



## Labornachrichten Oktober 2016

### **CIM, ein neuer Test zur Carbapenemasediagnostik**

Multiresistenz bei gramnegativen Bakterien stellt ein zunehmendes Problem dar. Von besonderer Bedeutung ist die Resistenz gegen Carbapeneme, da sich hierdurch eine deutliche Beeinträchtigung der therapeutischen Möglichkeiten ergibt. Resistenzen gegen Carbapeneme können durch unterschiedliche Mechanismen bedingt sein, wie z.B. Porinverlust und Carbapenemase-Bildung. Carbapenemasen zerstören neben den Carbapenem-Antibiotika auch fast alle anderen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika. Das Gen für die Synthese der Carbapenemasen liegt meist auf Plasmiden und ist zwischen den Bakterien übertragbar.

Die Carbapenemase-Inaktivierungsmethode (CIM) dient dem phänotypischen Nachweis bzw. Ausschluss von Carbapenemasen aus Kulturisolaten. Der Test kann mit einer Sensitivität von 98,8% und einer Spezifität von 100% eine Carbapenemase nachweisen bzw. ausschließen und führt innerhalb von acht Stunden zum Ergebnis.

Der CIM zeigt eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen der PCR. Im Gegensatz zur PCR, welche nur bekannte Carbapenemasen detektieren kann, kann der CIM-Test Carbapenemasen unabhängig von der Carbapenemase-kodierenden Gensequenz feststellen.

Bei der CIM erfolgt zunächst eine zweistündige Inkubation des verdächtigen Isolats mit einem Meropenem-Testplättchen. Im Anschluss daran erfolgt eine sechsstündige Inkubation des Meropenem-Plättchens mit einem sensiblen E.coli-Stamm; keine Ausbildung eines Hemmhofes spricht für Carbapenemase-Aktivität, die Ausbildung eines Hemmhofes dagegen. Der CIM wird bei jedem Isolat mit auffälligen Messwerten bei Carbapenemen durchgeführt. Ist der CIM-Test negativ, kann eine Carbapenemasebildung ausgeschlossen werden. Bei positivem CIM-Test wird das Isolat weiter an das Referenzzent-

rum für gramnegative Krankenhauserreger verschickt, um den genauen Carbapenemasetyp zu detektieren (z.B. OXA-48, KPC-, NDM-, VIM-Carbapenemase). Für weitere Fragen steht Ihnen Frau Dr. Helmers unter der Telefonnummer 0211-4978-180 gerne zur Verfügung.

### **Falsch hohe Östradiol-Werte bei Fulvestranttherapie**

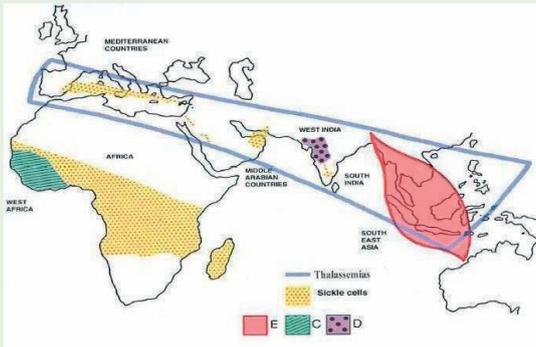
Die Firma Roche Diagnostics hat mitgeteilt, dass es bei dem von uns eingesetzten Immunoassay der Fa. Roche zwischen Fulvestrant und Östradiol zu Kreuzreaktionen kommt.

Bei Frauen, die Fulvestrant zu Therapie Zwecken bei fortgeschrittenem Mammakarzinom erhalten, werden falsch hohe Östradiol-Werte gemessen. Dies muss bei möglichen therapeutischen Entscheidungen berücksichtigt werden.

Bestimmungen mittels LC/MS (Flüssigkeitschromatographie/Massenspektroskopie) sind von der Kreuzreaktion nicht betroffen. Sollten Sie also bei Frauen mit Fulvestrant-Therapie den Östradiol-Wert bestimmen wollen, bitten wir um einen entsprechenden Hinweis, damit eine Nachbestimmung mittels LC/MS durchgeführt werden kann. Für weitere Fragen steht Ihnen Herr Dr. Kux unter der Telefonnummer 0211-4978-134 gerne zur Verfügung.

### **Änderungen PCR bei Hämoglobinanomalien**

Eine verminderte Synthese einer Globinkette führt zu einer Thalassämie. Thalassämien sind nach dem Eisenmangel die zweithäufigste Ursache einer hypochromen, mikrozytären Anämie. Hämoglobinopathien entstehen durch Mutationen, die die Aminosäuresequenz der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globinketten des Hämoglobins verändern. Kommt es durch diese Mutation zu strukturellen Veränderungen des Hämoglobinmoleküls, entsteht ein anormales Hämoglobin.



Verbreitung der Hämoglobinopathien, mit freundlicher Genehmigung der Fa.Sebia

### β-Thalassämie

Patienten aus dem Thalassämiegürtel (Mittelmeer-Raum, Afrika, Mittlerer Osten, Indien, Südostasien) sind besonders häufig betroffen. Ursache sind diverse Punktmutationen des β-Globingens, die zu einer verminderten oder fehlenden Synthese der β-Ketten führen.

**Diagnostik:** Zunächst Ausschluss eines Eisenmangels, Hb-Elektrophorese und Quantifizierung von HbA<sub>2</sub>, HbF und varianten Hämoglobinen, ggf. molekulargenetischer Nachweis (PCR) der Punktmutation.

**PCR:** Nach der Umstellung unseres ViennaLab-β-Globin-Tests auf regionsspezifische Teststreifen wird als „Standarddiagnostik“ eine Kombination aus dem MED- und SEA-β-Globin StripAssay durchgeführt, die jeweils mehr als 90% der im Mittelmeerraum und in Südostasien verbreiteten β-Globin-Mutationen abdecken. Da diese beiden Teststreifen kaum überlappende Mutationen beinhalten, werden so 41 der insgesamt 47 mit den ViennaLab-Tests zu detektierenden Mutationen abgedeckt. Es ist zu beachten, dass für bekanntermaßen aus Indien/Pakistan oder dem Mittleren Osten (Kuwait, Bahrain, den Vereinigten Arabischen Emiraten) stammende Patienten bzw. Patienten mit Widersprüchen zwischen Hb-Elektrophorese und Molekularbiologie der zusätzliche Einsatz des IME-β-Globin StripAssays sinnvoll sein kann, da die durch diesen abgedeckten 6 zusätzlichen Mutationen in diesen Ländern teilweise hohe Allelfrequenzen haben. Wir bitten unsere Einsender in solchen Fällen um Rücksprache. Sollten Widersprüche zwischen Symptomatik bzw. Hb-Elektrophorese und fehlendem Nachweis einer β-Globin-Mutation mittels der ViennaLab StripAssays auch durch Verwendung aller drei

Streifen nicht zu klären sein, ist ggfs. eine Komplettszenierung der betreffenden Gene zum Nachweis seltener Mutationen anzuraten.

### α-Thalassämien

Den α-Thalassämien liegt ein Synthesedefizit an α-Globinketten zugrunde, der autosomal rezessiv vererbt wird. Die molekulare Basis sind meist partielle (α<sup>+</sup>) oder totale (α<sup>0</sup>) Deletionen, seltener Mutationen eines oder mehrerer der vier α-Globingene (α1α2/α1α2). Es sind z.B. mehr als 20 verschiedene Deletionen bekannt, die beide α-Globingene auf einem Chromosom 16 entfernen. α-Thalassämien sind verbreitet in Afrika, Arabien und vor allem Südostasien, durch Zuwanderung aus diesen Gebieten gelangen solche Patienten nach Deutschland.

**Diagnostik:** Zunächst Ausschluss eines Eisenmangels; die Hb-Elektrophorese ist nur bei der HbH-Krankheit, bzw. Hb-Bart's von Nutzen, ein molekulargenetischer Nachweis (PCR) der häufigsten Deletionen (z. B. -α3.7, -α4.2, --SEA, --FIL, -MED, -(α)20.5, --THAI) im α-Globin Genkomplex zur Diagnostik der Alpha-Thalassaemia minor ist unbedingt notwendig.

Die α-Thalassämia minima beruht auf dem Defekt eines der vier α-Globingene (heterozygote α<sup>-</sup>-Thalassämie, -α/α) und ist klinisch inapparent. Bei der α-Thalassämia minor sind zwei α-Globingene defekt (heterozygote α<sup>0</sup>-Thalassämie, --/α oder homozygote α<sup>+</sup>-Thalassämie, -α/-α). Die HbH-Krankheit beruht auf dem Defekt von drei der vier α-Globingene (compound heterozygote α<sup>+</sup>/α<sup>0</sup>-Thalassämie, --/-α). Durch die reduzierte α-Globinsynthese entsteht bei Erwachsenen ein Überschuss an β-Globinketten, wodurch β<sub>4</sub>-Tetramere (HbH) gebildet werden, im Fötus werden analog durch den Überschuss an γ-Globinketten γ<sub>4</sub>-Tetramere (Hb Bart's) gebildet.

Das Fehlen jedweder α-Globinkettensynthese wird als Hb Bart's Hydrops fetalis Syndrom bezeichnet (homozygote α<sup>0</sup>-Thalassämie, --/--). Durch das Fehlen von α-Globin werden nicht funktionelle β<sub>4</sub>- und γ<sub>4</sub>-Tetramere gebildet, bei Kindern wurden zusätzlich variable Mengen funktionellen Hb Portlands (ζ<sub>2</sub>γ<sub>2</sub>) nachgewiesen, das normalerweise nur in Embryos vorkommt.

Auch für die  $\alpha$ -Globinkette sind *qualitative* Störungen der Hämoglobinsynthese bekannt, nicht mit einer Deletion verbundene  $\alpha^+$ -Hämoglobinopathien sind jedoch wesentlich seltener als Strukturvarianten der  $\beta$ -Globinkette. Durch den von uns verwendeten Test werden unter anderem Hb Adana, Hb Quong Sze, Hb Constant Spring, Hb Icaria, Hb Pakse und Hb Koya Dora erfasst.

Für Rückfragen steht Ihnen Herr Dr. Lange unter 0211-4978-140 oder Herr Dr. Schauseil unter 0211-4978-129 gerne zur Verfügung.

### Änderungen EBM für die Humangenetik

Seit dem 1. Juli 2016 ist der EBM bei humangenetischen Leistungen geändert worden. Neben der finanziellen Bewertung entfällt die Ausnahmekennziffer 32010. Dennoch geht genetische Diagnostik jedoch weiterhin nicht zu Lasten des Laborbudgets des einsendenden Arztes, da wir jede klassische genetische Untersuchung wie Faktor V Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation, Hämochromatose und weitere über das Kapitel 11 abrechnen.

Genetische Untersuchungen können also weiterhin ohne Belastung des Laborbudgets angefordert werden, die Ausnahmekennziffer muss nicht mehr auf dem Überweisungsschein angegeben werden. Im Übrigen sind genetische Untersuchungen durch die aktuelle EBM-Reform insgesamt deutlich preisgünstiger geworden.

### Neue Berechnungsformel GFR für Cystatin

Cystatin C ist ein kationisches Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 13.4 kD. Cystatin wird von allen kernhaltigen Zellen mit konstanter Syntheserate gebildet. Aufgrund seiner geringen Größe wird es in der Niere vollständig glomerulär filtriert. Im renalen Tubulussystem wird es reabsorbiert und abgebaut. Seine Serumkonzentration hängt überwiegend von seiner Nierenausscheidung ab.

Im Gegensatz zum Kreatinin wird Cystatin nicht durch die Muskelmasse beeinflusst und kann auch bei Kindern eingesetzt werden. Wenn die Urinsammlung unsicher oder nicht möglich ist, kann die Cystatin C-Bestimmung im Serum als Alternative zur Erfassung von Störungen der glomerulären

Filtration eingesetzt werden. Bereits bei geringgradiger Einschränkung der GFR steigt die Cystatin C-Konzentration im Serum an. Cystatin C erscheint daher insbesondere in diesem Bereich in seiner diagnostischen Sensitivität und Spezifität dem Kreatinin deutlich überlegen. Der Normbereich beträgt zwischen 0.62 und 1.11 mg/l, erhöhte Werte finden sich bei verminderter Nierenfunktion.

Cystatin korreliert gut mit der GFR, so dass eine näherungsweise Berechnung der GFR mit Hilfe verschiedener Formeln möglich ist. Seit Anfang August 2016 verwenden wir anstelle der bisherigen Formel nach *Hoek et al.* die neue Formel *eGFR nach CAPA (Caucasian, Asian, pediatric, adult)*, das Alter der Patienten geht in die Berechnung ein:

$$130 \times \text{Cystatin C}^{-1.069} \times \text{Alter}^{-0.117} - 7$$

Diese Formel ist validiert für Kinder und Erwachsene vom ersten bis zum 70. Lebensjahr, unabhängig von ihrer Herkunft. Für Rückfragen steht Ihnen Herr Dr. Schauseil unter 0211-4978-129 gerne zur Verfügung.

### Poliomyelitis

Die Weltgesundheitsorganisation WHO hatte im Jahr 1988 eine Initiative zur Ausrottung der Poliomyelitis (Kinderlähmung) gestartet. Das ursprüngliche Ziel, dies bis zum Jahr 2000 zu erreichen, gelang allerdings nicht. Seit 2012 gilt Europa jedoch als Polio-frei und die Poliomyelitis ist weltweit nur noch in wenigen Ländern endemisch (Afghanistan, Pakistan). 2015 gab es nur noch 74 registrierte Fälle. Aktuell geht man davon aus, dass die vollständige Eradikation bis 2018 gelingen könnte.

Das Polio-Virus gehört zur Gattung der Enteroviren in der Familie Picornaviridae. Es handelt sich um eher umweltresistente Viren, die durch Schmierinfektion übertragen werden. Das natürliche Erreger-Reservoir ist ausschließlich der Mensch. Es gibt drei Serotypen, die in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten und sich teilweise im Schweregrad der Erkrankung unterscheiden. Da inzwischen keine Fälle mehr mit Poliovirus Typ 2 bekannt geworden sind und diese weltweit seit September 2015 als ausgerottet gelten, wurde der Umgang mit diesem Serotyp durch die WHO eingeschränkt. Dies gilt bereits länger für das Wildvirus und nun seit August 2016 auch für das Impfvirus. Dies hat zwei praktische Auswirkungen: Zum einen,

mussten weltweit alle trivalenten oralen Polio-Impfstoffe nach Sabin aus dem Verkehr gezogen werden, da diese attenuiertes Virus Typ 2 beinhalten. Dies betrifft Deutschland jedoch nicht, da die „Schluckimpfung“ hier seit langem nicht mehr gebräuchlich ist. Der IPV-Impfstoff nach Salk bleibt zunächst unverändert mit allen drei Typen.

Zum anderen ist die Verwendung des Serotyps 2 für diagnostische Zwecke nicht mehr zulässig. Dies betrifft insbesondere den Neutralisationstest zur Überprüfung des Impfschutzes gegen Polioviren. Ab sofort können daher nur noch Antikörper gegen die Serotypen 1 und 3 bestimmt werden (vermutlich noch bis 2019). Eine diagnostische Lücke bei Typ 2 entsteht aufgrund der Ausrottung nicht.

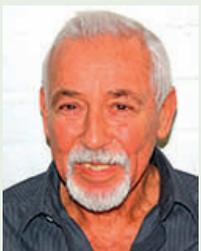
Die grundsätzliche Empfehlung der STIKO in Deutschland, sich gegen Polio zu impfen, bleibt weiterhin bestehen.

Für weitere Fragen stehen Ihnen Herr Dr. Schröder unter 0211-4987-182 und Frau Dr. Helmer unter 0211-4978-168 gerne zur Verfügung.

#### **Nachruf Dr. med. Volker Judick**

**4.4.1937-16.6.2016**

Herr Dr. Judick gründete vor über 40 Jahren die Ärztliche Apparategemeinschaft Düsseldorf Mitte. Die Laborgemeinschaft genießt seitdem einen exzellenten Ruf über Düsseldorf hinaus. Dr. Judick, Träger des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland, stellte hohe Ansprüche an sich selbst und seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.



Mit ganzer Energie und Wissen setzte er sich, gleichzeitig lange Vorstandsmitglied der KVNO, für eine optimale Betreuung der Mitglieder der Laborgemeinschaft ein. Dabei besaß er die besondere Gabe, seine Mitarbeiter zu motivieren und väterlich zu begleiten. So geradlinig, wie er gelebt und gearbeitet hatte, hatte er seine Erkrankung angenommen und getragen. Wir trauern um einen guten Freund, der stets aufrichtig und geradeaus war.

#### **Editorial**

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Wenn Sie bereits unsere Labor-App benutzen, werden Ihnen die Änderungen in unserem sog. „Lablexikon“ aufgefallen sein. Mit unserer Labor-App sind unsere Einsender in der Lage, unabhängig von unseren Öffnungszeiten- und Telefonzeiten den Abarbeitungsstand Ihrer Laboraufträge nachzuvollziehen und Laborbefunde einzusehen. Zu einem großen Teil der Untersuchungen sind jetzt Erläuterungen aus unserem Laborkompendium direkt zu den jeweiligen Parametern eingebunden und können direkt angeklickt werden. Sollten Sie unsere Labor-App noch nicht benutzen, scheuen Sie sich nicht, uns zu kontaktieren; wir richten sie gerne für Ihre Verwendung ein.

Mit kollegialen Grüßen

Ihr Stephan Schauseil

#### **LABOR DÜSSELDORF**

##### **MEDIZINISCHE LABORATORIEN DÜSSELDORF**

Nordstraße 44 • 40477 Düsseldorf

Telefon (0211) 4978-0, Fax: (0211) 4930612

Email: [info@labor-duesseldorf.de](mailto:info@labor-duesseldorf.de)

##### **ärztliche apparate-gemeinschaft**

Zimmerstraße 19 • 40215 Düsseldorf

Telefon (0211) 933800, Fax (0211) 9338033

Email: [info@apparategemeinschaft.de](mailto:info@apparategemeinschaft.de)

- Ich möchte das neue Laborkompendium.
- Ich bin an der Einrichtung der LabApp interessiert.
- Ich möchte den Newsletter per E-Mail erhalten.
- Ich bitte um den Besuch des Außendienstes.

Absender: