



Magazin



Patientenzentriert und qualitätsorientiert – so sollte Gesundheitspolitik ausgerichtet sein

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

Egal, wohin man schaut: An allen Ecken und Kanten gibt es eine teils erhebliche Unzufriedenheit mit der aktuellen Ausrichtung der Gesundheitspolitik und den seitens des Bundesministers für Gesundheit, Herrn Prof. Dr. Karl Lauterbach, vorgestellten Regelungsentwürfen. Die Versorgung der Bevölkerung mit fachärztlicher Labordiagnostik ist dabei gleich in beiden aktuellen Vorhaben direkt oder indirekt betroffen: Krankenhausversorgungsverbesserungsgesetz (KHVVG) und Gesundheitsversorgungsstärkungsgesetz (GVSG). Gleichzeitig hat der Bewertungsausschuss Mitte April einen Beschluss zu einer Laborreform gefasst, die zum 1. Januar 2025 greifen soll und insgesamt sehr kritisch zu sehen ist.

Dabei wäre es doch so einfach: Es würden die Dinge so geregelt, dass sie sich, am Gemeinwohl orientiert, am medizinischen Bedarf der Patientinnen und Patienten ausrichten und dabei eine bestmögliche Qualität der Versorgung gewährleisten. Das ist auch die im Sozialgesetzbuch V adressierte Aufgabe, die letztlich alle im Gesundheitswesen nur gemeinsam bewältigen

können. Ob es dabei besonders förderlich ist, mit pauschalen Vorbehalten gegenüber einzelnen Gruppen oder Beteiligten zu argumentieren, darf wohl bezweifelt werden. Ebenso wenig sinnvoll wird es sein, auf einem „immer weiter so“ ohne jegliche Bereitschaft zur Änderung und Anpassung an die Gegebenheiten und vorhersehbaren Entwicklungen zu beharren. Es mutet fast so an, als ob der berühmte „gordische Knoten“ zu durchschlagen ist. Doch möglicherweise hilft es schon, jede einzelne Entscheidung in die bestmögliche Richtung zu treffen und dann umzusetzen.

So ist es offensichtlich, dass die unregelte und ohne weitergehende Steuerung stattfindende Inanspruchnahme der ambulanten und stationären medizinischen Versorgung, fast wie im Sinne einer „Vollkasko-Mentalität“, eine Überforderung der Strukturen darstellt. Das gilt insbesondere aus der Perspektive derjenigen, die in der Versorgung arbeiten und sich beispielsweise in der Notaufnahme von Krankenhäusern oder beim Notfallrettungsdienst zu häufig mit Fällen zu befassen haben, die

IN DIESER AUSGABE

Patientenzentriert und qualitätsorientiert –
so sollte Gesundheitspolitik
ausgerichtet sein 1

Fallvorstellung:
Meningeosis carcinomatosa
bei einer 76-jährigen Patientin 2

Empfehlung zur Standardimpfung
von Säuglingen und Kleinkindern gegen
Meningokokken der Serogruppe B 4

Richtlinie Hämotherapie: Was ändert
sich mit der Gesamtnovelle 2023? 5

Neue ACR/EULAR-
Klassifikationskriterien für das
Antiphospholipid-Syndrom (APS) 6

Kryptosporidien: Nicht nur bei
Immunsuppression relevant 8

Fallvorstellung: Blutbildveränderungen
beim Vitamin B12-Mangel 10

STETS AKTUELL: Die Laborinformationen
und Diagnostischen Pfade von Labor 28

www.labor28.de/fachinformationen



aus ihrer Perspektive auch gut anders zu behandeln wären. Der „subjektive Notfallbegriff“ ermöglicht es jeder einzelnen Person, nach eigenem Empfinden darüber zu befinden, ob in der jeweiligen Situation unmittelbar eine medizinische Hilfe benötigt wird oder nicht. Auch durch fehlende bzw. wenig vorhandene Bildung zu Fragen von Gesundheit und Krankheit entsteht bei Betroffenen ein starkes Gefühl der Besorgnis um das eigene Wohlergehen, das dann den Wunsch nach sofortiger Klärung im professionellen Umfeld der ambulanten und häufig auch stationären Versorgung entstehen lässt.

Bei zunehmend größeren Bevölkerungsgruppen in höherem Lebensalter und der gleichzeitig altersbedingten Zunahme eines medizinischen Behandlungsbedarfs stellt sich die Frage, wie die Gesellschaft mit dieser schon länger bekannten Entwicklung umgehen möchte. Die Debatte darüber ist in vollem Gange und führt eher zu selten zu dem Punkt, wie die Sorgen und Bedürfnisse des Einzelnen in einer ausgewogenen Balance zu den Möglichkeiten berücksichtigt werden können. Dabei scheint klar, dass es ohne eine Steuerung, die international in unterschiedlich ausgeprägter Weise eher üblich ist, wohl nicht gehen wird.

Das gilt auch für eine patientenzentrierte und qualitätsorientierte Versorgung der Bevölkerung mit fachärztlicher Labor diagnostik, d. h. eine bestmögliche medizinische Versorgung. Das ist unsere primäre Aufgabe. Facharztlabore stellen diese im Hinblick auf labordiagnostische Leistungen wohnortnah und flächendeckend sicher. Versicherte im präventiven Bereich und Patientinnen und Patienten im kurativen Bereich erhalten so einen niedrighschwelligem Zugang zur Diagnostik; außerdem ist die Verfügbarkeit von Diagnostik mit Blick auf die zunehmende Ambulantisierung der Medizin gewährleistet. ♦



FALLVORSTELLUNG

Meningeosis carcinomatosa bei einer 76-jährigen Patientin

Im Januar dieses Jahres erreichte uns ein Auftrag aus einer neurologischen Fachklinik bezüglich einer 76-jährigen Patientin mit einer seit November 2023 progredienten Radikulitis. Aktuell zeigte sich nun zusätzlich eine Paraplegie.

DR. MED. JUSTIN ROTHSCHUH

Vor mehr als zehn Jahren war bei der Patientin ein Aneurysma-Clipping erfolgt. In der bei Aufnahme durchgeführten Bildgebung zeigten sich jedoch keine Hinweise auf eine intrakranielle Blutung. Eine bereits vor Ort im Krankenhaus erfolgte Untersuchung des Liquors erbrachte ein stark erhöhtes Laktat von 7,4 mmol/l (RW < 2,1), einen hohen Eiweißgehalt von 418 mg/dl (RW ≤ 50 mg/dl) sowie eine deutlich auffällige Zellzahl von 418 Zellen/μl (RW < 4).

Die beiden stark erhöhten Werte für Liquor-Eiweiß und -Laktat wären in dieser Höhe indikativ für eine bakterielle Meningitis. Die nur mäßig erhöhte Zellzahl und die seit längerem bestehende progre-

diente Symptomatik machten diese Verdachtsdiagnose jedoch wenig wahrscheinlich. Das erhöhte Eiweiß i. L. bestätigte sich in der im Labor 28 durchgeführten Messung. Im Reiber-Diagramm zeigte sich eine ausgeprägte Schrankenstörung ohne intrathekale Synthese von Immunglobulinen (s. Abb. 1).

Ferner erfolgte eine mikroskopische Differenzierung der Zellen im Liquor. Hier zeigten sich > 90% lymphozytäre Zellen (s. Abb. 2) neben einigen Monozyten. Im Rahmen einer bakteriellen Meningitis wären hier vornehmlich segmentkernige Granulozyten zu erwarten gewesen. Wegweisend für die letztendlich gestellte Diagnose einer Meningeosis carcinomatosa

(MC) waren weniger als ein Prozent der im Liquor gefundenen Zellen. Zytomorphologische Malignitätskriterien, die sich in der vorliegenden Patientenprobe zeigten, sind exemplarisch in *Abbildung 3* dargestellt:

A: Ausbildung von (kleinen) Zellverbänden und sichtbare Nucleoli („Kernkörperchen“)

B: abnorme Größe der Zellen mit in Relation zum Zytoplasma großen Zellkernen und Plasmaausstülpungen

C: sehr homogene Chromatinstruktur (Lymphozyten zeigen ein strukturell gröberes Kernchromatin)

Kein Kriterium für sich allein kann eine Zelle eindeutig als maligne bzw. neoplastisch definieren. Erst eine Kombination mehrerer (nicht aller) Kriterien kann den Verdacht auf eine MC lenken. Im vorliegenden Fall lag eine hohe Gesamtzellzahl mit vornehmlich Lymphozyten vor. Ursächlich dafür ist wahrscheinlich eine entzündlichen Begleitreaktion der Leptomeningen im Rahmen der MC. Jedoch schließt eine normwertige Zellzahl eine MC nicht aus. Bereits eine einzelne Zelle kann wegweisend für die Verdachtsdiagnose einer MC sein, weswegen im Labor 28 jeder Liquor eine zytologische Beurteilung erhält.

Um die Verdachtsdiagnose einer MC zu sichern sind weitere Untersuchungen (Bildgebung, Durchflusszytometrie, Spezialfärbungen durch die Pathologie, etc.) nötig. Bei der hier vorgestellten Patientin konnte im weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts ein Lungenkarzinom als Ursache der MC identifiziert werden.

Neben Karzinomen der Lunge ist eine MC als Resultat einer hämatogenen Fernmetastasierung auch des Öfteren beim Mamma-Karzinom und beim malignen Melanom (dann auch als Meningeosis melanomatosa bezeichnet) zu finden.

Ätiologisch (und auch semantisch) ist die MC von der Meningeosis lymphomatosa bei lymphatischen Neoplasien (v.a. Burkitt-Lymphom) und der Meningeosis leucaemica bei Leukämien (v.a. ALL) abzugrenzen. Der generelle Nachweis von Tumorzellen im Liquor wird als Meningeosis neoplastica bezeichnet.

Für die optimale Qualität der Liquorzytologie und damit für die diagnostische Sensitivität eines möglichen Tumorzellnachweisen im Liquor sollte möglichst umgehend (spätestens innerhalb von ein bis zwei Stunden nach Punktion; Lagerung bei Raumtemperatur ohne Zusätze) ein Zytofugen-Präparat für die mikroskopische Beurteilung angefertigt oder ein schneller Transport in das Labor gebahnt werden. ♦

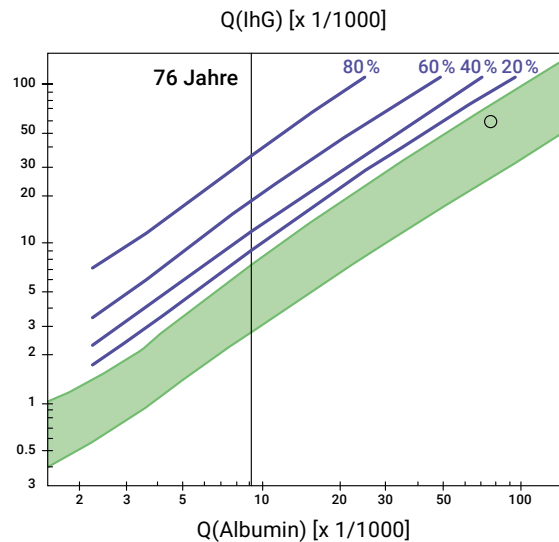


Abbildung 1. Reiber-Diagramm: Starke Schrankenstörung ohne intrathekale IgG-Synthese



Abbildung 2. Lymphozyten mit einer aktivierten Form (*)

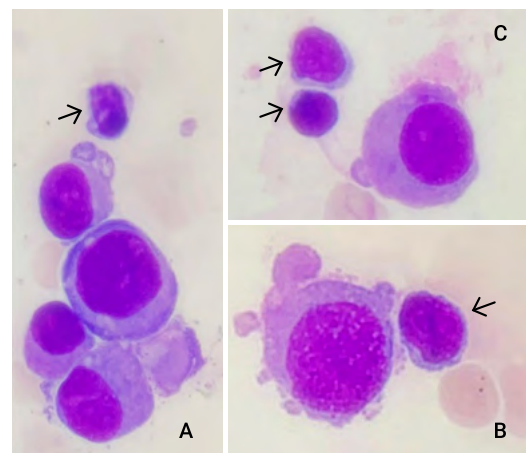


Abbildung 3. Zellen mit morphologischen Malignitätskriterien neben unauffälligen Lymphozyten (↑)

Literatur:

1. Fuchs R et al: Hämatologie, 33. Auflage, Stolberg, Nora-Verlag GmbH, 2023, S. 528.
2. Kluge H et al: Atlas der praktischen Liquorzytologie, 1. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 2005, S. 59 ff.

Empfehlung zur Standardimpfung von Säuglingen und Kleinkindern gegen Meningokokken der Serogruppe B

Anfang des Jahres 2024 erweiterte die Ständige Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Instituts (RKI) die bestehende MenB-Indikationsimpfung um eine Empfehlung zur MenB-Standardimpfung für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von unter fünf Jahren.



DR. MED. THOMAS FREUND

Auf Basis des Kapselpolysaccharids von *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) werden zwölf Serogruppen unterschieden. Meningokokken der Serogruppe B (MenB) haben in Deutschland einen Anteil von >60% aller invasiven Erkrankungen durch bekapselte Meningokokken (Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz; Zeitraum 2015–2019). Neben der Serogruppe B machen die Serogruppen C (16%), Y (13%) und W (9%) einen geringeren Anteil aller invasiven Erkrankungen durch Meningokokken aus. In der Rückschau der letzten zwanzig Jahre sind die invasiven Meningokokken-Erkrankungen insgesamt deutlich zurückgegangen.

Die invasive MenB-Erkrankung ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 3,5/100.000 bei Säuglingen bzw. 1,0/100.000 bei Kleinkindern (2015–

2019). Mit zunehmendem Alter nehmen die Inzidenzen deutlich ab. Ein weiterer Erkrankungsgipfel findet sich bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 14–19 Jahren mit etwa 0,5 Fällen pro 100.000. Aufgrund der in vielen Fällen schweren Verläufe der Erkrankung liegt die Letalität bei ca. 8%.

Neben septischen Verläufen mit ggf. sekundärer Meningitis präsentiert sich die Erkrankung auch in Form einer isolierten Meningitis. Eine Myokarditis, Perikarditis oder eitrige Arthritis treten seltener auf. Nach isolierter Meningitis kommt es in bis zu 10% der Fälle zu Komplikationen mit Hirnnervenlähmungen, Hemiplegie, Krampfanfällen oder Hydrozephalus. Komplikationen nach septischen Verlaufsformen können von begrenzten Nekrosen bis zur ausgedehnten Gangrän der Akren reichen, die eine Amputation der betroffenen Körperteile erforderlich macht.

Die Impfung soll aufgrund der höheren Inzidenz bei Säuglingen und Kleinkindern zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchgeführt werden (2+1-Impfserie) und kann als Koadministration in Kombination mit dem 6-fach-Impfstoff (DTaP-IPV-Hib-HepB) und der Pneumokokken-Konjugat-Impfung erfolgen. Nachholimpfungen sollten bis zum fünften Geburtstag verabreicht werden. Zur Prophylaxe von Impfnebenwirkungen wie Fieber oder Schmerzen wird bei Kleinkindern unter zwei Jahren eine gewichtsadaptierte Paracetamol-Gabe empfohlen. Diese sollte über 24 Stunden fortgeführt werden.

Im Gegensatz zu den Kapselpolysaccharidimpfstoffen der Serogruppen A, C, W und Y ist das Kapselpolysaccharid von MenB aufgrund struktureller Ähnlichkeit zu einem neuronalen Zelladhäsionsmolekül und einer damit einhergehenden immunologischen Toleranz nicht immunogen.

Der Impfstoff 4CMenB (Bexsero) basiert auf oberflächlichen Membranproteinen, welche in verschiedenen Varianten in den MenB-Stämmen vorkommen. Aufgrund der verschiedenen Varianten ist die Stammabdeckung des MenB-Impfstoffs eingeschränkt. Für Deutschland wird von einem geringen Anteil (<20%) nicht erfasster MenB-Stämme ausgegangen. Dadurch kann auch bei geimpften Kindern eine invasive MenB-Erkrankung auftreten. Die Impfung schützt nicht vor einer asymptomatischen Besiedlung des Nasen-Rachenraumes. 🔴

Literatur:

1. Epid Bull 2024;3:3-32 | DOI 10.25646/11900.2
2. Epid Bull 2024;4:1-72 | DOI 10.25646/11892.3
3. www.hygiene.uni-wuerzburg.de/meningococcus/berichte/berichte-meningokokken/daten-2022/ (23.04.2024; 14:56 Uhr)
4. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Meningokokken.html
5. www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Meningokokken/faq_ges.html

Was ändert sich mit der Gesamtnovelle 2023?

Die „Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten“ (Richtlinie Hämotherapie) wurde von der Bundesärztekammer in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) novelliert. Die Veröffentlichung der Gesamtnovelle 2023 im Deutschen Ärzteblatt erfolgte im September 2023. Die vorherige Gesamtnovelle stammte aus dem Jahre 2017 und wurde in den Jahren 2019 und 2021 geringfügig angepasst.

DR. MED. LUKAS WAGNER | FRITHJOF HERRLINGER

Das Wichtigste vorab: Für die Probenlogistik in Ihren Praxen ergeben sich aus der Gesamtnovelle 2023 keine wesentlichen Veränderungen! Dennoch haben sich insbesondere im Hinblick auf die Blutspende relevante Änderungen ergeben, die auch außerhalb medizinischer Fachkreise diskutiert wurden und daher z. B. bei der Aufklärung vor der Gabe von Blutprodukten zur Sprache kommen können.


Im Vordergrund der Überarbeitung der Gesamtnovelle 2023 standen die Umsetzung der im Mai 2023 erfolgten Änderungen im Transfusionsgesetz (TFG) sowie der neuen Vorgaben des PEI zu Blutprodukten bzw. -zubereitungen. Wie bereits zuvor, ist das Ziel der dem Erkenntnisstand der medizinischen Wissenschaft und Technik verpflichteten Aktualisierung, den Gesundheitsschutz der Spendenden sowie die Herstellung von möglichst risikoarmen Blutprodukten zu gewährleisten.

Die nicht nur gesellschaftspolitisch größten Anpassungen erfolgten in der Risikobewertung der Spendewilligen aufgrund ihres individuellen Sexualverhaltens: Mit der neuen Richtlinie werden diskriminierungsmindernde Kriterien zur Beurteilung des Risikos für die Übertragung von Krankheitserregern angewandt. Die sexuelle Orientierung und Geschlechtsidentitäten der Spendewilligen und ihrer Sexualpartnerinnen und/oder -partner werden nun nicht mehr berücksichtigt.

Mit der neuen Richtlinie wird ausschließlich das in den letzten vier Monaten praktizierte Sexualverhalten hinsichtlich eines „deutlichen erhöhte[n] Übertragungsrisikos für durch Blut übertragbare schwere Infektionskrankheiten“ bewertet. Ein entsprechendes Übertragungsrisiko wird angenommen bei „Sexualverkehr mit insgesamt mehr als zwei Personen“, bei Analverkehr mit einer neuen Person oder bei Sexualverkehr, der Analverkehr und mehr als eine Person einschließt. Analog werden weiterhin Sexarbeit bzw. deren Inanspruchnahme sowie „Sexualverkehr mit einer Person, die mit Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV infiziert ist [oder] die in einem Endemiegebiet bzw. Hochprävalenzland für diese Viren lebt beziehungsweise von dort eingereist ist“, bewertet. Die Spendewilligen werden in diesen Fällen für einen Zeitraum von vier Monaten nach dem entsprechenden Ereignis von der Spende zurückgestellt.

Nach wie vor wird jede einzelne Spende serologisch auf eine Infektion mit HIV, Hepatitis B und C sowie *Treponema pallidum* (Lues) untersucht. Zur Verkürzung des diagnostischen Fensters erfolgt wie bisher eine molekularbiologische Untersuchung mittels PCR auf HIV und HCV. Die zwischenzeitlich vom PEI angeordnete und bereits umgesetzte genomische Testung auf Hepatitis E (HEV) sowie West-Nil-Virus (WNV) hat ebenfalls Eingang in die neue Gesamtnovelle 2023 gefunden.

Der Vollständigkeit halber sei kurzfristig auf die weiteren Anpassungen in der neuen Richtlinie verwiesen: Die Herstellung von Hyperimmunplasma, aus dem z. B. die Rhesusprophylaxe hergestellt werden kann (siehe *Labor 28-Magazin #65: Gezielte Rhesusprophylaxe – Was ändert sich?*), war zuvor in einer eigenständigen Richtlinie geregelt und ist nun zur Vermeidung unnötiger Dopplungen Bestandteil der Richtlinie Hämotherapie. Zudem wird der Einsatz von telemedizinischen Verfahren zur Einschätzung der Spendetauglichkeit geregelt, die aufgrund entsprechender Änderungen im Transfusionsgesetz (TFG) zulässig wurden. Eine obere Altersgrenze ist komplett entfallen: Zukünftig ist für volljährige Erst- und Wiederholungspendende nur die individuelle ärztliche Einschätzung bzgl. der Spendefähigkeit maßgeblich.

Auch laut der Gesamtnovelle 2023 müssen die Röhrchen für immunhämatologische Untersuchungen (Blutgruppe, Antikörpersuchtest, Coombstest) mit Namen, Vornamen und Geburtsdatum beschriftet werden, und es ist eine nur für diesen Zweck bestimmte Probe erforderlich. Die geforderte Aufbewahrung der Proben im Labor bleibt mit mindestens zehn Tagen nach Abschluss der Untersuchungen ebenfalls unverändert. 

Literatur:

1. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). Aufgestellt gemäß §§ 12 a und 18 Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. Gesamtnovelle 2023. Deutscher Ärzteverlag, Köln.
2. Richter-Kuhlmann E: Hämotherapie und Blutspende – Geänderte Auswahlkriterien. Deutsches Ärzteblatt 2023; 120: A1416/1418.

Neue ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für das Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die durch das Auftreten von venösen und arteriellen Thrombosen (insbesondere tiefe Bein- und Becken- oder Armvenenthrombosen, Lungenembolien, Schlaganfall) und/oder Schwangerschaftskomplikationen (Frühaborte und -geburten) charakterisiert ist.

DR. MED. ATHANASIOS VERGOPOULOS

Das APS kann isoliert auftreten (Primäres APS) oder als Sekundäres APS in Zusammenhang mit einer Grunderkrankung (z. B. SLE, Malignome) assoziiert oder aber medikamenteninduziert sein. Ein erhöhtes APS-Risiko besteht bei der Trias: arterielle oder venöse Thrombosen, Aborte und Thrombozytopenie.

Das katastrophale APS ist die schwerste Verlaufsform, die simultan oder innerhalb von einer Woche an drei oder mehr Organsystemen in Verbindung mit dem labordiagnostischen Nachweis und dem histopathologisch bestätigten Verschluss von kleinen Gefäßen auftritt.

Die 2023 aktualisierten APS-Klassifikationskriterien vom American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) umfassen ein viel breiteres Spektrum klinischer Merkmale und eine Neudefinition der Schwangerschaftskomplikationen. Die **Einstufung als APS erfolgt nun, wenn die Eingangskriterien erfüllt sind** (mindestens ein klinisches und ein Laborkriterium innerhalb von drei Jahren) **und mindestens drei Punkte aus den klinischen Bereichen und drei Punkte aus dem Laborbereich erzielt werden** (s. Tabelle 1).

LABORDIAGNOSTIK

Lupus-Antikoagulans (LA) ist der stärkste Prädiktor eines APS gefolgt von Cardiolipin-AK (aCL) und β 2-Glykoprotein I-AK ($\alpha\beta$ 2GPI). Um eine ausreichende Sensitivität zu erzielen, sind alle drei genannten Labortests indiziert.


Das LA wird durch Gerinnungstests (mindestens zwei Screeningtests) identifiziert. Am weitesten verbreitet ist die Kombination einer LA-sensitiven aPTT (activated partial thromboplastin time) mit der dRVVT (diluted Russel's viper venom time). Es wird empfohlen, LA vorzugsweise nicht während des akuten thromboembolischen Ereignisses und vor Beginn einer Antikoagulantien-Therapie durchzuführen.

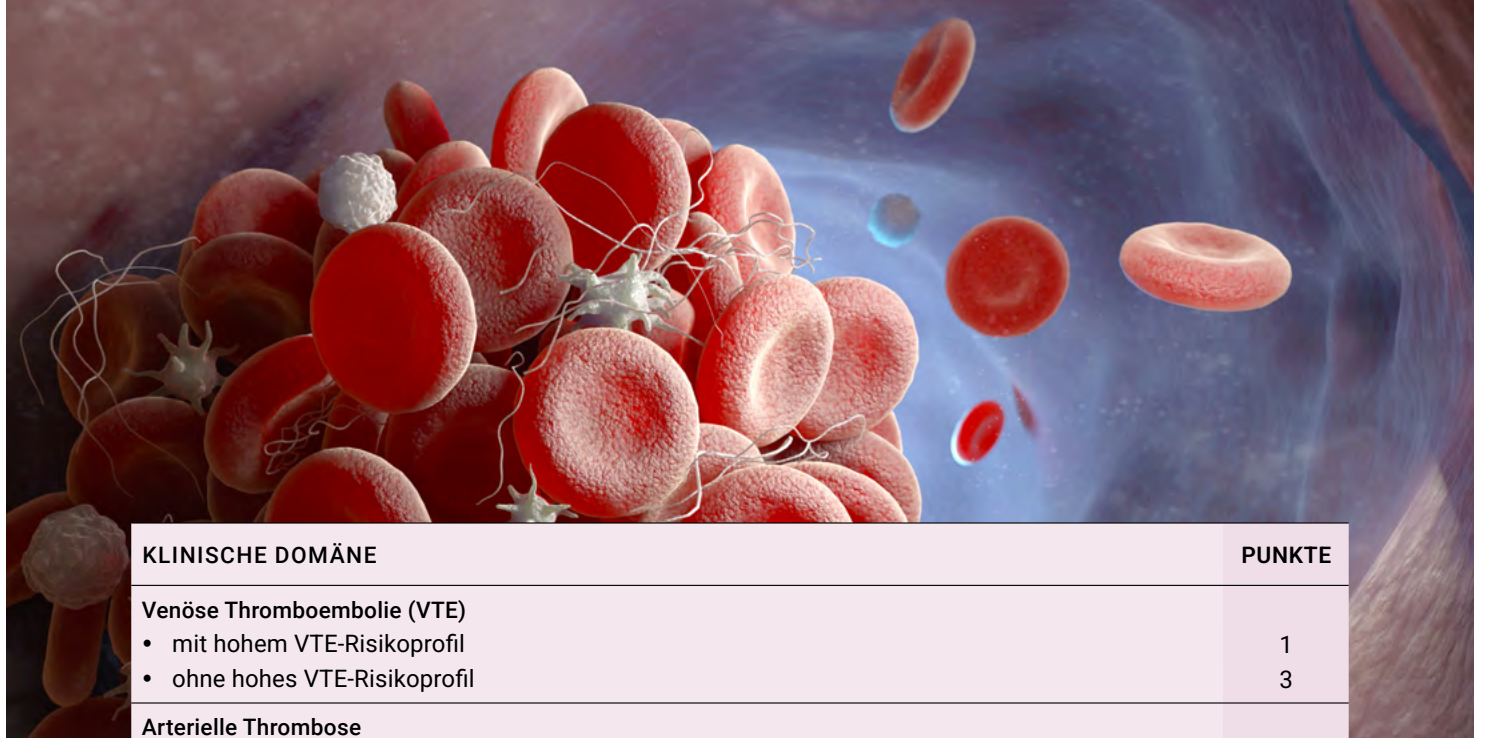
Während der Schwangerschaft sollten LA-Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Die Bestimmung von aCL und anti- β 2GPI erfolgt mit immunologischen Testverfahren (z. B. CLIA). Die Spezifität der IgG-AK ist höher als die der IgM-AK. Da AK vom IgM-Isotyp insbesondere auch passager bei Infektionserkrankungen oder medikamenteninduziert auftreten können, ist zur Diagnosestellung eines APS die Bestätigung des ersten positiven Befundes nach zwölf Wochen erforderlich. Niedrige AK-Spiegel sind von fraglicher Relevanz.

LABORMERKMALE DER NEUEN APS-KLASSIFIKATION

1. Quantifizierung der Einzel-, Doppel- und Dreifach-aPL-Positivität auf der Grundlage verschiedener Domänen und Gewichtung.
2. Trennung von Cardiolipin-AK (aCL)-/ β 2-Glykoprotein I-AK ($\alpha\beta$ 2GPI) in IgG- und IgM-Isotypen, um zu vermeiden, dass aPL-positive Patienten mit isolierten aCL-/ $\alpha\beta$ 2GPI-IgM-Isotypen in die gleichen Patientenkohorte einbezogen werden, wie diejenigen mit aCL-/ $\alpha\beta$ 2GPI-IgG-Isotypen.
3. Definition von zwei Stufen der aCL-/ $\alpha\beta$ 2GPI-Positivität, die als klinisch relevant angesehen werden (moderat oder deutlich erhöhte IgG- oder IgM-AK-Konzentrationen).

Die neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für das APS erreichen durch die Anhebung der Grenzwerte für die positive Wertung der Labortests und die geringere Gewichtung der weniger spezifischen IgM-aPL (1 Punkt) gegenüber persistierendem Lupus-Antikoagulans und den IgG-aPL (je nach Höhe 4 bis 7 Punkte) eine sehr hohe Spezifität von 99 % bei allerdings geringerer Sensitivität und dürfen deutlich besser geeignet sein, APS-Patienten zu charakterisieren. 



KLINISCHE DOMÄNE	PUNKTE
Venöse Thromboembolie (VTE)	
• mit hohem VTE-Risikoprofil	1
• ohne hohes VTE-Risikoprofil	3
Arterielle Thrombose	
• mit hohem kardiovaskulären Risikoprofil	2
• ohne hohes kardiovaskuläres Risikoprofil	4
Mikrovaskuläre Manifestationen	
• vermutet	2
• etabliert	5
Schwangerschaftskomplikationen	
• drei konsekutive Frühaborte (< 10. SSW) und/oder Fruchttod in der 10.–15. SSW	1
• Fruchttod in der 16.–33. SSW ohne schwere Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz	1
• schwere Präeklampsie oder schwere Plazentainsuffizienz < 34. SSW mit/ohne Fruchttod	3
• schwere Präeklampsie und schwere Plazentainsuffizienz < 34. SSW mit/ohne Fruchttod	4
Herzklappen	
• verdickt	2
• Vegetationen	4
Thrombozytopenie (min. 20–130 G/l)	2
LABORDOMÄNE (APL)	PUNKTE
Lupus-Antikoagulans (LA) – ohne Interferenz mit Antikoagulantien	
• einmalig positiv	1
• persistierend positiv (2 x im Abstand von mindestens 12 Wochen)	5
aCL und/oder aβ2GPI (EIA) – 2 x im Abstand von \geq 12 Wochen)	
• nur IgM: mittel bis hoch positiv für aCL und/oder a β 2GPI	1
• IgG: mittelhoch positiv für aCL und/oder a β 2GPI	4
• IgG: hoch positiv für aCL oder a β 2GPI	5
• IgG: hoch positiv für aCL und a β 2GPI	7
Abstand \leq 3 Jahre zum klinischen Ereignis	

Tabelle 1. Gewichtung der APS-Klassifikationskriterien (ACR/EULAR, 2023)
 modifiziert nach: www.rheumamanagement-online.de

Literatur:

- Miyakis S et al. International Consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306
- Lakos G et al. International Consensus Guidelines on Anticardiolipin and Anti- β 2-Glycoprotein I Testing. Arthritis & Rheumatism, Vol. 64, No. 1, January 2012, pp 1–10
- Nayfe R et al. Seronegative antiphospholipid syndrome. Rheumatology 2013;52:1358-1367
- Devreese KMJ et al. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2018; 16:809-813
- Barbhaiya M et al. 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification criteria. Arthritis Rheumatol 2023 Oct;75(10):1687-1702.

Kryptosporidien: Nicht nur bei Immunsuppression relevant

Kryptosporidien sind weltweit verbreitet. Bekannt sind mittlerweile mindestens vierundvierzig Spezies, die größtenteils auch Haus- und Wildtiere infizieren können; *Cryptosporidium hominis* wird jedoch fast ausschließlich beim Menschen gefunden. Neben *C. hominis* wird vor allem *C. parvum* beim Menschen nachgewiesen.

PROF. DR. MED. RALF IGNATIUS

Die Erreger kommen in zwei verschiedenen Formen vor: Die ausgesprochen umweltstabilen Oozysten (sie sind auch resistent gegenüber der Trinkwasserchlorung!) dienen der Weiterverbreitung, während im Dünndarm die sexuelle und asexuelle Vermehrung der Erreger durch die vegetativen Formen erfolgt. Der Mensch steckt sich meist über mit Oozysten **kontaminierte Nahrungsmittel oder Trinkwasser** an; Ausbrüche sind nicht selten. Eine weitere Infektionsquelle liegt im akzidentellen Verschlucken von Wasser beim **Baden oder Schwimmen in Seen**.

In Deutschland ist die Kryptosporidiose nach der Giardiasis die **zweithäufigste meldepflichtige Parasitose** mit einer **erhöhten Anzahl gemeldeter Fälle** in der Zeit von **Juli bis November**. Das RKI gibt für 2020 eine Inzidenz von 1,4 Erkrankungen/100.000 Einwohner an, was im Vergleich mit den vorherigen 5 Jahren einen pandemiebedingten Rückgang um 36 % bedeutete; 1.190 Meldungen erfüllten die RKI-Falldefinition. Die geographische Verteilung zwischen den einzelnen Bundesländern variierte dabei erheblich (*siehe Abb. 1*). Im selben Jahr wurden 13 Ausbrüche mit insgesamt 32 Patienten gemeldet.

Die **höchsten altersspezifischen Inzidenzen** wurden bei **1- bis 9-jährigen Kindern** gesehen (*siehe Abb. 2*). Diese Altersverteilung verdeutlicht, dass die häufige Annahme, dass Kryptosporidien vor allem immungeschwächte Patienten infizieren, nicht zutrifft. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen waren Mädchen bzw. Frauen häufiger infiziert als Jungen bzw. Männer, wobei vor allem bei Erwachsenen von einer deutlichen Untererfassung auszugehen ist. Die meisten Kryptosporidiosen werden in Deutschland erworben. Es kommen jedoch auch reiseassoziierte Infektionen

vor, deren Anteil an der Gesamtzahl der Infektionen im Jahr 2020 allerdings pandemiebedingt vergleichsweise gering war.

Nach einer Inkubationszeit von 7 bis 10 (1 bis 12) Tagen entwickelt sich in Abhängigkeit vom Immunstatus ein variables Krankheitsbild. Immungesunde können selbstlimitierte **akute Durchfälle und abdominale Beschwerden**, gelegentlich auch **Fieber** entwickeln; asymptomatische Infektionen kommen ebenfalls vor. Bei Immunsupprimierten, v. a. AIDS-Patienten, können **chronische Diarrhoen** mit zum Teil **erheblichen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten** entstehen, die zum Tode führen können. Malabsorption und Befall der Gallenwege können ebenfalls auftreten.

Die Labordiagnose erfolgt über den **Erregernachweis im Stuhl**, wobei die Erreger aufgrund ihrer geringen Größe (4–6 µm) in der einfachen lichtmikroskopischen Untersuchung auf Parasiten und Wurmeier nicht erkannt werden können. Der **Nachweis mittels PCR** ist sensitiver als die lichtmikroskopische Untersuchung nach säurefester Färbung oder der Nachweis parasitärer Antigene und wurde aus diesem Grund 2022 in den EBM aufgenommen. Sämtliche Erregernachweise in Verbindung mit einer akuten Infektion sind **meldepflichtig**.

Neben einer primär **symptomatischen Therapie** mit Rehydratation und ggf. Motilitätshemmern können als antiparasitäre Medikamente Paromomycin, Albendazol, Azithromycin oder das in Deutschland nicht zugelassene Nitazoxanid eingesetzt werden, wobei für alle genannten Wirkstoffe die Studienlage unzureichend ist. HIV-Patienten profitieren von einer retroviralen Therapie und der damit verbundenen Verbesserung des Immunstatus. 💧

Literatur:

1. Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber Kryptosporidiose. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Kryptosporidiose.html#doc2398518bodyText3
2. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020, Berlin 2021

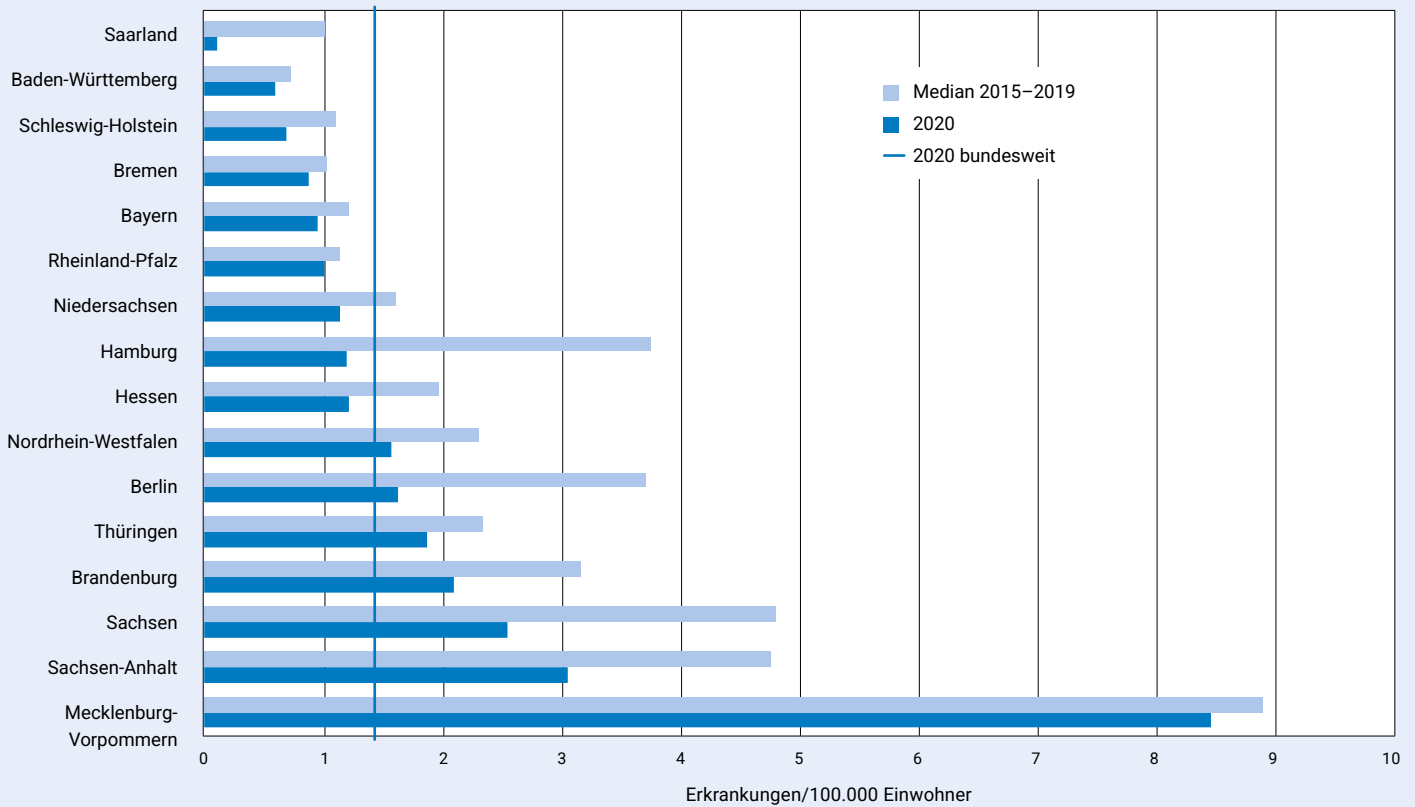


Abbildung 1. Übermittelte Kryptosporidiosen pro 100.000 Einwohner nach Bundesland, Deutschland, 2020 (n = 1.190) im Vergleich mit den Vorjahren.

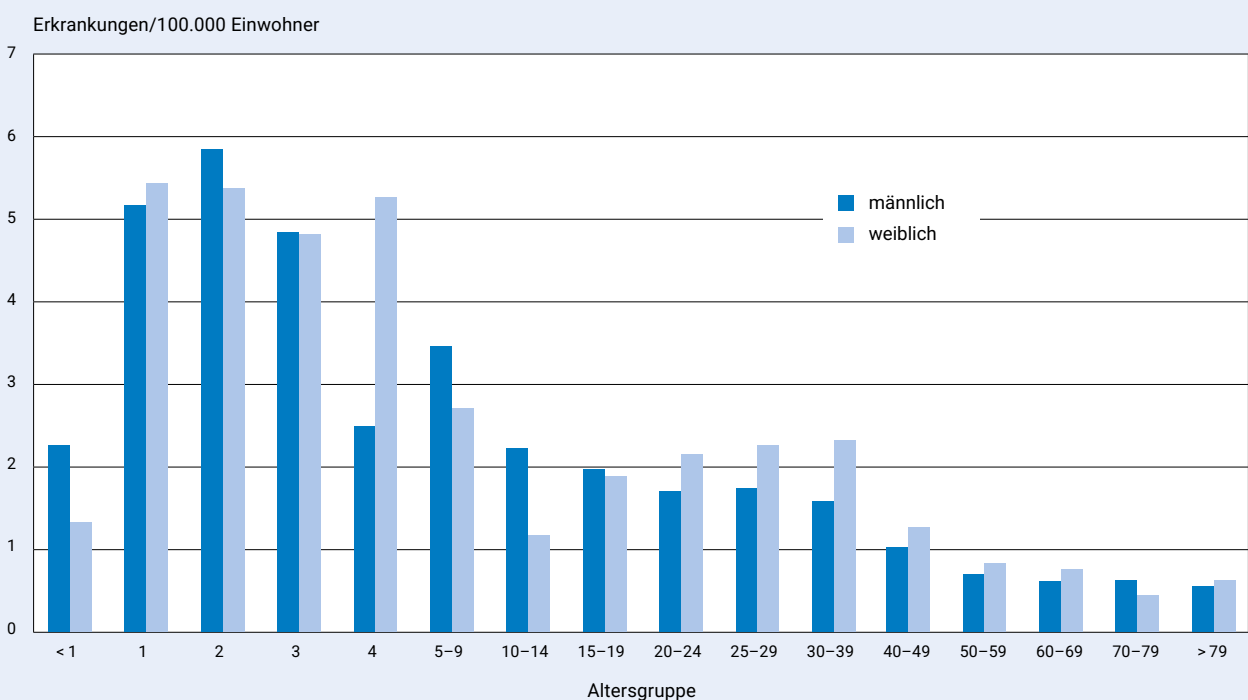


Abbildung 2. Übermittelte Kryptosporidiosen pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Deutschland, 2020 (n = 1.190).

Vitamin B12

FALLVORSTELLUNG

Blutbildveränderungen beim Vitamin B12-Mangel

Eine 68-jährige Patientin stellte sich bei zunehmender Abgeschlagenheit und gehäuften Infekten in der Arztpraxis vor.

DR. MED. ADRIANNA JAGIELLO

Labordiagnostisch wurde zunächst ein großes Blutbild bestimmt (s. Abb. 1). Dabei zeigte sich eine Bizytopenie: eine Leukopenie mit einer schweren Neutropenie von 0,23 G/l (RW: 1,7–7,2) und eine makrozytäre, hyperchrome Anämie von 9,4 g/dl (RW: 12,0–15,4).


Differenzialdiagnostisch kamen hier vor allem eine akute Leukämie, eine toxische Ursache und ein Substratmangel in Frage. Eine akute Leukämie konnte mittels eines manuellen Differenzialblutbildes ausgeschlossen werden, da mikroskopisch keine Blasten zu sehen waren. Anamnestisch gab es des Weiteren keinen Hinweis auf eine toxische Genese der Blutbildveränderungen. Die Patientin berichtete bei weiteren Nachfragen, dass sie sich seit Jahren vegetarisch ernähren würde. Daraufhin erfolgte eine Vitamin B12-Bestimmung, die einen deutlich erniedrigten Wert ergab (s. Abb. 2). Nach Substitution von Vitamin B12 normalisierten sich die Blutbildbefunde im Verlauf.

Vitamin B12 (Cobalamin) ist ein essentielles Vitamin für die DNA-Synthese, das vor allem über tierische Nahrungsmittel aufgenommen wird. Bei einem Mangel kommt es zu einer Störung der Zellbildung, vornehmlich der Kerne. Am stärksten ist die Erythropoese betroffen, aber auch die anderen Zelllinien können betroffen sein, so dass eine Panzytopenie mit einer stark erhöhten LDH (häufig > 1000 U/l) typisch ist.

Die Anämie ist hyperchrom und makrozytär, außerdem sind die Retikulozyten erniedrigt, da es zu keiner Ausreifung der Erythrozytenvorstufen kommt. Im Ausstrich kann man neben der Panzytopenie folgende Veränderungen feststellen: Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie, basophile Tüpfelung der Erythrozyten, Jolly-Körperchen und hypersegmentierte Granulozyten (s. Abb. 3).

Bei einem Vitamin B12-Mangel ist nicht nur die Bildung der Blutzellen gestört, sondern auch die Bildung der Nervenzellen, so dass neurologische Ausfälle auftreten können. Die Schädigung dieser ist im Gegensatz zur Störung der Erythropoese nicht reversibel und es resultieren bleibende Schäden. Anzumerken ist, dass nur ein kleiner Teil der Patienten mit Vitamin B12-Mangel auch Blutbildveränderungen (megaloblastäre Anämie) hat. Besonders im Alter gehen die neurologisch-psychiatrischen Symptome (Gangataxie, Parästhesien, Abnahme des Vibrations- und Lagesinns, Kraftlosigkeit, kognitive Störungen, Antriebsminderung, Depression, Demenz) den hämatologischen Veränderungen häufig um Monate bis Jahre voraus, sodass schon bei einem klinischen V. a. einen Vitamin B12-Mangel auch ohne Blutbildveränderungen eine Vitamin B12-Bestimmung erfolgen sollte.

WICHTIGSTE URSACHEN DES MANGELS SIND:

- Mangelnde Zufuhr (bei 40% der Vegetarier, Alkoholkonsum, Neugeborene/gestillte Kleinkinder von vegetarischen Müttern)
- Malabsorption bei intestinalen Erkrankungen, z. B.
 - Intrinsic-Faktor-Defizit (Perniziöse Anämie, Z. n. Gastrektomie)
 - Achlorhydrie (häufig im Alter), atrophische Gastritis (H. pylori), H2- oder Protonenpumpenblocker, bakterielle Überwucherung, Pankreasinsuffizienz, M. Crohn 

Unsere Laborinformation zur Vitamin B12-Bestimmung finden sie unter [www.labor28.de/Fachinformationen/Laborinformationen/Hämatologie/Vitamin B12/HoloTC](http://www.labor28.de/Fachinformationen/Laborinformationen/Hämatologie/Vitamin-B12/HoloTC)

HAEMATOLOGIE		RICHTWERT	
Grosses Blutbild			
Leukozyten	0.9 G/l	3.6–10.2	
Erythrozyten	2.61 T/l	3.90–5.15	
Hämoglobin	9.4 g/dl	12.0–15.4	
	5.8 mmol/l	7.5–9.6	
Hämatokrit	26.4 %	35.5–45.0	
	0.26 l/l	0.36–0.45	
MCHC (HbE)	36.0 pg	27.0–33.5	
	2.2 fmol	1.7–2.1	
MCHC	35.6 g/dl	31.5–36.0	
	22.1 mmol/l	19.5–22.3	
MCV	101.1 fl	80.0–99.0	
RDW	14.8 %	< 15.0	
Thrombozyten	237 G/l	150–370	
Differentialblutbild (mechan.)			
Segmentkernige Neutrophile	0.23 G/l	1.70–7.20	
	27.0 %	40.0–70.0	
Lymphozyten	0.59 G/l	1.10–4.00	
	69.0 %	20.00–44.00	
Monozyten	< 0.10 G/l	0.10–0.90	
	< 0.1 %	2.0–9.5	
Eosinophile	< 0.03 G/l	0.02–0.50	
	3.0 %	0.5–5.5	
Basophile	< 0.10 G/l	< 0.20	
	1.00 %	< 1.75	

Abbildung 1. Großes Blutbild

		RICHTWERT
Vitamin B12	140 pg/ml	197–1200
	103 pmol/l	145–886
		Diagnostischer Graubereich: 197–350 pg/ml; 145–258 pmol/l

Abbildung 2. Vitamin B12-Bestimmung

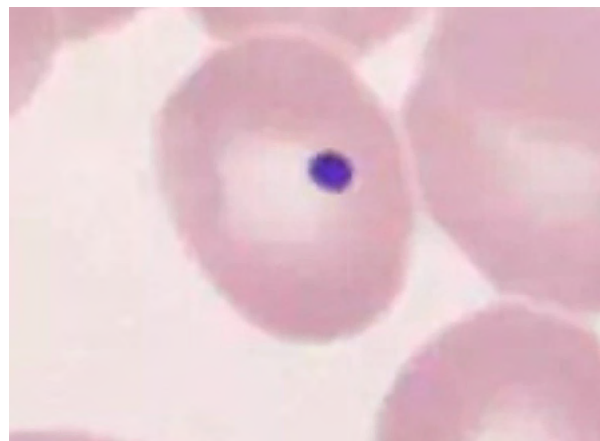
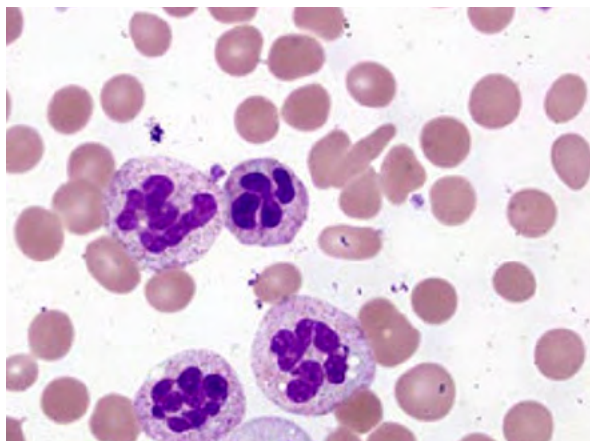


Abbildung 3. Manuelles Differentialblutbild: Hypersegmentierte Granulozyten (links), Jolly-Körperchen (rechts)

Das Labor 28-Magazin ist eine Publikation der
Labor 28 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 2024



Gedruckt auf 100 % Altpapier aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft