



# Magazin



## SARS-CoV-2 – Die Pandemie bricht über uns herein

Es erscheint in der Erinnerung so weit zurückzuliegen, dabei ist es nicht einmal vier Monate her: Da saßen wir Ärztinnen und Ärzte im Labor zusammen und haben uns über die Bedeutung der ersten Berichte zu neuartigen Lungenerkrankungen im fernen China unterhalten.

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

Schnell war klar, dass es sich um eine durch ein neuartiges Virus ausgelöste und damit übertragbare Infektionserkrankung handelt. Aufmerksam verfolgten wir die Entwicklung der ersten PCR-Verfahren hier in Berlin und entschieden uns, das Labor auf die Einführung dieser Untersuchung vorzubereiten, nicht ahnend, dass bereits wenige Wochen später der medizinische Bedarf an zuverlässiger Diagnostik eine unvorhersehbare dynamische Entwicklung nehmen würde.

Ein erstes wichtiges Signal war die Entscheidung des GKV-Systems, die Diagnostik bereits zum 01. Februar 2020 in den Leistungskatalog des EBM aufzunehmen und dieses Leistungsgeschehen auch unmittelbar außerhalb der morbiditätsbedingten Gesamtvergütung zu finanzieren. Zu diesem frühen Zeitpunkt gab es die ersten Entwicklungen verschiedener molekularbiologischer Methoden für den sicheren Nachweis von SARS-CoV-2 mit einer PCR aus dem Nasen-/Rachenabstrich. Dank der guten und sehr vertrauensvollen Zusammenarbeit mit anderen Laboren und aufgrund des raschen Austausches von Erfahrungen konnten wir verschiedene metho-

dische Ansätze in unserem Labor prüfen und im Hinblick auf die Zuverlässigkeit der diagnostischen Aussage untersuchen. Hier war Teamarbeit gefragt, und es machte uns froh und stolz, dass MTLA, Biologen und Fachärztinnen und Fachärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie gemeinsam das Vorgehen für uns von der Probenentnahme über alle logistischen Fragen bis hin zum analytischen Vorgehen und der Befundübermittlung rasch strukturiert und organisiert hatten und somit eine diagnostisch sehr gute und robuste Methode etablieren konnten.

Da war das Infektionsgeschehen noch nicht in Berlin angekommen; deutschlandweit lag die Zahl der mit PCR bestätigten Infizierten noch unter 100. Doch die Besorgnis stieg von Tag zu Tag, auch durch ein sehr intensives mediales Geschehen zur Entwicklung und Ausbreitung der Pandemie. So war es wichtig, alle Kolleginnen und Kollegen im Labor umfassend über das Virus und die Infektion zu informieren und der weiteren Entwicklung entsprechend auf dem aktuellen Stand des Wissens zu halten. Kaum hatten wir uns nach Ab-

*Lesen Sie weiter auf Seite 3 >*

### IN DIESER AUSGABE

SARS-CoV-2 – Die Pandemie bricht über uns herein.....	1
Biochemische Diagnostik bei Verdacht auf Präeklampsie.....	3
<i>Fallbeschreibungen:</i> Schwangerschaftsscreening auf Toxoplasma-gondii-Antikörper.....	4
<i>Hämoglobin E –</i> Strukturvariante mit $\beta$ -Thalassämiecharakter.....	5
Anämieabklärung bei chronischen Erkrankungen.....	7
<i>Pharmakogenetik –</i> <i>Der aktuelle Stand (Teil III)</i> Weitere pharmakogenetische Ansätze.....	8
Rationale Antibiotikatherapie der unkomplizierten Zystitis.....	10
<i>Laborinformationen und</i> <i>Diagnostische Pfade</i> .....	12



schluss aller notwendigen Vorbereitungen zur Einführung der PCR-Diagnostik entschieden und darüber informiert, nahm die Zahl der bisher noch geringen Überweisungen deutlich zu. Und gleich am ersten Routine-Diagnostiktag gab es den ersten meldepflichtigen positiven Befund bei uns, einer der frühen Fälle in Berlin.

SARS-CoV-2 war jetzt da, doch noch ahnten wir nicht, dass nicht mal zwei Wochen später sich scheinbar alles fast ausschließlich um die Bewältigung dieser, zumindest nach unserem Gefühl, auf uns zurasenden Infektionswelle drehen würde. Besonnenheit und Ruhe, Kraft und Ausdauer und ein gutes Miteinander waren jetzt für das, was schon alle „Corona-Krise“ nannten, gefragt. In nur wenigen Tagen war nichts mehr so wie vorher. Alle gewohnten Vorgehensweisen und Abläufe galt es zu überprüfen und auf das übergeordnete Ziel der Pandemiebekämpfung hin anzupassen. Mit rasch zunehmender Fallzahl und auch nach der raschen Verbreitung der Infektion im Zusammenhang mit Besuchen in Berliner Clubs stellten sich neue Fragen, die Unsicherheit und weitere Besorgnis bei allen auslösten: Bin ich Kontaktperson? Ist mein leichter Husten jetzt eine COVID-19-Erkrankung? Wo und wie leicht stecke ich mich an? Was ist zu tun?

Es gab viel zu besprechen, zu erklären und zu organisieren, denn mittlerweile gab es eine erhebliche tägliche Zunahme an Überweisungen für die SARS-CoV-2-Diagnostik, die das engagierte und motivierte Team der Molekularbiologie bis an die Grenze und bisweilen darüber hinaus brachte bis hin zu der Frage, ob denn auch genügend Reagenzien für all die vielen Un-

tersuchungen verfügbar sein würden. Für die ärztlichen Kolleginnen und Kollegen stand das Telefon mit Anrufen besorgter Bürgerinnen und Bürger und vielen Nachfragen der zuweisenden Praxen nicht mehr still. Dazu galt es, die ebenfalls jeden Tag steigende Anzahl an positiven Befunden persönlich vorab telefonisch zu übermitteln.

Die Öffentlichkeit war aufgerufen zur Abstandshaltung und Kontaktreduktion, in Arztpraxen fanden sich immer weniger Patientinnen und Patienten aus Angst vor einer Ansteckung ein. Mit dem Ergebnis, dass im Labor innerhalb kurzer Zeit bisweilen weniger als die Hälfte der sonst üblichen Überweisungsfälle zu untersuchen waren. Jetzt entstand eine zusätzliche Verunsicherung darüber, was das zu bedeuten hatte und wie lange es anhalten würde.

In diesem Zustand mit täglich wechselnder Dynamik und ständiger Anspannung befinden wir uns nun fast zwei Monate. Langsam macht sich hier eine gewisse Routine breit. Abstandsregeln mit Umsetzung in allen Bereichen einschließlich des Pausenraums, der Umgang mit dem latenten persönlichen Risiko einer Infektion, das Wissen um die Möglichkeiten des eigenen Schutzes stärken das Selbstvertrauen. Die Erkenntnis, dass wir uns über eine längere Zeit bis zur Verfügbarkeit von wirksamen Therapien und Impfungen auf besondere Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie einzustellen haben, bewirkt, dass wir die Abläufe, Verhaltens- und Verfahrensregeln hierauf abstimmen. Dabei gewinnen wir das Gefühl, dass es uns auch helfen wird, die nächste Grippezeit, die in einigen Monaten beginnen wird, gut zu meistern.

Die Arztpraxen und Krankenhäuser stellen sich ebenfalls darauf ein; die bisher ausgebliebenen Patienten gehen bei akuten Beschwerden oder zur Kontrolle ihrer chronischen Erkrankungen wieder zum Arzt. Das führt zu einer entsprechenden Inanspruchnahme von Diagnostik und für uns im Labor zum gewohnten Umfang an diagnostischen Fragestellungen.

Unser Zwischenfazit: Die in der Intensität nicht vorhersehbare und schwer einschätzbare SARS-CoV-2-Epidemie mit ihren allgemeinen sowie in unserer Arbeitswelt spürbaren Auswirkungen zeigt uns mehr denn je, dass wir mit einer Zusammenarbeit, die auf Vertrauen und eigenes Zutrauen ausgerichtet ist sowie einer Fokussierung auf das Wesentliche, die Herausforderungen gut meistern können.

Dabei hat sich herausgestellt, dass die menschlichen Faktoren, eine positive Einstellung, eine auf die Stärken jeder Person ausgerichtete Strategie unter Bewahrung von Humor und Freude an der täglichen Arbeit wichtig sind. Wir sind auch dankbar dafür, dass wir für unsere Arbeit und das Engagement so außerordentlich viel positive Anerkennung und Wertschätzung erfahren haben. Auch das hilft, weiterhin alle Kräfte für die anstehende Zeit zu mobilisieren und für eine gute Versorgung zu bündeln. 💧



# Biochemische Diagnostik bei Verdacht auf Präeklampsie

Hypertensive Erkrankungen treten in 6–8 % aller Schwangerschaften auf. Sie tragen zu 20–25 % der perinatalen Mortalität bei und stehen in Europa an führender Stelle der mütterlichen Todesursachen. Dabei ist die Präeklampsie von besonderer Bedeutung.

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

Ihre Inzidenz in Europa beträgt ca. 2 %. Ein erhöhtes anamnestisches Risiko für deren Entwicklung besteht z. B. bei Frauen mit vorbestehender Hypertonie, Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, BMI > 30, Z. n. Präeklampsie, Autoimmunerkrankungen bzw. APS (Antiphospholipid-Syndrom). Zu den schwangerschaftsassozierten Risikofaktoren zählen bspw. Mehrlingschwangerschaft und IVF/Eizellspende. Das **HELLP-Syndrom**, mit der typischen Trias aus Hämolyse (vermindertes Haptoglobin), erhöhten Leberenzymen (GOT, GPT) und Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100 G/l), ist ebenfalls häufig mit einer Präeklampsie assoziiert. Eine kausale Therapie der Präeklampsie fehlt bislang, daher richtet sich der Fokus zur Senkung der maternalen und kindlichen Morbidität und Mortalität auf die Früherkennung und Risikostratifizierung sowie die Optimierung der klinischen Betreuung und Entbindung.

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) hat 2019 gemeinsam mit den österreichischen und schweizerischen Fachgesellschaften die aktuell überarbeitete **S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen** veröffentlicht und die **Definition der Präeklampsie angepasst**. Die wichtigste Neuerung betrifft die Feststellung, dass bei jedem (auch vorbestehend) **erhöhten Blutdruck  $\geq 140/90$  mm Hg** in der Schwangerschaft **mit mindestens einer neu aufgetretenen Organmanifestation** (Niere, Leber, respiratorisches System, hämatologisches System, Plazenta [SGA (small for gestational age)/UGR (intrauterine growth retardation)], zentrales Nervensystem), welche keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann, eine Präeklampsie vorliegt, **auch wenn die klassische Proteinurie** (mit Eiweißausscheidung  $\geq 300$  mg/d oder Protein/Kreatinin-Quotient  $\geq 30$  mg/mmol) **fehlt**.

Neben dem Screening auf Präeklampsie im II. und III. Trimenon mittels regelmäßiger Erhebung von Blutdruck und Proteinurie, wurden in der aktuellen Leitlinie zusätzlich **biochemische Marker** in der Diagnostik und Prädiktion der Präeklampsie berücksichtigt. Zur Risikoabschätzung kommt daher neben der Dopplersonographie der Arteria uterina auch die **Bestimmung angiogener Faktoren** zum Einsatz.

## PRÄEKLAMPISIE-MARKER

Die pathophysiologischen Zusammenhänge der Präeklampsie sind bisher noch nicht vollständig geklärt, im Zentrum steht jedoch die Plazenta. Bei drohender Präeklampsie ändern sich die Serumspiegel der angiogenen plazentaren Botenstoffe: Bereits bevor die ersten Symptome einer Präeklampsie auftreten, ist aufgrund der verstärkten plazentaren Expression des Anti-Angiogenesefaktors **sFlt-1 (soluble fms-like Tyrosinkinase-1)** dessen Serumspiegel **erhöht**. Im Gegensatz dazu ist der Serumspiegel des Pro-Angiogenesefaktors **PlGF (placental growth factor)** **erniedrigt**. Die Befundinterpretation orientiert sich am Konzentrationsverhältnis zwischen sFlt-1 und PlGF.

## BEURTEILUNG DER PRÄEKLAMPISIE-MARKER

Der **Quotient aus sFlt-1 und PlGF** kann, wie in einer Vielzahl von Studien belegt wurde, für die Diagnostik, Prädiktion und Prognoseeinschätzung der Präeklampsie verwendet werden. Die DGGG-Leitlinie betont jedoch, dass nicht bei allen Schwangeren ein Screening mit dem sFlt-1/PlGF-Quotienten durchgeführt werden soll.

	INTERPRETATION	KONSEQUENZ
85 (110)	Präeklampsie mit drohenden Komplikationen Sensitivität 88 % Spezifität 99,5 %	Klinikvorstellung
38	hohes Risiko für Präeklampsie und/oder Komplikationen PPV 36,7 % für 4 Wochen (PE) PPV 65,5 % für 4 Wochen (PE und/oder Komplikationen)	Verlaufskontrolle in 1 Woche
	Ausschluss Präeklampsie NPV 99,3 % für 1 Woche NPV 97,8 % für 4 Wochen	Verlaufskontrolle in 4 Wochen

Abb.: Klinisches Management „Ampel“ (Orientierung an den klinischen Trennwerten des sFlt-1/PlGF-Quotienten)<sup>3</sup>

Lesen Sie weiter auf Seite 4 >

In der großen internationalen Multicenterstudie PROGNOSIS (Prediction of short term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia) konnte gezeigt werden, dass Frauen, bei denen der entsprechende klinische Verdacht besteht, **innerhalb einer Woche keine Präeklampsie entwickeln, wenn der sFlt-1/PIGF-Quotient unter dem Trennwert (Cut-off) von 38 liegt.**

Bei einem Quotienten >38 ist hingegen das Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie innerhalb der darauffolgenden 4 Wochen erhöht, so dass diese Schwangeren entsprechend engmaschiger überwacht werden sollten. Darüber hinaus

ist der Cut-off des sFlt-1/PIGF-Quotienten vom Schwangerschaftsalter abhängig. Für die früh einsetzende Präeklampsie (**early onset**; ab vollendeter SSW 20–SSW 34) wird ein **Cut-off von 85** und zur Diagnose einer spät einsetzenden Präeklampsie (**late onset**; nach der vollendeten 34. SSW) ein **Cut-off von 110** verwendet.

Basierend auf der Evidenz aus vielfältigen klinischen Studien wurden diese Erkenntnisse in einen klinischen Management-Algorithmus überführt. Dieses sog. Ampelmodell (siehe Abb.) dient zur Entscheidungsfindung bei Frauen mit Verdacht auf Präeklampsie.

## FAZIT

Mit der Bestimmung des Konzentrationsverhältnisses zwischen den Angiogenesefaktoren **sFlt-1** und **PIGF** im mütterlichen Serum ist neben der klinischen und Ultraschall-basierten Diagnostik eine labor-diagnostische Einschätzung und Früherkennung einer Präeklampsie möglich. Zur Beurteilung des sFlt-1/PIGF-Quotienten ist die Angabe des Schwangerschaftsalters (SSW+Tag) zum Zeitpunkt der Blutentnahme erforderlich. Das Messergebnis liegt innerhalb von 24 Stunden vor. (Für Schwangere ab SSW 24+0 erfolgt seit dem 01.10.2019 lt. EBM eine Vergütung der Leistungen außerhalb der morbiditätsbedingten Gesamtvergütungen.) ♦

## Literatur

- 1.) Schlembach D, Stepan H, Verlohren S et al. (2019) Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. [www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-018.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-018.html)
- 2.) Zeisler H, Hund M, Verlohren S. et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med 2016; 374: 13–22
- 3.) Verlohren S. Neue Trends in der Diagnostik und Therapie der Präeklampsie. Frauenheilkunde Update 2018; 12: 535–546
- 4.) Stepan H et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of preeclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice; Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 241-246

# Fallbeschreibungen: Schwangerschaftsscreening auf Toxoplasma-gondii-Antikörper

Eine kürzlich erschienene Studie zu Toxoplasma gondii geht davon aus, dass jährlich 1,3% der Frauen in Deutschland serokonvertieren, d.h., sich mit T. gondii infizieren und spezifische Antikörper entwickeln. Die Autoren leiten davon ab, dass es pro Jahr zu 6.393 Serokonversionen während der Schwangerschaft kommt, d.h. in ca. 1% aller Schwangerschaften.<sup>1</sup>

DR. MED. ANTJE-BEATE MOLZ | DR. MED. JOHANNES FRIESEN

Bei einer in der Schwangerschaft stattfindenden Erstinfektion mit T. gondii nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung auf den Feten mit der Dauer der Schwangerschaft zu (1. Trimester ca. 15%, 3. Trimester ca. 60%), während die Schwere der durch den Parasiten hervorgerufenen Krankheitssymptome abnimmt. Wird der Erreger im ersten Trimenon auf das Ungeborene übertragen, ist meist ein Abort die Folge. Im 2. Trimenon kann es zum Auftreten schwerer Missbildungen kommen, während bei einer späteren Übertragung am häufigsten eine Retinochorioiditis auftritt.<sup>2</sup> In Deutschland ist Hochrechnungen zufolge mit über 1.200 kongenital infizierten Kindern zu rechnen.<sup>3</sup>

Trotz der hohen Anzahl von Serokonversionen in der Schwangerschaft und entsprechender Empfehlungen<sup>2</sup> sowie der Möglichkeit einer spezifischen Therapie ist das T. gondii Antikörper-Screening nicht Teil der Mutterschaftsrichtlinien. Wird ein Screening in der Schwangerschaft durchgeführt, wird empfohlen<sup>2</sup>, IgG- und IgM-Antikörper gleichzeitig zu bestimmen, da bei einer Infektion IgM-Antikörper bis zu 14 Tagen vor den IgG-Antikörpern nachweisbar sein können. Vermutlich um den schwangeren Kassenpatientinnen Kosten zu ersparen, werden jedoch oft nur T. gondii IgG-Antikörper untersucht.

In unserem Labor werden die Reste von Serumproben Schwangerer tiefgefro-

ren, sodass zur Aufklärung von Infektionszeitpunkten diese Rückstellproben im Nachhinein untersucht werden können. Im Folgenden werden zwei Fälle einer Toxoplasmose während der Schwangerschaft aus dem letzten Jahr beschrieben, die aufgrund isolierter Toxoplasma-IgG-Testung erst mehrere Monate nach erfolgter Infektion bemerkt wurden und somit erst verzögert behandelt werden konnten.

## FALL EINER NICHT ERKANNTEN TOXOPLASMOSE IN DER FRÜHSCHWANGERSCHAFT

Toxoplasma-IgG-Antikörper wurden in der 7. SSW untersucht und waren negativ.

Erst in der 29. SSW wurden die Toxoplasma-IgG-Antikörper erneut kontrolliert und ergaben jetzt ein deutlich positives Ergebnis entsprechend einer Serokonversion. Die IgM-Antikörper waren ebenfalls positiv und die Avidität (Reife) der IgG-Ak niedrig. Somit war davon auszugehen, dass es in der Zwischenzeit zu einer Erstinfektion gekommen war. Um den Infektionszeitpunkt besser eingrenzen zu können, wurde die Rückstellprobe aus der 7. SSW erneut auf IgG- und auch auf IgM-Antikörper untersucht. Es wurden deutlich positive IgM-Ak nachgewiesen bei Bestätigung der zu diesem Zeitpunkt negativen IgG-Ak.

Somit muss von einer akuten Toxoplasmose in der Frühschwangerschaft ausgegangen werden. Obwohl die Transmissionsrate in dieser Schwangerschaftsphase

nur gering und dann meist ein Abort die Folge ist, wurde eine Therapie empfohlen. Diese konnte nur verspätet durchgeführt werden. Der Ultraschall war im vorliegenden Fall unauffällig und es kam termingerecht zur Geburt eines gesunden Kindes, sodass vermutlich keine Übertragung auf das Kind stattgefunden hat.

### FALL EINER NICHT ERKANNTEN TOXOPLASMOSE IM 2. TRIMENON

Toxoplasma-IgG-Ak wurden isoliert in der 10. und 22. SSW untersucht und waren jeweils negativ. In der 32. SSW wurden dann Toxoplasmose-IgG nachweisbar im Sinne einer Serokonversion, IgM-Ak waren ebenfalls positiv bei erwartungsgemäß niedriger Avidität der IgG-Ak. Zusammen

mit dem ergänzend durchgeführten Immunoblot musste von einer Infektion innerhalb der letzten 3 Monaten ausgegangen werden. In der Rückstellprobe aus der 22. SSW konnten Toxoplasmose-IgM-Ak nachgewiesen werden, so dass bei zu diesem Zeitpunkt noch negativen IgG-Ak eine frische Toxoplasma-Infektion diagnostiziert wurde. Die Therapie konnte somit nur verspätet eingeleitet werden. Der weitere Verlauf der Schwangerschaft ist uns nicht bekannt.

Diese Fälle verdeutlichen, dass bei initial seronegativen Schwangeren eine gleichzeitige Untersuchung von Toxoplasmose-IgG- und IgM-Ak im weiteren Verlauf der Schwangerschaft sinnvoll ist, um ggf. eine frühzeitige Therapie von Mutter und Kind zu ermöglichen. ♦

#### Literatur

- 1.) Wilking H, Thamm M, Stark K, Aebischer T, Seeber F. Prevalence, incidence estimations, and risk factors of Toxoplasma gondii infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study. Sci Rep. 2016 Mar 3;6:22551.
- 2.) RKI-Ratgeber für Ärzte Toxoplasmose, <https://www.rki.de/>
- 3.) Pleyer U., Groß U., Schlüter D., Wilking H., Seeber F.: Toxoplasmose in Deutschland – Epidemiologie, Diagnostik, Risikofaktoren und Therapie. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 435-44

## Hämoglobin E – Strukturvariante mit $\beta$ -Thalassämiecharakter

Hämoglobinopathien zählen weltweit zu den häufigsten Erbkrankheiten. Bei diesen werden üblicherweise die qualitativen Hämoglobinstrukturvarianten und die quantitativen Thalassämien unterschieden. Bei den Strukturvarianten liegen Hämoglobine mit veränderten Eigenschaften vor.

DR. MED. LUKAS WAGNER

Die sicherlich bekannteste Strukturvariante ist das Hämoglobin S (HbS), das im homozygoten Zustand zur Sichelzellerkrankheit führt (siehe Labor 28-Zeitschrift Nr. 51, 12/2016). Bei den Thalassämien entsteht kein neuartiges Hämoglobin – die Synthese der physiologischen Hämoglobine ist aber mitunter deutlich beeinträchtigt. Die Thalassämien werden je nach betroffener Kette in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Thalassämien unterschieden (siehe Labor 28-Zeitschrift, Nr. 53, 03/2017). Es sei kurz daran erinnert, dass das beim Erwachsenen dominierende Hämoglobin A (HbA) aus einem Tetramer aus je zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ -Ketten besteht ( $\alpha_2\beta_2$ ).

Hämoglobin E (HbE,  $\alpha_2\beta_2^E$ ) ist die vermutlich weltweit häufigste humane Hb-

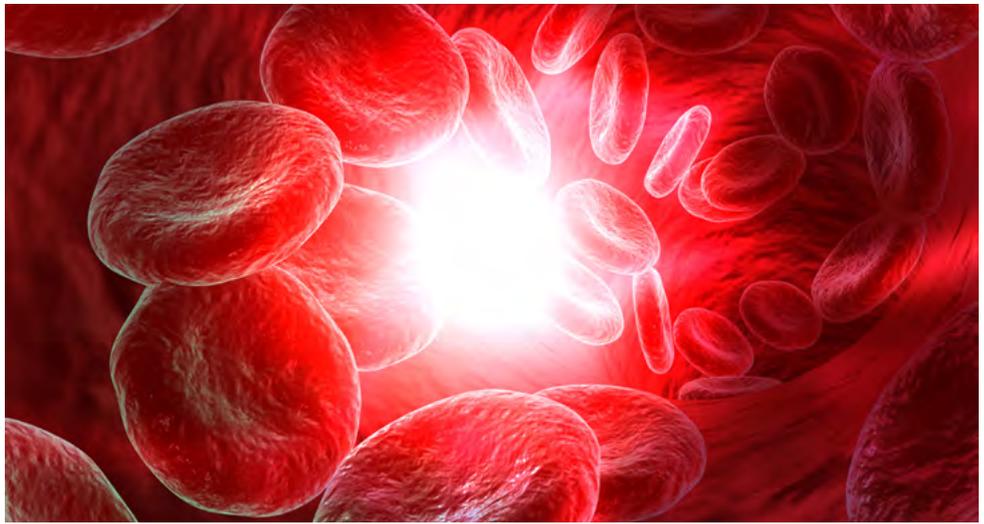
Strukturanomalie. Sie ist vor allem im **ostasiatischen Raum** weit verbreitet. In bestimmten Regionen Indochinas sind mehr als die Hälfte der Bewohner Merkmalsträger. Durch die Migration zählt HbE aber auch in Deutschland zu den häufigsten Strukturanomalien und ist nach HbS die am häufigsten im Labor 28 nachgewiesene Strukturvariante.

Die Mutation, die zum Hämoglobin E führt, liegt auf dem  $\beta$ -Globingen (HBB-Gen). Die Punktmutation (HBB: c.79G>A,  $\beta^E$ -Allel) führt nicht nur zu einem Austausch von Glutaminsäure gegen Lysin an Peptidposition 27 (p.Glu27Lys), sondern es entsteht auch eine sog. *kryptische Spleißstelle*. Dies führt zu einer ge-

änderten Prozessierung der  $\beta^E$ -prä-mRNA und letztlich zu einer verminderten Synthese der varianten  $\beta^E$ -Kette. Eine verminderte Synthese der  $\beta$ -Globinkette ist das Charakteristikum der  $\beta$ -Thalassämien, so dass das  $\beta^E$ -Allel auch Eigenschaften eines milden  $\beta$ -Thalassämieallels ( $\beta^+$ ) aufweist.

HbE weist durch eine gestörte Affinität des  $\beta^E$ -Globins zur  $\alpha$ -Globinkette eine oxidative Instabilität auf. Daher kann es bei Patienten unter **oxidativem Stress** zu einer meist milden Hämolyse kommen. Diese oxidative Instabilität verleiht einen **relativen Schutz gegenüber der Malaria** und führte dazu, dass sich die Variante in Südostasien herausselektierte.

Lesen Sie weiter auf Seite 6 >



Trotz der oxidativen Sensibilität führt HbE erfreulicherweise jedoch selten zu schwerwiegenden klinischen Konsequenzen. Eine reine HbE-Homozygotie ist klinisch meistens inapparent. Laborchemisch imponiert durch die verminderte  $\beta^E$ -Kettensynthese bei der HbE-Heterozygotie und stärker bei der -Homozygotie ein der  $\beta$ -Thalassämia minor-ähnliches Bild mit bisweilen leichter Anämie bei Hypochromasie, Mikrozytose, konsekutiver Erythrozytose und Targetzellen (Schießscheibenzellen). Nachweismethode der Wahl ist die **Hämoglobinelektrophorese**.

Bei der **HbE-Heterozygotie** bestehen üblicherweise 30–45% des Gesamthämoglobins aus HbE (siehe Abb. 1). Bei **homozygotem Vorliegen** von HbE fehlt HbA komplett, da kein physiologisches  $\beta$ -Globin produziert wird. Daher besteht bei diesen

Patienten das Hämoglobin zu ca. 95% aus HbE (siehe Abb. 2). Ein jeweils verminderter Anteil an HbE kann auf einen zeitgleich vorliegenden Eisenmangel oder eine zusätzliche  $\alpha$ -Thalassämie hinweisen.

In **Kombination mit anderen Hämoglobinopathien** kann jedoch das Vorliegen von HbE klinisch relevante Krankheitsbilder verursachen. Aufgrund der hohen weltweiten Prävalenz von Hämoglobinoopathien sind diese Kombinationen keine Seltenheit und zeigen durch die zahlreichen Kombinationsmöglichkeiten ein breites klinisches Bild.

Die Vielzahl an möglichen Kombinationen würde den Umfang dieses Artikels sprengen. Ein Verdacht auf eine solche Kombinationsform ergibt sich häufig aus der Zusammenschau der Klinik des Patienten (z. B. Verschlusskrisen), den Blutbild-

parametern sowie den Ergebnissen der Hb-Elektrophorese (siehe Diagnostischer Pfad Nr. 28 von Labor 28, V. a. Hämoglobinopathie).

Kurz seien die beiden häufigsten klinisch-relevanten Kombinationsformen genannt: Die compound-heterozygote Kombination aus HbE und  $\beta$ -Thalassämien (**HbE- $\beta$ -Thalassämie**) kann dem klinischen Erscheinungsbild einer  $\beta$ -Thalassämia intermedia oder sogar major entsprechen. Das simultane Vorliegen von HbE und HbS führt zur sog. **HbSE-Krankheit**, die sich klinisch wie eine deutlich abgeschwächte Sichelzellerkrankung präsentiert. Aber auch bei der HbSE-Krankheit sind gefäß-okklusive Ereignisse beschrieben. Bei obigen Kombinationsformen finden sich jeweils charakteristisch-wegweisende Veränderungen in der Hb-Elektrophorese (siehe Abb. 3). ♦

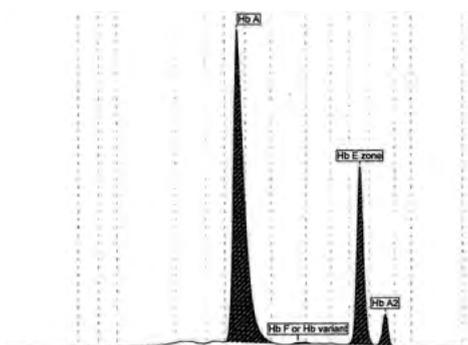


Abbildung 1:

Kapillarelektrophorese bei HbE-Heterozygotie

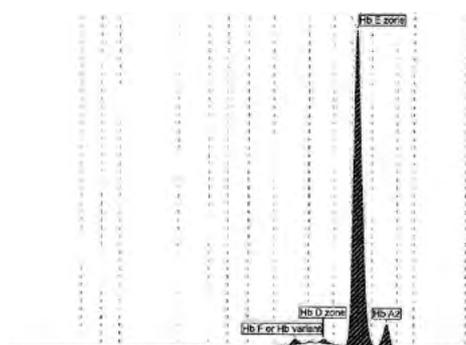


Abbildung 2:

Kapillarelektrophorese bei HbE-Homozygotie

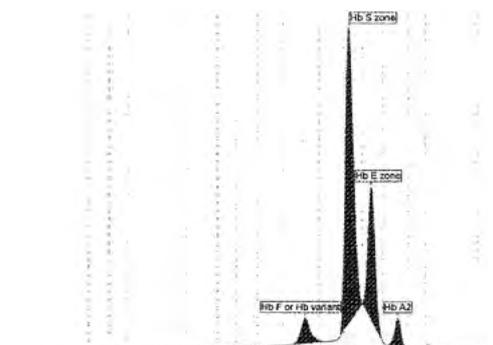


Abbildung 3:

Kapillarelektrophorese bei HbSE-Krankheit

#### Literatur

- 1.) E. Kleihauer unter Mitarbeit von E. Kohne und A. E. Kulozik.: Anomale Hämoglobine und Thalassämiesyndrome: Grundlagen und Klinik. Ecomed, Landsberg 1996
- 2.) S. Fucharoen, D. J. Weatherall: The Hemoglobin E Thalassemias. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. Band 2, Nr. 8, 1. August 2012
- 3.) H. H. M. Knox-Macaulay, M. M. Ahmed, D. Gravell, S. Al-Kindi, A. Ganesh: Sickle cell-haemoglobin E (HbSE) compound heterozygosity: a clinical and haematological study. International Journal of Laboratory Hematology. Band 29, Nr. 4, August 2007

# Anämieabklärung bei chronischen Erkrankungen

Eine Ursachenabklärung einer Anämie bei chronischen Erkrankungen wie z. B. Tumorerkrankungen, chronischen Entzündungen oder Autoimmunerkrankungen gestaltet sich mit den Standardanämieparametern wie z. B. Ferritin, Transferrin und Serumeisen teilweise schwierig.

DR. MED. ADRIANNA JAGIELLO

Der Parameter Ferritin, der die Speichereisenkonzentration anzeigt, ist ein Akut-Phase-Protein, das im Rahmen von Entzündungen ansteigt. Ein Eisenmangel kann hier kaschiert werden. Transferrin wiederum ist ein Negativ-Akut-Phase-Protein, d.h. der Parameter sinkt bei Entzündungen, so dass die Transferrinsättigung z. B. bei einem Eisenmangel falsch erhöht sein kann. Dies erschwert die klinische Interpretation der Messergebnisse. Außerdem wird im Rahmen eines entzündlichen Geschehens das Protein Hepcidin vermehrt produziert, das in dem Eisenstoffwechsel wichtige Aufgaben übernimmt. Es hemmt die Eisenaufnahme im Darm und reduziert die Freisetzung aus den Zellen, so dass ein funktioneller Eisenmangel die Folge ist. Die Eisenspeicher sind ausreichend gefüllt, jedoch ist die Eisenversorgung für die Erythropoese unzureichend.

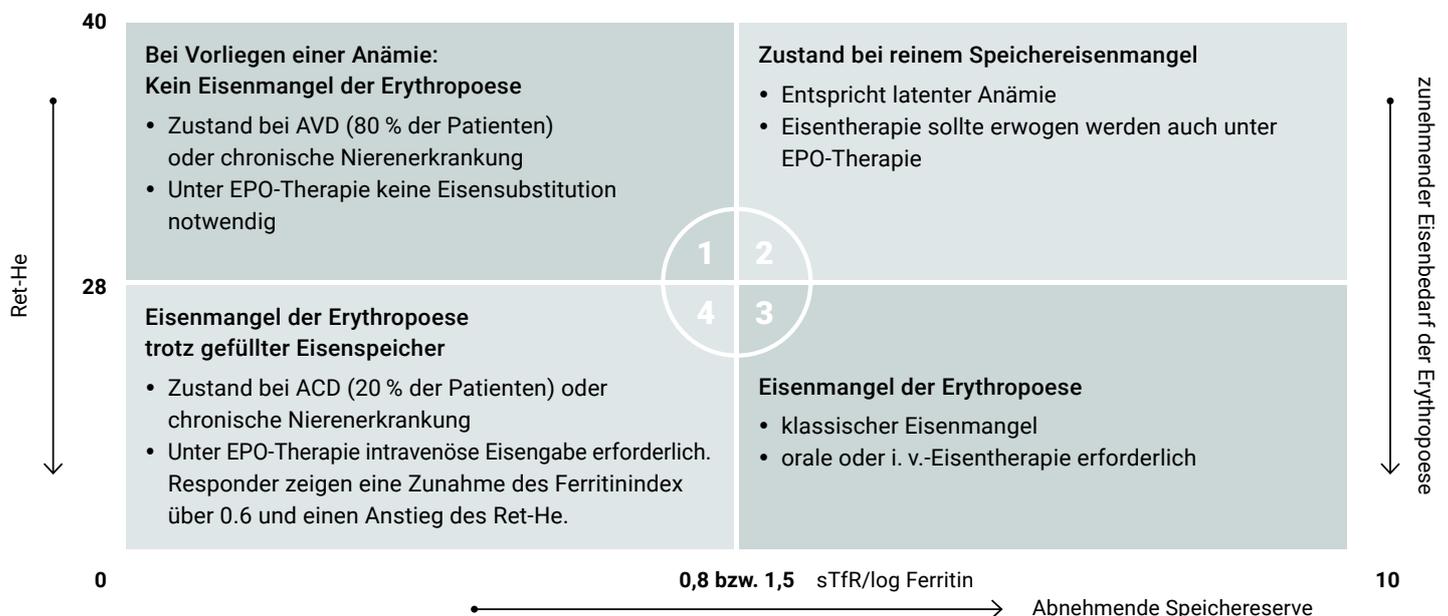
Bei Patienten mit einer chronischen Erkrankung und dem V.a. einen Eisenmangel empfehlen wir eine Ergänzung der Standardanämieparameter. In Frage kommen hier Ret-He (Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent) und der Thomas-Plot.

Das **Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent** gibt den durchschnittlichen Hb-Gehalt von Retikulozyten an. Es ist ein früher Marker eines funktionellen Eisenmangels, da die Reifungszeit der Retikulozyten nur wenige Tage beträgt und sie nur 1–3 Tage im peripheren Blut zirkulieren. Es wird somit die aktuelle Bioverfügbarkeit von Eisen für die Erythropoese angezeigt, sodass der Parameter für die frühzeitige Diagnose und Therapiekontrolle der Eisenmangelanämie verwendet werden kann.

Der **Thomas-Plot** hilft bei der Abgrenzung zwischen funktionellem und klassischem Eisenmangel, er ermöglicht außer-

dem die Überwachung der Eisen- und/oder Erythropoetintherapie. Für die Erstellung des Diagramms sind die Bestimmung von Retikulozyten-Hämoglobin, löslichen Transferrinrezeptor und Ferritin notwendig. Abhängig von den Messwerten ist das Ergebnis in einem der vier Quadranten des Diagramms zu finden.

Wir bieten für unsere Einsender bei einem Indikationsauftrag „V. a. Eisenmangelanämie“ eine Stufendiagnostik an. Es erfolgt zunächst die Bestimmung eines kleinen Blutbildes. Bei erniedrigtem Hämoglobinwert schließt sich automatisch dann die Untersuchung von Ferritin und ggf. CRP, löslichem Transferrin-Rezeptor und Retikulozyten-Hämoglobin einschließlich des Eisendiagramms (Thomas-Plot) an. Die Parameter werden nach Bedarf ergänzt (siehe Laborinformation Nr. 145 „Anämie/ Eisenstoffwechsel 4-Felder-Diagramm“). 



**Abbildung:** Diagnostisches Diagramm zur Klassifizierung eines Eisenmangels insbesondere bei ACD/renalder Anämie

Literatur:

- 1.) Labor und Diagnose, L. Thomas, TH-Books, 8. Auflage, 2012
- 2.) Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen: Retikulozytenhämoglobin und löslicher Transferrinrezeptor, Thomas, Lothar, Dtsch Arztebl 2005; 102(9): A-580 / B-488 / C-455
- 3.) Retikulozytenhämoglobin und hypochrome Erythrozyten – Parameter zur Bestimmung des Eisenstatus, Sysmex Themenblatt, 2017
- 4.) Der aktuelle Fall des Halbjahres: Therapiemonitoring des Eisenmangels bei einer Colitis ulcerosa, Sysmex, 04/2005

# Pharmakogenetik – Der aktuelle Stand

## Weitere pharmakogenetische Ansätze

Teil 3

DR. MED. ATHANASIOS VERGOPOULOS

### HLA-ALLELSTATUS ALS PHARMAKOGENETISCHER PRÄDIKTOR

*HLA-B\*57:01 wurde in Teil 1 dieses Artikels behandelt (Labor 28-Magazin # 61, Dezember 2019).* Träger des HLA-A\*31:01-Allels (Prävalenz 2–5 % unter Nordeuropäern) haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Carbamazepin-induzierte Hypersensitivitätsreaktionen. In der Fachinformation wird deshalb vor Verschreibung von Carbamazepin die entsprechende Genotypisierung empfohlen.

Für Patienten asiatischer Herkunft ist zudem der Ausschluss des HLA-B\*15:02 wichtig, da dieses mit schweren teils letal verlaufenden dermatologischen Nebenwirkungen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) assoziiert ist. Gleiches gilt für Phenytoin. Ein gesteigertes Risiko für toxische epidermale Nekrolyse wurde auch bei HLA-B\*58:01-Allelträgern unter der Therapie mit Allopurinol beobachtet.

### WEITERE PHARMAKOGENETISCHE BEISPIELE

Ein weiteres Beispiel einer genetisch bedingt veränderten Arzneimittelwirkung sind Varianten der Plasmacholinesterase, die über das Gen BCHE kodiert werden und zu einer prolongierten Muskelrelaxation nach Succinylcholin-Gabe führen. Der sogenannte Dibucointest kann durchgeführt werden, um atypische Varianten in Form der Aktivitätsminderung nachzuweisen. Die routinemäßige Anwendung pharmakogenetischer Tests ist bis heute jedoch nur bei familiärer Disposition für die Maligne Hyperthermie zu empfehlen.

Bei der Malignen Hyperthermie (MH) handelt es sich um eine pharmakogenetisch bedingte Ca<sup>2+</sup>-Regulationsstörung der Skelettmuskulatur. Bei genetisch prädisponierten Personen kann die Gabe volatiler Anästhetika (Flurane) sowie depolarisierender Muskelrelaxantien (z. B. Suxamethason) zu einer potenziell lebensbedrohlichen hypermetabolischen Stoffwechselentgleisung führen.

Die molekulargenetische Untersuchung ist neben dem Muskelkontraktionstest ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik. Mutationen im Ryanodinrezeptor 1 (RYR1) sowie im Dihydropyridin-Rezeptor (CACNA1S) sind mit einer Prädisposition für MH assoziiert.

Obwohl die Assoziation zwischen Mutationen im mitochondrialen Genom und der Aminoglykosid-induzierten Ototoxizität seit vielen Jahren belegt ist, hat sich ein generelles Screening auf diese Polymorphismen im klinischen Alltag bislang nicht etabliert.

### PHARMAKOGENETIK IN DER PRAXIS

Die „Guideline on good pharmacogenomics practice“ (Europäische Arzneimittelagentur [EMA] 2018) umfasst die Grundsätze zur Verwendung genomischer Biomarker bei der Arzneimittelentwicklung. Durch das zunehmende Verständnis darüber, wie sich interindividuelle genetische Varianten auf die Antwort auf Arzneimittel auswirken, besteht jetzt die Möglichkeit, die genomischen Informationen als Grundlage für ein geschätztes individuelles Ansprechen auf die medikamentöse Behandlung heranzuziehen. Dies führt zu einem Übergang von einer bevölkerungsbezogenen Verordnung mit einer üblichen allgemeinen Dosierung (one-size-fits-all dosing) zu einer personalisierten Behandlung.

Die Identifizierung der genomischen Variabilität zur Erklärung oder Vorhersage der Reaktion eines Patienten auf ein bestimmtes Arzneimittel hat sich hauptsächlich auf die Variation der Gene konzentriert, die für Arzneimittelmetabolisierungsenzyme, Arzneimitteltransporter und Arzneimittelzielstrukturen (drug targets) codieren. Es werden in der Regel ultraschnelle (ultra-rapid, UM), ausgeprägte (extensive, EM), intermediäre (IM) und langsame (poor, PM) Metabolisierer unterschieden. Die pharmakogenetische Diagnostik kann in folgenden Situationen erwogen werden:

- Das Arzneimittel hat eine enge therapeutische Breite
- Durch TDM wurden unerwartet hohe oder niedrige Plasmakonzentrationen bei klinisch üblichen Dosen gefunden
- Das Arzneimittel oder sein Metabolit wird bevorzugt durch ein Enzym mit bekannten genetischen Polymorphismen abgebaut. Der Genotyp ist mit der Wirkung des Medikaments verbunden. Es bestehen funktionell bedeutsame Risikoerhöhende Genpolymorphismen, dass das Arzneimittel bei PM zu hoch (Gefahr einer Intoxikation) und bei UM zu niedrig (Nichtansprechen) dosiert wird.
- Bei Polymedikation und Verdacht auf Medikamenten-Wechselwirkungen
- Bei Verdacht auf oder zum Ausschluss von mangelnder Compliance

Bei der Durchführung der pharmakogenetischen Untersuchungen sowie eventuell für die Erstellung eines pharmakogenetischen Ausweises ist es (die Extraktion hochwertiger genomischer DNA vorausgesetzt) wichtig zu entscheiden, wie viele und welche Polymorphismen der einzelnen zu untersuchenden Gene analysiert werden sollen.

Eine wichtige Rolle bei der Auswahl der zu untersuchenden genetischen Varianten spielt auch die ethnische Herkunft der Patienten. Voraussetzung ist ein gut belegtes Genotyp/Phänotyp-Verhältnis, d. h. der Genotyp muss einen relevanten Einfluss auf den Phänotyp bzw. das Therapieergebnis (Ansprechen, unerwünschte Wirkungen) haben (kausale, funktionell relevante Sequenzveränderungen). Es ist wichtig, dass die durchgeführten Analysen und untersuchten Genbereiche bzw. Allele ausgewiesen werden. Die betroffenen Substrate, alternative Metabolisierungswege und Wechselwirkungen bei Polytherapie, sowie Hinweise auf Möglichkeiten der Überwachung des Therapieverlaufs sollten je nach Fragestellung erwähnt werden.

Die Pharmakogenetik ist ein komplexes Gebiet und steht in der Zukunft vor erheblichen Herausforderungen.



Einschränkungen bei der Umsetzung der Pharmakogenetik in die Praxis sind:

- eine nicht immer ausreichende Sensitivität (viele Mutationsereignisse, mehrere beteiligte Gene und Faktoren, die den Phänotyp mitbestimmen und die durch die „targeted“ Genotypisierung nicht berücksichtigt werden können) und Spezifität (weitere Faktoren, die erforderlich sind für die Manifestation des Phänotyps bei positivem Befund, variable Penetranz) des genetischen Tests
- teilweise fehlende Kenntnis über die Bedeutung der Testergebnisse für die klinische Praxis. Eine wesentliche Voraussetzung für die praktische Anwendung der Pharmakogenetik ist, dass Leitlinien entwickelt werden, die aufzeigen, welche therapeutischen Konsequenzen sich aus bestimmten Genotypen ergeben.
- das Fehlen großer prospektiver randomisierter Studien, die nachweisen, dass eine Genotyp-gesteuerte Behandlung klinisch valide und kosteneffizient ist.

Kostensteigerungen aufgrund der intensivierten Diagnostik stehen Kostensenkungen durch Anwendung von effektiveren Therapieformen sowie durch Vermeidung von Nebenwirkungen und unnötigen Behandlungen gegenüber. In diesem Sinne werden gegenwärtig laufende Studien weitere Informationen zum Nutzen der auf Pharmakogenetik basierten Pharmakotherapie liefern.

Einer informierten schriftlichen Patienteneinwilligung zur pharmakogenetischen Untersuchung kommt große Bedeutung zu. Im Rahmen der ärztlichen Aufklärung und Beratung sind dem Patienten die Konsequenzen und therapeutische Möglichkeiten in Abhängigkeit

vom Untersuchungsergebnis darzustellen und anzubieten. Von diagnostisch tätigen und behandelnden Ärzten würde dann erwartet, die Patienten bei der Entscheidungsfindung, etwa für oder gegen eine Therapie im Rahmen der personalisierten Medizin, fachkundig zu unterstützen.

Es wird jetzt erwartet, dass genetische Konstellationen, die in bestimmten genetischen Subpopulationen zu unterschiedlichen Ergebnissen (outcome) führen, vor der Registrierung des Arzneimittels berücksichtigt werden. Ein Kennzeichnungstext (labeling), der sich auf entsprechende Genotypen bezieht, kann entweder nur Informationszwecken dienen, empfohlen werden oder obligatorisch sein. Dies hängt von den verfügbaren Daten und den erwarteten Auswirkungen auf Wirksamkeit und Sicherheit ab.

Wenn eine Dosistitration nicht zufriedenstellend oder durchführbar ist und sich die in der genetischen Subpopulation erzielte Exposition nicht als wirksam oder sicher erwiesen hat, sollte der Genotyp vor Therapiebeginn durch eine validierte Methode bestimmt und ggf. eine Dosisanpassung empfohlen werden. Wenn es nicht möglich ist, angemessene Dosen zu verabreichen, sollte eine Kontraindikation in Betracht gezogen werden, die sich nach der betroffenen Population richtet. In jedem Fall sollten Anstrengungen unternommen werden, um dem verschreibenden Arzt oder Patienten eindeutige Informationen und Empfehlungen zum Arzneimittelgebrauch bereitzustellen (EMA 2012).

Mittlerweile haben viele Arzneimittelhersteller Informationen zu relevanten Stoffwechselwegen sowie pharmakogeneti-

sche Hinweise in die Fachinformationen aufgenommen. Es wird zugleich angestrebt, parallel einen pharmakogenetischen Test zu entwickeln. Bei der Zulassung eines Arzneimittels gilt es noch zu beachten, dass der pharmakogenetische Test vor oder zeitgleich mit dem Arzneimittel als in-vitro-Diagnostikum zugelassen werden muss (**Companion Diagnostics**). Hierzu gibt es bereits etliche Beispiele (Abacavir und HLA-B\*57:01, Eliglustat und CYP2D6, Ivacaftor und G551D-Mutation im CFTR-Gen, Thiopurine und TPMT, 5-Fluorouracil und DPD, zahlreiche onkologische Arzneistoffe und EFGR/KRAS/BRAF). Nach Zulassung des pharmakogenetischen Tests und des Arzneimittels ist bei jedem Patienten vor erstmaliger Anwendung die pharmakogenetische Analyse durchzuführen. Somit wird die sichere und wirksame Anwendung eines Medikamentes gewährleistet und die Therapieeffizienz optimal gestaltet.

Personalisierte Medizin entwickelt sich in einem komplexen und dynamischen Umfeld. Der aktive Umgang mit Gesundheitsdaten und -informationen macht den Schutz von sensiblen Patientendaten und Persönlichkeitsrechten wichtiger als je zuvor. Patienten, Ärzte, Leistungserbringer, Kostenträger, Forschungseinrichtungen sowie die pharmazeutische und medizintechnische Industrie sind wichtige Akteure in dieser Entwicklung. Die zunehmende und immer differenziertere Erfassung von Biomarkern und die informationstechnisch gestützte Auswertung großer Mengen an Patientendaten entwickelt sich zur zentralen Herausforderung der kommenden Jahre, während das Thema IT- und Datensicherheit noch mehr in den Mittelpunkt rückt. 💧

#### Literatur

- 1.) Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring, Hanns-Georg Klein, Ekkehard Haen, De Gruyter 2018
- 2.) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung gemäß §23 Abs. 2 Nr 1b GenDG. Bundesgesundheitsbl. 2017, 60:472-475
- 3.) Guideline on good pharmacogenomics practice, European Medicines Agency 2018
- 4.) Guideline on the use of pharmacogenetics methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products, European Medicines Agency, 2012
- 5.) Pharmacogenomics knowledge base (PharmGKB), [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)
- 6.) Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling with Labeling Text, <https://www.fda.gov/media/124784/download>
- 7.) [www.fda.gov/drugs/science-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling](http://www.fda.gov/drugs/science-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling)

# Rationale Antibiotikatherapie der unkomplizierten Zystitis

Harnwegsinfektionen (HWI) stellen im ambulanten Bereich einen der häufigsten Gründe für einen Arztbesuch dar. In 74 % der Fälle erfolgt die Verschreibung eines Antibiotikums. Durch den hohen Einsatz von Antibiotika der Zweiten Wahl (v. a. Cephalosporine und Fluorchinolone, welche eigentlich für schwer verlaufende sowie von Komplikationen begleitete Infektionen vorgesehen sind) in der empirischen Therapie ambulanter HWI kommt es zu einer zunehmenden Resistenzbildung.

DR. MED. THOMAS FREUND

Eine Zystitis präsentiert sich klinisch häufig mit Algurie, imperativem Harndrang und Pollakisurie. Für eine unkomplizierte Zystitis sprechen das Fehlen von funktionellen oder anatomischen Anomalien, relevanter Nierenfunktionsstörungen sowie Begleiterkrankungen (zum Beispiel angeborene oder erworbene Störungen der Immunität, immunsuppressive Therapie, entgleister Diabetes mellitus).

Bei Auftreten eines klopfschmerzhaften Nierenlagers, Flankenschmerzen, Fieber sowie Übelkeit und Erbrechen besteht der Verdacht auf eine Pyelonephritis. Die Diagnose lediglich aufgrund klinischer Symptome zu stellen ist mit einer Fehlerquote von bis zu einem Drittel behaftet. Bei bestehender Symptomatik erhöht ein positiver Urinteststreifen weiter die Wahrscheinlichkeit einer Harnwegsinfektion.

Den diagnostischen Goldstandard stellt die mikrobiologische Urinkultur mit Bestimmung der Erregerzahl, Differenzierung und Empfindlichkeitsprüfung dar. *Escherichia coli* stellt mit 76,7 % den mit Abstand häufigsten Erreger unkomplizierter HWI dar, gefolgt von *Proteus mirabilis* (4,7 %), *Staphylococcus saprophyticus* (2,8 %) und *Klebsiella pneumoniae* (2,5 %). Enterokokken (2,5 %) werden häufig bei Mischinfektionen gefunden; ihre klinische Relevanz bleibt fraglich. In der 2018 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichten SARHA-Studie wurde gezeigt, dass im ambulanten Bereich die Resistenz von *E. coli* gegenüber Trimethoprim signifikant geringer ist als in den gesammelten Routinedaten des Antibiotika-Resistenz-Surveillance Programms des Robert Koch-Instituts (ARS).

Die empirische antibiotische Therapie der unkomplizierten Zystitis sollte kurzzeitig entsprechend individuellem Patientenrisiko, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Auswirkungen auf die individuelle Resistenzsituation erfolgen. In der S3-Leitlinie werden neben Fosfomycin-Trometamol als Einmalgabe, Nitrofurantoin, Nitroxolin sowie Pivmecillinam empfohlen. Trimethoprim sollte nur bei lokalen Resistenzen von *E. coli* < 20 % eingesetzt und gegenüber Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) aufgrund der geringeren Nebenwirkungsrate bevorzugt gegeben werden.

Die Spontanheilungsraten der unkomplizierten Zystitis liegen zwar bei 30–50 %, eine antibiotische Therapie hat jedoch eine raschere Symptomlinderung sowie weniger Pyelonephritiden zur Folge. In der Schwangerschaft stehen Pivmecillinam als Antibiotikum der Wahl bei unkomplizierter Zystitis, Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3 und Fosfomycin-Trometamol (Einmaltherapie) zur Verfügung. Bei Kindern wird zur Therapie nicht fieberhafter Harnwegsinfektionen Nitrofurantoin und Trimethoprim über 5–7 Tage empfohlen; je nach klinischer Situation ist gegebenenfalls eine kürzere Therapie möglich.

**Fosfomycin** (ein Phosphonsäurederivat) weist niedrige Resistenzraten (sensible Isolate: *E. coli* 99 %, *P. mirabilis* 88 %, *K. pneumoniae* 87 %; eigene Daten Labor 28, ambulanter Bereich, 2018) und eine geringe Rate an Nebenwirkungen auf. Kontraindikationen stellen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie die orale Gabe bei Mädchen unter 12 Jahren dar.

Bei z. T. schwerwiegenden Nebenwirkungen (Aplastische Anämie, Lungenfibrose, Polyneuropathie) erweisen sich die Resistenzraten für **Nitrofurantoin** (ein Nitrofurantoin) als sehr niedrig (sensible Isolate: *E. coli* 99 %, *Klebsiella spp.* 94 %, *S. saprophyticus* 100 %; eigene Daten Labor 28, ambulanter Bereich, 2018).

Vor sowie unter Therapie sind regelmäßige Blutbild-, Leber- und Nierenwertkontrollen indiziert, um mögliche Organbeeinträchtigungen im Rahmen der Therapie frühzeitig zu erkennen. Gelegentliches Auftreten verschiedener Lungenreaktionen, u. a. Lungenfibrose, sowie einer Polyneuropathie sind in der Regel nur bei Langzeittherapie (> 6 Monate) zu erwarten.

Bei Patienten mit Nieren-, Leberinsuffizienz, Polyneuropathie sowie in der Schwangerschaft und Stillzeit stellt Nitrofurantoin eine Kontraindikation dar. Weiter darf Nitrofurantoin bei Früh- und Neugeborenen (bis Ende des dritten Lebensmonats) und Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel wegen der Gefahr einer hämolytischen Anämie nicht verabreicht werden.

**Nitroxolin** (ein Hydroxychinolin-Derivat) hat antibakterielle und antimykotische Eigenschaften und wirkt als Chelatbildner für zweiwertige Kationen vorwiegend bakteriostatisch. Es wird nach oraler Aufnahme im Darm fast vollständig aufgenommen und vorwiegend renal eliminiert. Seit über 50 Jahren in Deutschland für die unkomplizierte Zystitis zugelassen, wurde es 2017 bei fortbestehend geringen Resistenzraten in die entsprechende S3-Leitlinie aufgenommen. *E. coli* sowie *Proteus spp.*

Sind in der Regel empfindlich gegenüber Nitroxolin. Bei *K. pneumoniae* und *S. saprophyticus* wird über erworbene Resistenzen berichtet.

Vom Europäischen Antibiotika-Sensitivitäts-Test-Komitee (EUCAST) werden bisher nur Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) für *E. coli* angegeben, sodass nur für diesen Erreger eine Empfindlichkeitsprüfung erfolgen kann. Kontraindikationen bestehen bei schwerer Leber- oder Nierenschädigung, Überempfindlichkeit gegenüber Erdnuss und Soja sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Es sei erwähnt, dass es unter Therapie zu einer Gelbfärbung des Urins sowie durch geringfügige Ausscheidung der Wirksubstanz mit dem Schweiß zu einer unbedenklichen, vorübergehenden Gelbfärbung der Haut, den Haaren und Nägeln kommen kann.

**Pivmecillinam** (ein Betalaktamantibiotikum) wirkt bakterizid über Inhibition der Zellwandsynthese. Es bindet jedoch an ein anderes Penicillin-bindendes Protein als andere Penicilline oder Cephalosporine, wodurch es zu einer geringeren Rate an Kreuzresistenzen kommt. Bei einer oralen Bioverfügbarkeit von 60–80%

wird es überwiegend renal ausgeschieden. Es zeigt eine gute Wirksamkeit gegen *E. coli*, *Proteus spp.* sowie *Klebsiella spp.*; Enterokokken sowie *S. saprophyticus* sind dagegen intrinsisch resistent. Kontraindikationen stellen Penicillinallergie, bekannter Carnithin-Mangel, obstruktive Veränderungen des Magen-Darm-Traktes sowie Porphyrie dar. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Pivmecillinam kann auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden sowie bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr.

Zusammenfassend stehen mit Fosfomycin, Nitroxolin und Pivmecillinam mehrere Antibiotika mit gutem Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil zur empirischen antibiotischen Therapie der unkomplizierten Zystitis zur Auswahl. Die Entscheidung über eine antibiotische Therapie bei relativ hohen Spontanheilungsraten der unkomplizierten Zystitis bei prämenopausalen Frauen sollte partizipativ zwischen Arzt und Patient erfolgen. Das Ziel, eine weitere Resistenzbildung zu vermeiden, sollte neben der Wirksamkeit die Auswahl des Antibiotikums ebenfalls beeinflussen. 📌

## IMPRESSUM

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 2020



GEDRUCKT AUF 100% ALTPAPIER  
aus verantwortungsvoller  
Waldwirtschaft

ANTIBIOTIKUM	DOSIERUNG	DAUER	NEBENWIRKUNGEN
Fosfomycin-Trometamol	3000 mg 1 x	1 Tag	gastrointestinale Beschwerden, allergische Reaktion, Erhöhung der Transaminasen und alkalische Phosphatase
Nitrofurantoin	50 mg 4 x tgl.	7 Tage	Hepatotoxizität, Nephrotoxizität, Aplastische Anämie, Polyneuropathie, allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie, Pleuritis, Lungenfibrose
Nitroxolin	250 mg 3 x tgl.	5 Tage	allergische Reaktionen (Soja, Erdnuss, Ponceau 4R (E124)) gastrointestinale Beschwerden, Thrombozytopenie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Gangunsicherheit
Pivmecillinam	400 mg 2–3 x tgl.	3 Tage	vulvovaginale Pilzinfektion, allergische Reaktion, erniedrigte Carnithinspiegel, Thrombozytopenie, Ösophagitis, erhöhte Transaminasen

**Tabelle:** Empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause

### Literatur

- Butler CB et al. Br J Gen Pract 2015; 65(639): 7027.
- Naber KG et al. Eur. Urol. 2008;54:164-78.
- Klingeberg A et al. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 494-500. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0494
- Interdisziplinäre S2 Leitlinie Harnwegsinfektionen. AWMF Registernummer: 043/044, www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/043-044\_S3\_Harnwegsinfektionen\_2017-05.pdf
- Brennen beim Wasserlassen, S3-Leitlinie und Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen, AWMF-Registernummer: 053-001, www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/053-001\_S3\_Brennen\_beim\_Wasserlassen\_2018-09.pdf



Die medizinischen Informationen und Diagnostischen Pfade von Labor 28 finden Sie stets aktuell auf unserer Website.



## LABORINFORMATIONEN

### ALLERGIE

- Allergiediagnostik bei Kindern
- CD 63-Aktivitätsmarker
- Exogen-allergische Alveolitis
- Pseudoallergie (Diaminoxidase als Marker der Histamin-Intoleranz)
- Rekombinante Allergene
- Trypsase

### ENDOKRINOLOGIE/STOFFWECHSEL

#### Andrologie

- Gynäkomastie
- Hypogonadismus des Mannes

#### Diabetes mellitus

- Autoantikörperdiagnostik beim Diabetes mellitus
- Diagnose Diabetes mellitus mit HbA<sub>1c</sub>
- Intaktes Proinsulin/Insulinresistenz
- Standardisierung der Bestimmung von HbA<sub>1c</sub>

#### Fettstoffwechsel

- Fettstoffwechselstörungen
- Lipide Entscheidungsbereiche – Update 2019
- Lipidelektrophorese
- Lipoprotein (a)

#### Gynäkologische Endokrinologie

- Adrenale Hyperandrogenämie
- Anti-Müller-Hormon (AMH)
- Diagnostik PCOS
- HELLP-Syndrom
- Hormone bei gestörter Ovarfunktion
- Makroprolaktin
- Präeklampsie
- Prolaktin
- Schilddrüse und Fertilität
- Schilddrüse und Schwangerschaft

#### Hypertonie

- Hypertonie-Zusammenfassung
- Katecholamine – Katecholaminmetabolite
- Primärer Hyperaldosteronismus

#### Knochenstoffwechsel

- Osteoporose-Knochenstoffwechsel
- Vitamin D-Mangel/Parathormon

#### Schilddrüse

- Schilddrüse und Fertilität
- Schilddrüse und Schwangerschaft

#### Wachstum

- IGF1, IGFBP-3

#### Wasserhaushalt

- CT-proAVP (Copeptin)

### GASTROENTEROLOGIE

- α1-Antitrypsin (AAT)-Mangel
- Akute hepatische Porphyrie
- Autoimmune Lebererkrankungen
- Calprotectin im Stuhl
- Hämochromatose
- Helicobacter pylori – Antigennachweis
- Helicobacter pylori – Labordiagnostik
- Interpretation pathologischer Leberwerte
- Laktose-Intoleranz
- Morbus Wilson
- Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)
- Pankreasinsuffizienz
- Prokollagen-III-Peptid
- Rationelle Labordiagnostik bei akuter Pankreatitis
- Zöliakie – Labordiagnostik
- Zöliakie – HLA-DQ2/DQ8-Bestimmung

### HÄMATOLOGIE

- Anämie/Eisenstoffwechsel
- Eosinophilie
- Erythropoetin (EPO)
- Gezielte Anforderung eines manuellen Blutaussstrichs – wann indiziert?
- Kälteagglutinine
- Kryoglobuline
- Lymphom-Diagnostik

- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
- RDW
- Retikulozytenproduktionsindex (RPI)
- Stufendiagnostik bei V.a. eine Hämoglobinopathie
- Thalassämie-Diagnostik
- Vitamin B12/HoloTC

### HÄMOSTASEOLOGIE

- Anti-Faktor-Xa-Einheiten (Überwachung der NMH-Therapie)
- Antiphospholipid-Syndrom (APS)
- APC-Resistenz/Faktor V-Mutation
- Clopidogrel-/ASS-Non-Responder (Multiplate®)
- D-Dimer
- Dabigatran, Rivaroxaban: Neue Testverfahren zur Konzentrationsbestimmung
- Diagnostik von Thrombozytenfunktionsstörungen (PFA-100®)
- Einfluss neuer oraler Antikoagulantien auf Gerinnungsanalysen
- Faktor II-Mutation
- Fetale/Neonatale Alloimmunthrombozytopenie
- Fibrinolyse-System
- Homocystein
- Mildes Blutungsleiden bei Erwachsenen
- MTHFR-Mutation
- Pseudothrombozytopenie (PTP)
- Quick-Test (TPZ) und INR
- Thrombophiliediagnostik in der Schwangerschaft
- Thrombotische Mikroangiopathien
- Überwachung der Therapie mit Fondaparinux
- Update Thrombophiliediagnostik
- Verlängerte aPTT

### IMMUNOLOGIE/RHEUMATOLOGIE

- ANA
- Angioödem
- Autoantikörperdiagnostik beim Diabetes mellitus
- Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG)
- Bullöse Autoimmunerkrankungen der Haut
- C-reaktives Protein (CRP), wichtiger Entzündungsmarker
- Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)
- HLA-B 27
- IgG-Subklassen
- Immundefekte
- Kapillarelektrophorese
- Klassifikationskriterien der RA: Stellenwert der CCP-AK
- Reaktive Arthritiden
- Rheumatologie
- Sinnvolle Labordiagnostik beim sekundären Raynaud-Syndrom

### MEDIKAMENTE/DROGEN

- Alkoholabusus: Biomarker zur Diagnostik
- Anti-HIV-Medikamente (TDM)
- Drogenscreening im Urin
- Immunsuppressiva
- TDM-Psychopharmaka/Medikamenten-Tabelle
- Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) – ein pharmakogenetischer Biomarker
- TNFα-Antagonisten

### MIKROBIOLOGIE UND HYGIENE

- Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)
- Aspergillose – Serodiagnostik der invasiven Infektion
- Blutkultur-Diagnostik
- Bordetella pertussis (Keuchhusten)
- Borreliose
- Candida-Serologie
- Chlamydia trachomatis + Neisseria gonorrhoeae, Direktnachweise
- Chlamydieninfektionen – Serologie
- Clostridioides (Clostridium) difficile

- CMV-Infektion in der Schwangerschaft
- Cytomegalievirus (CMV)
- Epstein-Barr-Virus (EBV)
- FSME
- Harnwegsinfektionen – Mikrobiologische Diagnostik
- HBV/HCV – PCR-Diagnostik
- Helicobacter pylori – Antigennachweis
- Helicobacter pylori – Labordiagnostik
- Hepatitis C – Serologie
- Hepatitis E
- Hepatitis: Virushepatitiden
- HIV – Bestimmung der Viruslast mittels PCR
- HIV – Labordiagnostik
- Humane Papillomviren – Nachweis und Charakterisierung
- Hygiene
- IL28B – prognostischer Marker der HCV-Therapie
- Influenza
- Legionellose
- Listeriose
- Lymphknotenschwellung – Lymphotrope Infektionserreger
- MRGN
- MRSA
- MRSA-Screening
- Mykosen (Haut, Nägel, Haare) – Gewinnung von Untersuchungsmaterial
- Norovirus
- Parodontitis
- Parvovirus B19-Infektion
- Parvovirus B19-Infektion in der Schwangerschaft
- Procalcitonin (PCT)-Update
- RSV – Antigennachweis
- Sexuell übertragbare Erkrankungen (STD, sexually transmitted diseases)
- Syphilis – Labordiagnostik
- Tbc – Mikrobiologische Diagnostik
- Tbc – QuantiFERON®-Test
- Toxoplasmose in der Schwangerschaft
- Trinkwasserverordnung
- Varizella Zoster-Virus – Labordiagnostik
- Varizella Zoster-Virus-Infektion in der Schwangerschaft

### NEPHROLOGIE

- CKD-EPI-Formeln
- Cystatin C
- Diagnostik der Proteinurie
- Harnstatus
- Mikroalbuminurie
- Renale Anämie

### NEUROLOGIE

- Demenz
- Laborkonstellation bei ZNS-Erkrankungen
- Liquor-Stufendiagnostik
- Multiple Sklerose
- Paraneoplastische Syndrome des ZNS
- Sinnvolle Labordiagnostik bei Polyneuropathie

### ONKOLOGIE

- Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
- Freie Leichtketten (Kappa, Lambda)
- HE4: Tumormarker beim Ovarialkarzinom
- Lymphom-Diagnostik
- Monoklonale Gammopathie
- Neuroendokrine Tumoren (Karzinoid)
- NMP-22 (Blasenkarzinom)
- PLAP (Seminom)
- PSA/freies PSA
- Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern
- Thymidinkinase
- Tumormarker in der Gynäkologie
- Tumormarker S-100 (malignes Melanom)
- Tumormarker-Übersicht

### PRÄNATALDIAGNOSTIK

- FMF-Ersttrimester-Screening
- Integriertes Screening
- Quadruple-Test

### PRÄVENTION/KARDIOLOGIE

- Antioxidanzien
- CK-Isoenzym-Elektrophorese
- CRP bei kardiologischer Fragestellung
- Glukoseunabhängiger Risikomarker bei Diabetes mellitus Typ 2
- Homocystein
- Hypertonie
- Mikroalbuminurie
- MTHFR-Mutation
- NT-pro-BNP
- Troponin T high sensitive
- Zielwerte bei Hyperlipidämien

### SPURENELEMENTE

- Magnesium
- Schwermetalle als Spurenelemente und Schadstoffe
- Selen
- Zink

## DIAGNOSTISCHE PFADE

[Akute Lymphknotenschwellung](#)

[Anämie – eine Übersicht](#)

[Antiphospholipid-Syndrom](#)

[Ausschluss einer Proteinurie](#)

[Blutungsneigung I](#)

[Blutungsneigung II](#)

[Diagnostik bei isolierter PTT-Verlängerung](#)

[Diagnostik IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie](#)

[Differenzierung Hämaturie](#)

[Endokriner Hypertonus](#)

[Erythrozytose](#)

[Essentielle Thrombozytose](#)

[Fieber unklarer Genese](#)

[Hämolytische Anämie](#)

[Hyperkalzämie](#)

[Hypokalzämie](#)

[Inhalationsallergie](#)

[Isolierte Quickwert-Verminderung](#)

[Lebererkrankung](#)

[Lues](#)

[Lymphozytose](#)

[Monoklonale Gammopathie](#)

[Monozytose](#)

[Morbus Wilson](#)

[Neutrophile Leukozytose](#)

[Reaktive Arthritis](#)

[Rheumatoide Arthritis](#)

[Schilddrüse – Hyperthyreose](#)

[Schilddrüse – Hypothyreose](#)

[Schilddrüse und Schwangerschaft](#)

[Systemischer Lupus erythematodes \(SLE\)](#)

[Thrombose-Erstereignis](#)

[Unklare Ferritinerhöhung](#)

[Verdacht auf Hämoglobinopathie](#)

[Verdacht auf Insektenallergie – Biene/Wespe](#)