen. Die ersten *mecC*-Gen-positiven MRSA-Isolate wurden bei an Mastitis erkrankten Milchkühen gefunden. Sie werden auch als Livestock-associated (LA)-MRSA bezeichnet. Die LA-MRSA-Trägerfrequenz bei in der Landwirtschaft tätigen Personen ist entsprechend hoch.

Während Anfang der 2000er Jahre MRSA-Infektionen weite Verbreitung und Beachtung v.a. in der Krankenhausmedizin fanden, ist es seitdem kontinuierlich zu einem Absinken der Inzidenz und Prävalenz gekommen. Auch in der ambulanten Medizin ist die-

ser Trend deutlich zu beobachten. So sank die Anzahl von Patienten mit MRSA-Nachweis mittels Kultur aus dem ambulanten Bereich in unserem Labor im Jahr 2021 im Vergleich zum Jahr 2016 um ca. 60 %. Trotz dieses Rückganges ist die Krankheitslast durch MSSA (Methicillin-sensibler *S. aureus*) bei ambulanten und stationären Patienten ungebrochen hoch.

Ein wichtiges Antibiotikum für die Behandlung von durch *S. aureus* verursachter SSTI ist Clindamycin. Allerdings ist die hohe Rate an Clindamycin-resistentem *S. aureus* zu beachten (bis zu 45 % bei MRSA) und somit eine Resistenztestung anzustreben. Unterschieden werden die induzierbare und die konstitutive Clindamycin-Resistenz. Die konstitutive Clindamycin-Resistenz wird in unseren Befunden schlicht mit ‚R‘ im Antibiogramm ausgegeben. Bei der induzierbaren Clindamycin-Resistenz (ICR) bringen wir neben ‚R‘ im Antibiogramm einen Kommentar im Befund an. Der Kommentar beinhaltet, dass bei weniger schweren SSTIs eine Kurzzeittherapie mit Clindamycin möglich ist, da hier die Entwicklung einer konstitutiven Clindamycin-Resistenz unwahrscheinlich ist.

Bei einer Kurzzeittherapie beträgt die Behandlungsdauer zwischen 3 bis 5 Tagen. Ein mögliches Einsatzgebiet von Clindamycin bei Vorliegen der ICR bei *S. aureus* ist die adjuvante Antibiotikatherapie bei (kleinen) Abszessen nach Abszessspaltung und Drainage, sofern eine Kurzzeittherapie in Betracht kommt.



Im ambulanten Bereich wäre Cotrimoxazol für dieses durch *S. aureus* verursachte Krankheitsbild ein gleichwertiges Antibiotikum, sofern es sensibel getestet wurde. Bei schweren Infektionen, z. B. der nekrotisierenden Pneumonie, ist die Gabe des bakteriostatisch wirkenden Clindamycins ohnehin nur als Kombinationstherapie mit Flucloxacillin/Cefazolin für mindestens 14 Tage indiziert. Bei ICR-Nachweis sollte ein anderer Kombinationspartner (z. B. Doxycyclin bei nachgewiesener Tetracyclin-Empfindlichkeit oder auch Cotrimoxazol) erwogen werden.

Eine Resistenz von *S. aureus* gegenüber Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid oder Tigecyclin ist äußerst ungewöhnlich und sollte immer kritisch hinterfragt werden. Bei schweren Infektionen kommt der MHK-Bestimmung von Vancomycin und Linezolid eine besondere Bedeutung zu.

Fluorchinolone sollten nur bei schweren Infektionen wie der Osteomyelitis und nur in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum, z. B. Rifampicin, im Rahmen der oralen Folgetherapie angewendet werden.

Therapie der ersten Wahl wäre für die genannte Indikation die initiale intravenöse Gabe von Flucloxacillin/Cefazolin (plus Fosfomycin).

Für die Behandlung eines Harnwegsinfekts (HWI) durch *S. aureus* ist Fosfomycin ungeeignet. Die im Antibiogramm ausgegebene Erregerempfindlichkeit bezieht sich auf intravenös verabreichtes Fosfomycin. In Betracht kämen Amoxicillin/Clavulansäure und Cotrimoxazol. Für eine Gabe von Pivmecillinam, Nitroxolin und Nitrofurantoin ist die Evidenz bislang nicht ausreichend. Grundsätzlich sollte bei Auftreten von *S. aureus* im Urin insbesondere bei älteren Patienten und/oder nach Krankenhausaufenthalt auch an die Möglichkeit einer SAB/Endokarditis gedacht werden und ggf. eine entsprechende Abklärung mittels Abnahme von Blutkulturen und transösophagealer Echokardiographie erfolgen. ◆

Literatur:

1. Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA. RKI-Ratgeber für Ärzte. www.rki.de
2. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2018 Sep 12;31(4):e00020-18. doi: 10.1128/CMR.00020-18
3. S2k-Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. AWMF-Registernummer 082-006

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: Dezember 2022



Gedruckt auf 100 % Altpapier aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft