



Magazin



DIE PANDEMIE ALS BRENNGLAS

„Lessons learned“ – Erfahrungen und Erkenntnisse

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

Medizin mit und aus dem Labor heraus ist ärztliche Tätigkeit in der Versorgung der Bevölkerung mit Fokus auf medizinischen Nutzen. Medizin ist meist interdisziplinär ausgerichtet. So ist die Zusammenarbeit zwischen Ärzt*innen im Labor und Praxis wie Krankenhaus von Bedeutung für eine bestmögliche Versorgung. Digitale Prozesse spielen hierbei eine große Rolle.

Das gilt auch in der COVID-19-Pandemie, wenn auch nicht außer Acht gelassen werden sollte, dass SARS-CoV-2 „nur“ eine von vielen Erkrankungen ist, die es zu behandeln gilt. Aufgrund der pandemischen Lage ist sie jedoch mit Vorrang zu betrachten. Das sollte jedoch, wie zeitweilig zu beobachten, nicht dazu führen, dass Menschen mit akuten oder chronischen Erkrankungen aus Sorge vor einer SARS-CoV-2-Infektion den Weg in die ärztliche Behandlung scheuen.

Impfstoffe ermöglichen uns jetzt eine Überwindung dieser neuen Infektionserkrankung. Das Virus nutzt effizient uns Menschen als Wirt. COVID-19 ist Bestandteil des Infektionsgeschehens. Der weitere Verlauf ist schwer vorhersehbar, denn es

fehlt an Erfahrung und Erkenntnissen, wie sich SARS-CoV-2 in einer geimpften Gesellschaft ausbreitet. In dieser Situation ist ein „Lessons learned“ mit Blick auf die eigenen Erfahrungen und Erkenntnisse sinnvoll.

Als Grundlage dient der Pandemieplan mit den COVID-19-spezifischen Ergänzungen durch das Robert Koch-Institut (RKI). Die dort formulierten Ziele lauten: Infektionen erkennen, die weitere Ausbreitung eindämmen, Schutz besonderer vulnerabler Gruppen. Das RKI publizierte fortan wissenschaftliche Erkenntnisse und Empfehlungen zu SARS-CoV-2 für Politik, Ärzteschaft und Gesellschaft. Herausfordernd bleibt, die wachsende Informationsfülle strukturiert und leicht zugänglich bereitzustellen.

Für die Pandemiebewältigung ist eine Vernetzung der Akteure auf allen Ebenen und in den Bereichen gesellschaftlichen Lebens von zentraler Bedeutung, in der medizinischen Versorgung zwischen ambulanter und stationärer Versorgung, dem öffentlichen Gesundheitsdienst und den
Lesen Sie weiter auf Seite 2 >

IN DIESER AUSGABE

- Die Pandemie als Brennglas – „Lessons learned“ – Erfahrungen und Erkenntnisse 1
- Vakzin-induzierte prothrombotische Immunthrombozytopenie (VIPIT) 3
- Synovialdiagnostik: Sinnvolle Untersuchungen bei Gelenkerguss 4
- „Legal Highs“: Neue psychoaktive Substanzen (NPS) 6
- Hepatitis-D-Virus: Neue Therapieoption für eine aggressive Form der Virushepatitis 7
- Panton-Valentine-Leukozidin-positive *Staphylococcus-aureus*-Isolate aus Haut- und Weichgewebeanfektionen ambulanter Patienten in Berlin 8
- Vitamin B12-Mangel bei vegetarischer Ernährung 10
- Selten, aber relevant: Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase 12
- Update zur Diagnostik des Angioödems 14
- STETS AKTUELL: Die Laborinformationen und Diagnostischen Pfade von Labor Deutscher Platz Leipzig:

[www.labordeutscherplatz.de/
fachinformationen](http://www.labordeutscherplatz.de/fachinformationen)



verantwortlichen Behörden der Gesundheitsverwaltung.

Die Bundesärztekammer bildete im November 2020 den interdisziplinären Ärztlichen Pandemierat mit Arbeitsgruppen. Hier entstand ein „Thesenpapier zur Teststrategie“. In allen Strukturen beteiligen sich die Fachärzt*innen der Laboratoriumsmedizin sowie der Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie aktiv und bringen hier die Erfahrungen und Kenntnisse zur Diagnostik und deren Aussagekraft ein.

Diagnostische Tests haben nach Fragestellung und Einsatzort unterschiedliche Aufgaben zu erfüllen. Hier kommt den Fachärzt*innen im Labor die wichtige Aufgabe zu, bei der Erarbeitung von Teststrategien und der Auswahl geeigneter Tests ihre Erfahrungen und Kenntnisse einzubringen. Es war eine neue und positive Erfahrung, hier aktiv eingebunden zu sein.

Die „Nationale Teststrategie“ wird seit Juli 2020 auf der Homepage des RKI mit Erläuterungen veröffentlicht und regelmäßig aktualisiert. Sie wurde in der Fachöffentlichkeit, der Ärzteschaft, den Medien oder auch bei politisch Verantwortlichen nur unzureichend wahrgenom-

men. Künftig wäre eine Verbesserung der Awareness durch proaktivere Kommunikation sinnvoll. Das gilt auch für die wichtigen Empfehlungen des RKI zu Diagnostik sowie zur Indikationsstellung für eine Testung von Personen auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion als wichtige und stets aktuelle Dokumente.

Mit SARS-CoV-2-Antigentests als Point-of-Care-Tests (POCT) und „Selbsttest“ wurde der Eindruck eines nahezu unlimitierten Testangebotes und dem damit erreichbaren „Ausweg aus den Eindämmungsmaßnahmen“ geweckt und die Sehnsucht gestärkt, Hygiene- und weitere Schutzmaßnahmen überflüssig machen zu können. Antigentests sind, zielgerichtet genutzt, eine Ergänzung von Infektionsschutz- und Hygienekonzepten. Der Erfolg für eine weitere Eindämmung der COVID-19-Pandemie mit Nutzung von Antigentests hängt jedoch besonders von der Compliance der Bevölkerung bezüglich aller Infektionsschutzmaßnahmen ab.

Jede Person sollte eigenverantwortlich handeln und dabei die Limitationen der Tests beachten. Zusätzlich helfen kann die Ärzteschaft durch Aufklärung, Beratung und Begleitung. Für COVID-19 gilt:

Kontakte und Mobilität sind Treiber der Pandemie; Kontaktreduktion, Abstand und Masken sind die wirksame Bremse. Testen mit dem Ziel des „Freitestens“ war bisher nicht erfolgreich, was nicht überrascht. Die Beachtung der Basisregeln führt zum Rückgang an Neuinfektionen, unabhängig davon, ob und welche viralen Varianten (B.1.1.7, B.1.351, B.1.1.28.P.1 sowie B.1.617) sich entwickeln.

Entscheidungen zur Pandemieeindämmung scheinen zunehmend losgelöst von Erkenntnissen der medizinisch-infektionsepidemiologischen Experten getroffen zu werden. Daten und Fakten werden beliebig „gedeutet“. Wer Vertrauen gewinnen möchte, ist gut beraten mit Sachbezogenheit, Transparenz, Verlässlichkeit und Offenheit sowie Ehrlichkeit.

SARS-CoV-2 als neue Infektionserkrankung ist eine Herausforderung für die Zusammenarbeit innerhalb der Ärzteschaft und weit darüber hinaus innerhalb der gesellschaftlichen Gruppen. Das erfordert einen respektvollen und wertschätzenden Diskurs, in dem der Ärzteschaft eine besondere Rolle und Verantwortung zukommt. Zusammenhalt hilft bei einem Marathon wie der COVID-19-Pandemie. 📌



Vakzin-induzierte prothrombotische Immunthrombozytopenie (VIPIT)

War anfangs das COVID-19-Vakzin der Firma AstraZeneca (AZD1222/Vaxzevria®) in Deutschland nur bei Jüngeren (< 60 Jahre) zugelassen, so wird es aktuell für Ältere (> 60 Jahre) empfohlen. Diese Entwicklung ist durch das Auftreten von Thrombosen (Sinusvenen-, Hirnstammthrombosen, Thrombosen im Splanchnikusgebiet usw.) ca. 4 bis 20 Tage nach einer COVID-19-Impfung der Firma AstraZeneca bedingt.

DR. MED. ADRIANNA JAGIELLO

Die Indexpatientin war eine 49-jährige Krankenschwester, die Mitte Februar 2021 ihre erste Impfung mit dem oben genannten Impfstoff erhalten hatte, anschließend eine Thrombose der Pfortader als auch periphere pulmonale Embolien entwickelte und infolge dessen verstarb. Weitere Verdachtsfälle wurden daraufhin gemeldet, so dass diese seltene Nebenwirkung (Thrombose) in die Fach- und Gebrauchsinformation zu Vaxzevria® aufgenommen wurde.

Laut der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH) ist für die Entstehung der thromboembolischen Komplikationen ein immunologisches Geschehen verantwortlich. Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. Andreas Greinacher hat einen möglichen Pathomechanismus nachweisen können. Das Vakzin löst wahrscheinlich eine inflammatorische Reaktion und Immunstimulation aus, die wiederum zu einer Antikörperbildung gegen Antigene der Thrombozyten führt. Die Antikörper induzieren anschließend eine starke Thrombozytenaktivierung, die Thrombosen und eine Thrombozytopenie verursachen kann. Das Bild ähnelt einer heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT).

Bei Patienten mit klinischen Symptomen einer Gerinnungsstörung (Dyspnoe, Brustschmerz, Beinschwellung, persistierende abdominale Schmerzen, Petechien) oder neurologischen Symptomen (schwere und anhaltende Kopfschmerzen, Sehstörungen), die zuvor (ca. 4–20 Tage) mit dem COVID-19-Impfstoff der Firma AstraZeneca geimpft worden sind, sollten



zunächst D-Dimere und Thrombozyten bestimmt werden. Bei erhöhten D-Dimeren und Thrombozyten < 100G/l wird eine bildgebende Diagnostik zum Thromboseausschluss empfohlen. Bestätigt sich hierbei eine Thrombose, so sollte anschließend eine Vakzin-induzierte prothrombotische Immunthrombozytopenie ausgeschlossen werden (siehe GTH-Flussdiagramm „Empfehlungen zur Testung bei Verdacht auf eine Vakzin-induzierte prothrombotische Immunthrombozytopenie“, Version 5.3 vom 01.04.2021).

Die GTH sieht dann das folgende labordiagnostische Vorgehen vor: Zunächst erfolgt ein Screeningtest. Hierfür eignen sich HIT-Teste der Firmen HYPHEN BioMed und Immucor (ELISA). Sofern der Test reaktiv ausfällt, wird zur Bestätigung ein klassischer HIPA (Heparininduzierte Plättchenaggregation)- bzw. SRA (Serotonin Release Assay)-Test durchgeführt. Sollte dieser Test negativ ausfallen, so wird

ein modifizierter HIPA-Test (ein sogenannter PIPA-Test) angeschlossen.

Bei Labor 28 wird die Abklärung der klassischen heparininduzierten Thrombozytopenie unverändert vor Ort durchgeführt. Bei der Verdachtsdiagnose einer VIPIT wird das Patientenmaterial hingegen in das Thrombozytenabor der Universitätsklinik Greifswald geschickt. Ein entsprechendes Anforderungsformular ist auf deren Webseite (<https://www2.medicin.uni-greifswald.de/transfus/index.php?id=380>) zum Herunterladen hinterlegt.

Für die Bearbeitung der Anforderung benötigen wir einen Laborüberweisungsschein (Muster 10 bzw. privater Ü-Schein) mit der expliziten Anforderung „V. a. VIPIT“, das ausgefüllte Anforderungsformular der Universitätsklinik Greifswald und das entsprechende Untersuchungsmaterial (6 ml Nativblut [Serum], 4 ml EDTA-Blut und 4 ml Citratblut). ♦

Literatur:

1. Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 1. April 2021
2. Der Arzneimittelbrief, „Thrombotische Komplikationen und Thrombozytopenie nach Impfungen mit Vaxzevria® (vormals ChAdOx1 nCoV-19-Vakzine), Jahrgang 55, Nr. 4, April 2021

Sinnvolle Untersuchungen bei Gelenkerguss

Die Gelenkflüssigkeit (= Synovialflüssigkeit, SF) ist ein Ultrafiltrat des Plasmas durch die Synovialmembran und dient unter anderem der Zufuhr von Nährstoffen für das Knorpelgewebe. Normalerweise ist die Zusammensetzung dem Plasma deshalb sehr ähnlich. Hyaluronat-Moleküle bedingen die Viskosität der SF („Gelenkschmiere“).

DR. MED. ANTJE-BEATE MOLZ

Bei Erkrankungen des Gelenks kann sich die Zusammensetzung der SF ändern, und verschiedene Laboruntersuchungen können differenzialdiagnostisch wegweisend sein. Sie dienen insbesondere zur Unterscheidung folgender Gelenkerkrankungen:

1. Nicht entzündlich

- Degenerative Gelenkerkrankungen (Arthrose)
- Traumatische Gelenkerkrankungen
- Osteochondrom etc.

2. Entzündlich

- Rheumatoide Arthritis
- Lupus erythematoses
- Sklerodermie
- Polymyositis
- Spondylitis ankylosans
- Psoriasisarthritis
- Reaktive Arthritiden (para-, postinfektiös bei z. B. Chlamydien-, Yersinien-, Borrelien- und verschiedenen Virusinfektionen)
- Kristallopathien (insbesondere Gicht)

3. Septisch

- Bakterielle Infektion

4. Hämorrhagisch

- Trauma, Tumor, Hämophilie, Überdosis Antikoagulanzen

DIE WESENTLICHEN UNTERSUCHUNGEN SIND:

1. Bestimmung der Zellzahl und Zelldifferenzierung
2. Nachweis von Bakterien
3. Nachweis von Kristallen

PROBENGEWINNUNG

Die Punktion und die Verteilung bzw. Verarbeitung des Punktates muss immer streng aseptisch erfolgen, nicht nur um Infektionen beim Patienten zu verhindern, sondern auch um eine Kontamination der Proben

zu vermeiden. So sind die häufigsten Erreger von Gelenkimplantaten Hautkeime (Koagulase-negative Staphylokokken), die beim Handling jedoch auch zur Verunreinigung der Probe mit nachfolgender Fehlinterpretation im Sinne einer vermeintlichen Infektion führen können. Die Punktion sollte möglichst vor Antibiotikagabe erfolgen.

Für die Zytologie (Zellzahl und -differenzierung) wird im Allgemeinen die Verwendung von EDTA- oder Na-Heparinröhrchen empfohlen. In der Regel kann jedoch, wenn bei der Punktion keine starke artifizielle Blutbeimengung erfolgte, auch ein Nativröhrchen ohne Antikoagulans verwendet werden. Nativmaterial ist auch geeignet für die Untersuchung auf Kristalle und kann ebenso für die Bakteriologie eingesetzt werden.

Da auch sehr empfindliche Erreger wie Neisseria gonorrhoeae zu eitrigen Arthritiden führen können, wäre für die mikrobiologische Untersuchung jedoch eine zusätzliche Probe, die im Transportmedium versendet wird, wünschenswert (Portagerm®).

Grundsätzlich sollte die Probe so rasch wie möglich ins Labor gesendet werden, da z.B. die Leukozytenzahl rasch absinkt und empfindliche Erreger in der Probe absterben können.

OPTISCHE BEURTEILUNG:

Normale SF	Klar, farblos bis leicht gelblich
Nicht-entzündliche SF	Ggf. etwas stärker gelb
Bakterielle Infektion	Trüb, gelb bis grünlich
Einblutung ins Gelenk	Rot bis braun; bei älterer Blutung xanthochrom
Artifizielle Blutbeimengung	Die gewonnen Proben sind unterschiedlich stark gefärbt.



ZYTOLOGIE

Im Labor 28 wird die Zellzahl und die Differenzierung der kernhaltigen Zellen mit Hilfe moderner Hämatologiegeräte im sogenannten „Bodyfluid-Modus“ durchgeführt (SF im EDTA- oder Na-Heparinröhrchen oder Nativmaterial ohne Zusätze). So ist eine rasche, sichere und präzise Analyse durch Auswertung einer großen Anzahl an vorhandenen Zellen (Erythrozyten und Leukozyten) sowie die Unterscheidung von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) und mononukleären Zellen (Lymphozyten und Monozyten) möglich. Eine manuelle Nachdifferenzierung (Ausstrich und mikroskopische Beurteilung der Zellen mittels Pappenheim-Färbung) ist nur ganz selten erforderlich.

Die Bestimmung der Zellzahl und die Zelldifferenzierung helfen bei der Unterscheidung zwischen entzündlichen und nicht-entzündlichen Prozessen, sind alleine aber nur bedingt aussagekräftig, da es große Unterschiede und Überlappungen bei den einzelnen Erkrankungen gibt (*siehe Tabelle auf dieser Seite*).

Eine niedrige Zellzahl schließt einen bakteriellen Prozess jedoch nicht aus! Ursachen können Kortikoidgabe oder Anbehandlung mit Antibiotika sowie eine beginnende bakterielle Infektion sein.

BAKTERIOLOGIE

Das Gelenkpunktat (Nativmaterial oder Material im Portagerm®-Röhrchen) wird am Tag des Probeneingangs nach Gram gefärbt und mikroskopiert. Finden sich mikroskopisch keine Bakterien, ist eine bakterielle Entzündung jedoch nicht ausgeschlossen. Ausschlaggebend hierfür ist die kulturelle Anzucht auf geeigneten Nährböden (über mindestens 48 Stunden) und das ggf. zusätzlich durchgeführte Antibiotogramm.

KRISTALLE

Bei der mikroskopischen Untersuchung auf Kristalle (am besten Nativmaterial) werden am häufigsten Harnsäurekristalle gefunden. Störend kann sich hier die Injektion von Kortikoiden (Bildung von Kortikoidkristallen) oder die Verwendung eines falschen Antikoagulans (Li-Heparinat) auswirken.

Klinisch-chemische Parameter (Harnsäure, CRP, CCP-AK etc.) oder infektionsserologische Analysen (z. B. Borrelien-Antikörper) sollten aus dem Serum erfolgen, da die Bestimmung in der SF als Ultrafiltrat des Plasmas keine Vorteile bietet und serologische Tests für SF nicht validiert sind. ◆

	Leukozytenzahl (µl)	Polymorphkernige neutrophile Granulozyten (%)
Normale SF	< 200	< 25
Nicht-entzündliche SF	< 2.000	< 25
Entzündliche SF	2.000–50.000	oft > 50
Septische SF	> 50.000	> 85

Neue psychoaktive Substanzen (NPS)

Synthetisch hergestellte psychoaktiv wirkende Substanzen, auch „Designer Drugs“, „Legal Highs“ oder „Research Chemicals“ genannt, werden unter dem Namen „Neue psychoaktive Substanzen“ (NPS) zusammengefasst. Dabei handelt es sich um molekulare Abwandlungen bereits bekannter illegaler Drogen (unter anderem Cannabis, Kokain, LSD und Opiode) oder um Substanzen mit völlig neuen chemischen Strukturen.

DR. MED. LARS TEMPLIN

Laut dem epidemiologischen Suchtsurvey Berlin 2018 nimmt Cannabis bundesweit sowohl bei jungen Erwachsenen als auch bei älteren Altersgruppen die prominenteste Rolle der illegal konsumierten Drogen ein. NPS wurden bundesweit von 0,9% der Befragten in den letzten zwölf Monaten konsumiert und 2,6% der Befragten hatten irgendwann in ihrem Leben Erfahrungen mit solchen Substanzen gemacht. Die Lebenszeit-Konsumerfahrung in Berlin (4,9%) ist statistisch signifikant höher als in Gesamtdeutschland.

Hervorzuheben ist, dass zu den NPS-Konsumenten auch Kinder und Jugendliche zählen. 81,7% der NPS-Konsumenten gehören der „Online-Community“ an, d.h. sie präsentieren sich sehr aktiv im Internet oder nehmen an Drogenforen teil.

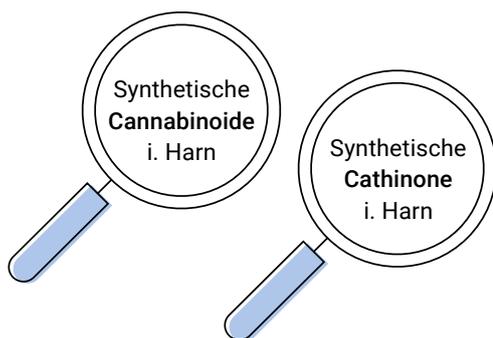
NPS können nach ihrer chemischen Struktur in folgende Gruppen eingeteilt werden: synthetische Cannabinoide, Phenylethylaminderivate (u. a. synthetische Cathinone) und Piperazinderivate. Zu den am häufigsten konsumierten NPS gehören die synthetischen Cathinone und die synthetischen Cannabinoide. Im Allgemeinen binden NPS mit unterschiedlicher Affinität an verschiedene zentral-nervöse Rezeptoren.

Die Zuordnung von Substanzen anhand der klinischen Symptome ist aufgrund der unspezifischen Symptomenvielfalt und des Mischkonsums nicht möglich. Gerade bei der Behandlung von jungen Patientin-

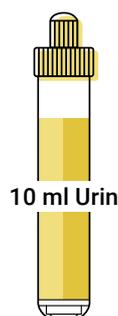
nen und Patienten mit unklaren neurologischen, psychiatrischen oder internistischen Symptomen sollte an den Konsum von NPS gedacht werden und die Asservierung von Blut- und Urinproben erfolgen. Hier ist hervorzuheben, dass vermehrt synthetische Cannabinoide als Beimengung in Cannabisprodukten gefunden werden. Diese „chemisch gestreckten“ Cannabisprodukte, welche häufig hochpotent sind, können schnell zu ungewollten Überdosierungen führen.

Für die Akutsituation muss festgehalten werden, dass die meisten Substanzen dieser neuen Klasse aufgrund fehlender Kreuzreaktionen nicht im normalen Urindrogenscreening (Immunoassay) nachweisbar sind und der NPS-Konsum als wichtige Differenzialdiagnose prinzipiell entfallen könnte. Positive Testergebnisse hingegen führen möglicherweise dazu, vorschnelle Schlüsse zu ziehen, sodass der Beikonsum der NPS ebenso unentdeckt bleibt.

Zur Diagnosesicherung sollten Körperflüssigkeiten (Urin, Blut) schließlich einer toxikologischen Analyse zugeführt werden. Diese Analytik muss zusätzlich beauftragt werden, damit NPS bestimmt werden können (Analyse auf Spice/synthetische Cannabinoide, Analyse auf Cathinone). In unserem Partnerlabor werden diese Substanzen, bevorzugt im Urin, mit chromatographischen Methoden mit massenspektrometrischer Detektion identifiziert. ♦

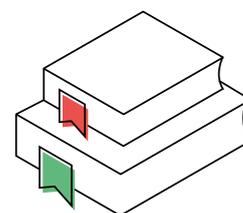


UNTERSUCHUNG



MATERIAL

EBM: 32314
GOÄ: 4078, 4079 (insg. 61,67 €)



ABRECHNUNG

Neue Therapieoption für eine aggressive Form der Virushepatitis

Das Hepatitis-Delta-Virus (HDV) ist ein weltweit verbreitetes, inkomplettes RNA-Virus, das für seine Morphogenese die Unterstützung von Hepatitis-B-Oberflächenantigenen (HBsAg) benötigt, um Hepatozyten zu infizieren. Die Übertragung erfolgt wie beim Hepatitis-B-Virus (HBV) parenteral. Zur Prävalenz der HDV-Infektion in Deutschland ist die Datenlage variabel. Je nach Studie wird die HDV-Prävalenz mit 1,4 % bis 7,4 % der HBsAg-positiven Patienten angegeben.

DR. MED. ANITA DURST

Eine HDV-Infektion kann nur zusammen mit einer Hepatitis B auftreten. Unterschieden wird eine zeitgleiche HDV- und HBV-Infektion (Koinfektion oder Simultaninfektion) von einer HDV-Superinfektion auf dem Boden einer vorbestehenden HBV-Infektion mit einer schlechteren Prognose.

Die HDV-Infektion ist klinisch nicht von anderen Formen der Virushepatitis zu unterscheiden. Der klinische Verlauf ist vielfältig und reicht von einer asymptomatischen Infektion bis hin zum akuten, fulminanten Leberversagen. Bei ca. 90 % der Infizierten nimmt die HDV-Superinfektion einen chronischen Verlauf mit beschleunigter Fibrose, Leberdekomensation und frühzeitigem Auftreten von Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom.

Da die Letalität der HDV-Superinfektion zirka zehnmal höher liegt, als die Letalität einer alleinigen HBV-Infektion, sollten alle HBsAg-positiven Patienten bei Erstdiagnose oder Exazerbation einer chronischen Hepatitis B auf HDV-Antikörper (Anti-HDV) untersucht werden (Screening). Bei Nachweis von HDV-Antikörpern sollte eine aktive HDV-Infektion mittels qualitativer HDV-RNA-PCR ausgeschlossen werden. Die quantitative HDV-RNA-PCR ist zur Therapieüberwachung vorgesehen.

Die erste gezielte pharmakologische Behandlung der HDV-Infektion mit dem sogenannten „Entry-Inhibitor“ Bulevirtid erhielt im Juli 2020 die bedingte Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur. Am 1. April 2021 wurde die qualitative und quantitative HDV-RNA-PCR zur Indikationsstellung und Therapieüberwachung einer Bulevirtid-Therapie bei



HDV-Infektion offiziell in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen.

Die **GOP 32855** ist für den Nukleinsäurenachweis auf HDV-RNA vor Therapiebeginn mit Bulevirtid gedacht. Die Laborziffer kann einmal im Behandlungsfall abgerechnet werden.

Die **GOP 32856** kann für die quantitative Bestimmung der HDV-RNA zur Indikationsstellung, während sowie zum Abschluss oder nach Abbruch einer Behandlung mit Bulevirtid bis zu dreimal im Behandlungsfall angesetzt werden. ◆

Literatur:

- AWMF-Leitlinie: Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. Langversion. AWMF-Register-Nr.: 021/011. Stand: 31.01.2011
- Ben L Da et al.: Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019 Aug; 7(4): 231–245.
- Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019. Berlin 2020
- Sperle I et al.: Prevalence of Hepatitis B, C, and D in Germany: Results From a Scoping Review. *Front Public Health*. 2020; 8: 424.
- www.aerzteblatt.de/nachrichten/115318/Erstes-Medikament-gegen-Hepatitis-D-zugelassen. 5. August 2020

Panton-Valentine-Leukozidin-positive *Staphylococcus-aureus*-Isolate aus Haut- und Weichgewebeeinfektionen ambulanter Patienten in Berlin

Rezidivierende ambulant erworbene Haut- und Weichgewebeeinfektionen (SSTI) sind ein wichtiger Grund für die Vorstellung beim Hausarzt, in der kinderärztlichen, dermatologischen oder in der chirurgischen Praxis. Auslöser solcher rezidivierender Infektionen sind häufig Panton-Valentine-Leukozidin (PVL)-positive *Staphylococcus aureus*-Stämme (PVLPSA), die typischerweise aus Abszessen, Furunkeln und Karbunkeln isoliert werden können.

DR. MED. JOHANNES FRIESEN

Bei PVL handelt es sich um ein aus zwei Komponenten, LukS-PV und LukF-PV, bestehendes Porenformendes Toxin, das durch Bindung an den Komplement-Rezeptor C5a und an den F-Komponenten-spezifischen Rezeptor CD45 die Lyse weißer Blutzellen bedingt. PVLPSA-Infektionen treten oftmals als SSTI auf. Nur in seltenen Fällen kann es zu ambulant erworbener fulminant verlaufender nekrotisierender Pneumonie oder intrakranieller Abszessbildung kommen.

Bei SSTI durch PVLPSA sind Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene und deren familiäres Umfeld die am häufigsten betroffenen Altersgruppen. Daneben kann die Quelle für Ausbrüche in medizinischen Einrichtungen zu finden sein.

Da bei SSTI durch PVLPSA neben einer chirurgischen Therapie und der obligaten Dekolonisierung wie bei Methicillin-resistentem *S. aureus* (MRSA) oftmals eine antibiotische Therapie in Erwägung gezogen wird, ist das Wissen über die lokale Resistenzsituation entscheidend. Unsere Resistenzdaten von PVLPSA aus Abszessen, Furunkeln und Karbunkeln haben wir vor kurzem zusammen mit weiteren klinischen Charakteristika (Lokalisation, Alter der Patienten) über einen Zeitraum von elf Jahren retrospektiv erhoben (2007–2017) und analysiert.

Die Abstriche wurden von Hausärzten, Chirurgen, Dermatologen und Kinderärzten zu uns eingeschickt. Dabei handelte es sich ausschließlich um Proben ambulanter Patienten. Unsere Labormethoden umfassten die kulturelle Anzüchtung auf Agarplatten, die Identifizierung und automatisierte Resistenztestung und die Detektion des PVL-Gens mittels Polymerasekettenreaktion (PCR).

Insgesamt wurden 1.199 Datensätze (1.074 Patienten) mit *S. aureus*-Nachweis und den klinischen Diagnosen Abszess, Furunkel oder Karbunkel identifiziert. 613/1199 *S. aureus*-Isolate waren PVL-positiv. Patienten mit PVLPSA waren jünger als Patienten mit PVL-negativem *S. aureus*-Nachweis (Altersmedian: 34 versus 44 Jahre). Verglichen mit einer einmaligen Einsendung (448/982 Patienten mit PVLPSA, 45,6%) war die PVL-Nachweisrate bei wiederholten oder Mehrfacheinsendungen (69/92 Patienten mit PVLPSA, 75%) deutlich erhöht. Die höchste PVL-Positivrate wurde in Läsionen mit axillärer und glutäaler Lokalisation gefunden (76/123, 61,8% und 82/108, 75,9% PVLPSA), eine niedrigere PVL-Positivrate bei Läsionen an Kopf (51/123, 41,5% PVLPSA), Rumpf (67/165, 40,6% PVLPSA), Armen (51/109, 46,8% PVLPSA) und Beinen (131/285, 46% PVLPSA).

Ein bei durch *S. aureus* verursachten SSTIs häufig empfohlenes und verwendetes Antibiotikum ist Cotrimoxazol. Über den Studienzeitraum war eine deutliche Zunahme der Cotrimoxazol-Resistenzrate bei PVLPSA festzustellen (*Abbildung 1*), die zumeist mit Methicillin-sensitivem *S. aureus* (MSSA) assoziiert waren. Bei den PVL-negativen *S. aureus*-Stämmen war die Cotrimoxazol-Resistenzrate unverändert niedrig. Eine Auswahl weiterer in der Studie bestimmter Resistenzen ist in *Tabelle 1* dargestellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei rezidivierenden SSTI und solchen mit glutäaler und axillärer Lokalisation an PVLPSA gedacht werden sollte. Falls eine Antibiotikatherapie erforderlich ist, sollte eine Resistenztestung angestrebt werden, da sich die Erregerempfindlichkeit bei PVLPSA nicht vorhersagen lässt. 

Tabelle 1. Ausgewählte Antibiotikaempfindlichkeiten von PVL+ und PVL– *S. aureus*.

Antibiotikum	PVL +		PVL –	
	S (%)	R	S (%)	R
Oxacillin	391 (75,9)	124	527 (95,5)	25
Erythromycin	395 (76,8)	119	477 (86,6)	74
Clindamycin	433 (84,1)	82	486 (88)	66
Cotrimoxazol	406 (78,8)	109	545 (98,4)	9
Tetracyclin	424 (82,3)	91	525 (95,1)	27
Rifampicin	512 (99,6)	2	550 (99,8)	1

Weitere Informationen zur Therapie/Dekolonisierung von PVLPSA finden Sie z. B. auf der Homepage der Arbeitsgruppe „PVL-bildender *Staphylococcus aureus*“ der Charité:

https://hygiene.charite.de/forschung/arbeitsgruppen/ag_pvl_bildender_staphylococcus_aureus

Zu beachten ist, dass eine erforderliche Dekolonisierung nicht Bestandteil der kassenärztlichen Versorgung ist.

Abbildung 1. Cotrimoxazol-Resistenzrate der PVL-positiven *S. aureus*-Isolate 2007–2017.



Literatur:

1. Friesen J, Neuber R, Fuhrmann J, Kietzmann H, Wenzel T, Schaumburg F, Müller M, Ignatius R. Pantone-Valentine-leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* in skin and soft tissue infections from primary care patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct; 26(10):1416.e1-1416.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.029.

Vitamin B12-Mangel bei vegetarischer Ernährung



Eine pflanzliche Ernährung ist gesund; die Risiken für Arteriosklerose, koronare Herzerkrankung, Typ-2-Diabetes mellitus und Metabolisches Syndrom sind reduziert. Es besteht jedoch ein Risiko für eine unzureichende Versorgung mit Mikronährstoffen.

DR. MED. HANS-ULRICH ALTENKIRCH

Vitamin B12 (Cobalamin) ist ein Coenzym sowohl der Methionin-Synthetase, die die Umwandlung von Homocystein in Methionin steuert, als auch der Methylmalonyl-CoA-Mutase, die die Produktion von Succinyl-CoA aus Methylmalonyl-CoA, der aktiven Form der Methylmalonsäure (MMA) katalysiert. Diese Reaktionen greifen in den Methionin- und den Folat-Kreislauf und sind somit essentiell für die Synthese von DNA und RNA, für die Erythropoese und für die Synthese von Neurotransmittern. Dementsprechend kann ein B12- oder Folsäure-Mangel zu neurologischen Symptomen oder einer Megaloblastären Anämie führen.

Um einen funktionellen Vitamin B12-Mangel möglichst sicher zu erkennen, bietet es sich also an, die Bestimmung von Vitamin B12 oder Holo-TC mit einer der beiden metabolischen Messgrößen MMA bzw. Homocystein (Hcy) zu kombinieren.

Cobalamin wird fast ausschließlich von Bakterien produziert und reichert sich im Rahmen der Nahrungskette in tierischen Produkten an (Fleisch, Milch, Eier, Fisch). Andere Nahrungsquellen sind selten und betreffen Pilze wie Shiitake, Totentrompete, Pfifferlinge sowie bestimmte Algen und Cyanobakterien. Diese Quellen werden häufig benutzt, um Arzneimittel

Für die frühzeitige Diagnostik eines Vitamin B12-Mangels wird die Bestimmung von möglichst zwei Biomarkern empfohlen:

(Hannibal L et al. 2016)

Vitamin B12 im Serum ist die am häufigsten verwendete Messgröße, um einen Mangel zu erkennen. Die B12-Serumwerte können aber unauffällig sein, obwohl ein funktionelles Defizit vorhanden ist, und nicht jeder niedrige B12-Wert muss mit einem Mangel einhergehen.

Ein spezifischerer Marker für einen funktionellen B12-Mangel ist **Homocystein (Hcy) im Plasma**, das bei intrazellulärem Mangel ansteigt. Hcy ist aber nicht spezifisch, da es auch bei Folat- und B6-Mangel erhöht gemessen wird. (Bitte für die Bestimmung Hcy-Spezialröhrchen anfordern.)

Die **Methylmalonsäure (MMA) im Serum** ist der Biomarker mit der höchsten diagnostischen Spezifität für die Diagnose eines B12-Mangels. MMA ist unabhängig vom Folatstatus und steigt bei Cobalamindefizit an, bevor klinische Symptome sichtbar werden. Zu berücksichtigen ist, dass MMA auch bei eingeschränkter Nierenfunktion ansteigt.

Vitamin B12 aus der Nahrung wird im Intestinaltrakt absorbiert und lagert sich an die Transportproteine Haptocorrin (HC), Intrinsic Faktor (IF) und Transcobalamin (TC). Nur das an Transcobalamin gekoppelte B12 (**Holo-TC**) wird intrazellulär aufgenommen. Holo-TC entspricht 6–10% des gesamten Vitamin B12 im Blut und ist besonders bei Älteren eine geeignetere Messgröße für einen Vitamin B12-Mangel.



zu produzieren, die von Vegetariern und insbesondere Veganern als B12-Supplementation verwendet werden. Allerdings beinhalten diese Produkte einen großen Anteil von inaktivem Vitamin B12.

Der Vitamin B12-Mangel gilt als ein besonderes Problem für Vegetarier, insbesondere bei Veganern, wenn kein Cobalamin supplementiert wird, was sich in Studien aus verschiedenen Ländern nachweisen lässt:

- In Spanien zeigten sich bei Vegetariern in 11% der Teilnehmer erhöhte MMA-Werte ($\text{MMA} > 32 \mu\text{g/l}$) und 33% eine Hyperhomocysteinämie (HHcy) ($\text{Hcy} > 15 \mu\text{mol/l}$) (Gallego-Narbón A et al. 2019). Bei Studienteilnehmern ohne Vitamin B12-Substitution lag der Anteil mit HHcy bei 43%, bei denen mit B12-Substitution bei 23%. Die Autorinnen spekulieren, ob der hohe Anteil an Personen mit HHcy durch die hohe Methioninaufnahme bei Vegetariern, die Milch und Eierprodukte zu sich nehmen, bedingt sein könnte. Ein Folatmangel als Ursachefür eine Hyperhomocysteinämie wird ausgeschlossen, da die untersuchten Folatwerte unauffällig waren.
 - In Deutschland wurden in einer älteren Studie bei Teilnehmern ohne B12-Substitution folgende Ergebnisse bei Ovo-Lakto-Vegetariern gefunden: 77% erniedrigtes Holo-TC, 68% erhöhtes MMA ($\text{MMA} > 32 \mu\text{g/l}$) und 28% HHcy ($\text{Hcy} > 12 \mu\text{mol/l}$); bei Veganern betragen diese Anteile 92%, 83% und 67%.
 - Bei Ovo-Lakto-Vegetariern, die Vitamin B12 einnahmen, war trotzdem bei 62% der Teilnehmer HoloTC erniedrigt und eine Erhöhung der MMA war in 32% der Fälle (bei Hcy in 15% der Fälle) nachweisbar (Herrmann W et al. 2003).
 - In einer englischen Studie wurde bei 52% der Veganer und bei 7% der Ovo-Lakto-Vegetarier ein manifester Vitamin B12-Mangel diagnostiziert (Gilsing A et al. 2011).
 - In Indien wurde ein Anteil von 79% mit unzureichender Vitamin-B12-Versorgung gefunden. 50% der Teilnehmer zeigten ein niedriges Serum-B12 und eine Hyperhomocysteinämie (Elmadfa et al. 2009).
- Diese Zahlen belegen ein global erhöhtes Risiko für einen Vitamin B12-Mangel bei vegetarischer Ernährung. Auch bei Personen, die Vitamin B12 substituieren, sollte der Erfolg der Substitution durch die Messung von Biomarkern kontrolliert werden. 🩸**

Literatur:

1. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency (published correction appears in Front Mol Biosci. 2017 Aug 08;4:53) Front Mol Biosci. 2016; 3:27.
2. Gallego-Narbón A, Zapatera B, Barrios L, Vaquero MP. Vitamin B12 and folate status in Spanish lacto-ovo vegetarians and vegans. J Nutr Sci. 2019; 8:e7.

Selten, aber relevant: Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase

Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase ist definiert durch einen neu auftretenden Pruritus, erhöhte Serumkonzentrationen der Gallensäuren und ggf. der Aminotransferasen sowie das spontane Sistieren dieser klinischen und laborchemischen Veränderungen wenige Wochen nach Niederkunft.

MARTIN LOEPER

Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase (intrahepatic cholestasis of pregnancy/ICP) wurde 1883 erstmals beschrieben und ist definiert durch einen neu auftretenden **Pruritus**, **erhöhte** Serumkonzentrationen der **Gallensäuren** und ggf. der **Aminotransferasen** sowie das spontane Sistieren dieser klinischen und laborchemischen Veränderungen wenige Wochen nach Niederkunft. Wichtig ist hierbei der Ausschluss anderer hepatobiliärer Erkrankungen sowie Ursachen eines Pruritus.

Symptomatisch wird die ICP **meist im 3. Trimester** der Schwangerschaft, selten schon ab der 6. Schwangerschaftswoche. Die Inzidenzen liegen in Europa zwischen 0,2 und 2,0%. Es wird eine Häufung in den Wintermonaten beobachtet. Ein Alter von über 35 Jahren, eine vorbestehende Hepatitis C-Infektion sowie eine erniedrigte Vitamin D- und Selen-Konzentration werden als Risikofaktoren beschrieben. Betroffene neigen bei erneuten Schwangerschaften in ca. 45–70% zu Rezidiven.

Die **intrahepatische Schwangerschaftscholestase ist eine Ausschlussdiagnose** und erfordert entsprechend ein konsequentes diagnostisches Vorgehen. **Bezogen auf den Pruritus** muss differenzialdiagnostisch an andere Hauterkrankungen und schwangerschaftsassozierte Dermatosen wie die „atopic eruption of pregnancy“ (AEP), die „polymorphic eruption of pregnancy“ (PEP) und den Pemphigoides gestationis, allergische Reaktionen und Medikamentennebenwirkungen, sowie internistische Erkrankungen wie z.B. eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz und hämatologische Erkrankungen wie das Hodgkin-Lymphom und eine Polycythaemia vera gedacht werden.

Bezogen auf die erhöhten Laborparameter muss die Schwangerschaftscholestase im 1. Trimenon von der Hyperemesis gravidarum und im 3. Trimenon vom HELLP-Syndrom, der (Prä-)Eklampsie und der akuten Schwangerschaftsfettleber sowie in allen Trimestern von der primär biliärer Cholangitis, der primär sklerosierender Cholangitis, Medikamenten-, Alkohol- und

Virus-induzierter Hepatitis sowie einer benignen oder malignen Gallengangobstruktion abgegrenzt werden.

Pruritus ist ein krankheitsdefinierendes Symptom, laborchemisch finden sich erhöhte Konzentrationen an Gallensäuren und meist auch der Transaminasen im Nüchternserum. Die **Gallensäurespiegel** weisen dabei nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Cholestase die **höchste Sensitivität und Spezifität** für die Diagnose einer ICP auf.

Ein milder Ikterus mit erhöhten Konzentrationen des konjugierten Bilirubins findet sich in etwa 10–15% der Fälle. Einzelne Kasuistiken berichten über eine subklinische Steatorrhoe mit Malabsorption fettlöslicher Vitamine, assoziiert mit Vitamin-K-Mangelerscheinungen wie einer postpartalen Hämorrhagie.

Nach Entbindung bildet sich der Pruritus rasch zurück, und die Laborwerte sollten sich innerhalb von drei bis sechs Wochen normalisieren. Ist dies nicht der Fall, muss eine erneute Abklärung anderer hepatobiliärer Erkrankungen erfolgen.

Der **Pruritus tritt typischerweise an den Extremitäten** mit maximaler Intensität an den **Handinnenflächen und Fußsohlen** auf, kann sich aber auch auf das gesamte Integument ausbreiten. **Primäreffloreszenzen liegen nicht vor**, intensives Kratzen kann jedoch zu sekundären Hautläsionen wie Abschürfungen, Exkorationen und Prurigo nodularis führen. Der Juckreiz kann sowohl als leicht als auch als quälend beschrieben werden und die Lebensqualität dramatisch beeinträchtigen, er kann den laborchemischen Veränderungen vorausgehen aber auch nachfolgen.

Die Ursache des Pruritus bei der ICP ist bisher nur partiell verstanden. Das derzeitige Erklärungsmodell geht davon aus, dass nicht allein die erhöhten Gallensäuren zu Juckreiz führen, sondern durch eine verminderte Gallesekretion bzw. -fluss bestimmte Pruritogene, wie disulfurierte Progesteronmetabolite, im Plasma sowie in Organen und Geweben akkumulieren und dann zu einer neuronalen Aktivierung führen.



Das erhöhte fetale Risiko für Morbidität und Mortalität korrelierte in mehreren Studien unter anderem mit der Höhe der Gallensäurespiegel. In einer großen Kohorte von 690 schwedischen Frauen mit ICP wiesen Frauen mit einer Gallensäurekonzentration oberhalb von $40 \mu\text{mol/l}$ ein signifikant erhöhtes Risiko für spontane Frühgeburten, Neugeborenenasphyxie und Mekoniumfärbung des Fruchtwassers auf.

In einer retrospektiven Analyse einer niederländischen Kohorte wurden Frauen mit ICP in drei Gruppen unterteilt:

- **Milde Form** ($10\text{--}39 \mu\text{mol/l}$)
- **Moderate Form** ($40\text{--}99 \mu\text{mol/l}$)
- **Schwere Form** ($>100 \mu\text{mol/l}$)

Frauen mit der schweren Form der ICP hatten zu 19% ein signifikant erhöhtes Risiko für spontane Frühgeburtlichkeit, zu 47,6% für eine Mekoniumfärbung des Fruchtwassers und zu 9,5% für perinatale Sterblichkeit; die maternalen und fetalen Gallensäurekonzentrationen korrelierten dabei.

In zwei chinesischen Studien mit jeweils mehr als 300 Patientinnen wurde eine Unterteilung in ein frühes Auftreten vor der 28. Schwangerschaftswoche (SSW) und ein spätes Auftreten nach der 28. SSW vorgenommen. Patientinnen mit einem frühen Krankheitsbeginn wiesen einen schlechteren klinischen Verlauf und eine höhere Rate an fetalen Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit und Totgeburten auf. Als weiterer fetaler Risikofaktor konnte in Studien eine maternale chronische Hepatitis B-Infektion aufgezeigt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Frauen mit ICP ein erhöhtes Risiko für einen Gestationsdiabetes, Dyslipidämie und Nachkommen mit Neigung zu gestörter Glukosetoleranz sowie höherem BMI haben. Eine Analyse des schwedischen Geburtenregisters ergab für Frauen mit ICP eine adjustierte Odds-Ratio von 2,62 zusätzlich an einer Präeklampsie zu leiden.

Es besteht eine **genetische Prädisposition**, es wurden Veränderungen in mindestens sieben und bis zu zwanzig Genen mit der ICP assoziiert. Dabei können sowohl heterozygote als auch homozygote Polymorphismen lokalisiert an verschiedenen Stellen dieser Gene vorliegen. Alle Assoziationsstudien mit diesen Kandidaten-Genen zeigen die komplexe Variabilität der Genotypen, die unterschiedliche Penetranz und den Einfluss verschiedenster Umweltfaktoren auf die Entstehung der ICP auf.

In der **Therapie** der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase lindert **Ursodeoxycholsäure (UDCA)** effektiv den Pruritus, senkt die Transaminasen sowie das fetale Risiko. Gleichzeitig verringert UDCA die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburtlichkeit und dadurch die Hospitalisationsrate auf Intensivstationen. UDCA stellt dabei eine gut tolerierte Therapie in der Schwangerschaft dar – Nebenwirkungen wurden weder bei der Mutter noch bei Neugeborenen beobachtet.

Rifampicin wird als Zweitlinientherapie bei cholestatischem Pruritus unterschiedlicher Genese empfohlen und weist zu UDCA komplementäre anticholestatische Mechanismen auf. Auch bei schweren Formen der ICP kann es, immer unter Beachtung der strengen Indikationsstellung in der Schwangerschaft, als zusätzliches Therapeutikum erwogen werden und verbesserte nicht nur die Pruritusintensität, sondern auch die Cholestaseparameter.

Zur **symptomatischen Behandlung** milder Formen des Pruritus können topische Therapien wie hydratisierende und rückfettende Cremes eingesetzt werden. Zusätze, von zum Beispiel 1–2% Menthol, können durch den kühlenden Effekt zusätzlich den Pruritus positiv beeinflussen. Bei schweren oder ikterischen Verläufen sollte Vitamin K intravenös verabreicht werden, um das Risiko einer peripartalen Hämorrhagie zu vermindern. 💧

Literatur:

1. Kremer AE, Wolf K, Ständer S: Intrahepatische Schwangerschaftscholestase. Selten, aber relevant. *Hautarzt* 2017; 68:95–102

Update zur Diagnostik des Angioödems

Akute oder rezidivierende Angioödeme stellen einen häufigen Vorstellungsgrund in der Ersten Hilfe bzw. der ambulanten Versorgung dar. Angioödeme sind Schwellungen tiefer dermalen bzw. mukosalen Gewebe, die durch eine passagere Erhöhung der Permeabilität von Blutgefäßen entstehen.

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

Angioödeme können an verschiedenen Regionen des Körpers auftreten, so z. B. im Gesicht, an den Extremitäten, im Genitalbereich oder selten im Bauchraum. Die Frequenz und Dauer der Attacken ist sehr variabel. Normalerweise klingen die Schwellungen innerhalb von 1–5 Tagen spontan ab. Bei Vorkommen im Bereich des Kehlkopfes bzw. Rachens können sie zu lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Anhand der aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften erfolgt die pathophysiologische **Einteilung der Angioödeme in zwei grundlegende Formen**: die Mastzellmediator-induzierten sowie die Bradykinin-vermittelten Angioödeme mit jeweils deren Unterformen. Die Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen Entitäten ist für das therapeutische Vorgehen unabdingbar.

MASTZELLMEDIATOR-INDUZIERTER ANGIOÖDEME

Bei den sehr viel häufigeren Mastzellmediator-induzierten Angioödemem werden IgE-vermittelte, Nicht-IgE-vermittelte allergische oder pseudoallergische Formen und solche mit unklarem Mediator (idiopathische Angioödeme) unterschieden. Bei immer wiederkehrenden Angioödemem, die nicht allergisch bedingt sind, liegt häufig eine **Urtikaria** vor. Diese ist durch das Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemem charakterisiert.

Anhand der Dauer der Beschwerden wird zwischen einer akuten (Symptome ≤ 6 Wochen) und einer chronischen Urtikaria (Symptome > 6 Wochen) unterschieden, wobei letztere chronisch spontan (csU) oder chronisch induzierbar (CIndU) bspw. durch physikalische Einflüsse wie Wärme, Kälte, Licht, Druck etc. auftreten kann.

Bei der akuten Form ist keine weitreichende Diagnostik erforderlich. Anamnestisch sollten Infekte und mögliche (pseudo-) allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel oder Medikamente (z. B. NSAID) ausgeschlossen werden. Bei der chronischen Urtikaria wird neben der ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung die Bestimmung von Entzündungsparametern (BSG, CRP, gr. BB) und bei Erwachsenen der Ausschluss einer Paraproteinämie empfohlen (Serumeiweiß-Elektrophorese, Immundefixation und freie Leichtketten im Serum). Bei entsprechendem klinischem Verdacht ist die Abklärung einer Lebensmittel- oder Arzneimittelallergie, einer ursächlichen Infektion (bspw. mit *H. pylori*) oder einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung sinnvoll. Bei Patienten, die ausschließlich Quaddeln (aber keine Angioödeme) aufweisen, müssen eine Urtikaria-Vaskulitis und autoinflammatorische Erkrankungen ausgeschlossen werden (z. B. Schnitzler-Syndrom, Kryopyrin-assoziierte periodische Syndrome [CAPS] etc.).

BRADYKININ-VERMITTELTE ANGIOÖDEME

Bei Patienten, die erstmals ein Angioödem entwickeln, ist die Anamnese entscheidend. Eine positive Familienanamnese und ein Beginn der Symptome in der Kindheit/Adoleszenz, Prodromalzeichen, wiederkehrende schmerzhaft-abdominelle Beschwerden, das gehäufte Auftreten von Schwellungen im Bereich der oberen Atemwege sowie ein Nichtansprechen auf Antihistaminika und Glukokortikoide spricht am ehesten für ein Bradykinin-vermitteltes Angioödem. Das vasoaktive Peptidhormon Bradykinin wird durch das Kalikrein-Kinin-System gebildet, wobei der **C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)** eine hemmende Funktion hat.

Literatur:

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73(8):1575–96
2. Buttgerit T, Magerl M. Durch Mastzellmediator oder Bradykinin vermittelt? Cool bleiben beim akuten Angioödem. *Pneumo News* 2020; 12(4):25–31
3. Bauer A, Dickel H, Jakob T et al. Expertenkonsensus zu praxisrelevanten Aspekten bei der Behandlung der chronischen Urtikaria. *Allergo J Int* 2021; 30:64–75
4. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M et al. S1-Leitlinie „Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel“ (AWMF-Register-Nr. 061-02). *Allerg J Int* 2019; 28:16–29
5. Buttgerit T, Maurer M. Klassifikation und Pathophysiologie von Angioödemem. *Hautarzt* 2019; 70:84–91
6. Brehler R. Chronisch rezidivierendes Angioödem. Rationelle Diagnostik und Therapie in der Praxis. *Pneumo News* 2020; 12(4):34–37

Angioödem

Das **Hereditäre Angioödem (HAE)** ist eine seltene Erkrankung, bei der aufgrund eines genetischen Defekts entweder zu wenig C1-INH produziert wird (**HAE-I**; in etwa 85 % der Fälle) oder der produzierte C1-INH nicht funktionstüchtig ist (**HAE-II**; zu etwa 15 %). Der C1-INH ist ein Serinprotease-Inhibitor und wird im Gen *SERPING1* codiert. Über 450 verschiedene *SERPING1*-Mutationen, die zu einem quantitativen oder funktionellen Defekt führen (autosomal-dominanter Erbgang), sind gegenwärtig bekannt. De-novo-Mutationen machen etwa 10–20 % der Fälle aus.

Das sehr seltene HAE mit normalem C1-INH (**HAE-nC1-INH**; **HAE-III**), das sich klinisch kaum vom HAE-I/II unterscheidet, betrifft überwiegend Frauen. Bei einigen dieser Patientinnen liegen Mutationen im *Faktor-XII*-Gen vor. Weitere Mutationen in anderen Genen wurden als Ursache des HAE-nC1-INH beschrieben.

Patienten mit Angioödem durch erworbenen C1-INH-Mangel (**AAE = Acquired Angioedema**) haben in der Regel eine normale C1-INH-Synthese, aber das Protein wird rascher katabolisiert. Sie zeigen die gleiche Symptomatik wie Patienten mit HAE-I/II, sind jedoch bei Krankheitsbeginn in der Regel älter (> 40 Jahre) und weisen beispielsweise eine lymphoproliferative Erkrankung oder Autoimmunerkrankung als Grunderkrankungen auf (**AAE-I**).

Beim **AAE-II** finden sich Autoantikörper, die gegen C1-INH gerichtet sind und diesen degradieren. Arzneimittel, die den Abbau von Bradykinin beeinträchtigen, können ebenfalls Angioödeme auslösen

(v. a. ACE-Hemmer [**ACEI-AAE**] oder seltener z. B. Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten [Sartane]).

In der Notfallsituation kann die Diagnose ausschließlich basierend auf einer exakten Anamnese und der klinischen Symptomatik gestellt werden. **Laborparameter** spielen erst im weiteren Verlauf eine Rolle. Bei Verdacht auf ein Bradykinin-vermitteltes Angioödem ist zur labordiagnostischen Abklärung die gleichzeitige Bestimmung der **C1-Esterase-Inhibitor-Aktivität und -konzentration im Citratplasma sowie von C4-Komplement im Serum** erforderlich. Bei Patienten mit HAE-I sind diese Werte typischerweise in der Attacke und im symptomfreien Intervall erniedrigt. Beim HAE-II sind die C1-INH-Aktivität und C4 permanent erniedrigt, die C1-INH-Konzentration kann normal oder sogar erhöht sein.

Besteht der Verdacht auf ein erworbenes Angioödem (**AAE-I/II**), sollte zusätzlich **C1q-Komplement i. S.** bestimmt werden. Der Nachweis von **C1-Esterase-Inhibitor-AK i. S.** untermauert die Diagnose eines AAE-II. Eine Verminderung des **CH50-Spiegels** (Untersuchung aus tiefgefrorenem Serum erforderlich) wird eher beim AAE erwartet.

Bei eindeutigen klinischen und laborchemischen Befunden sind molekulargenetische Untersuchungen in der Regel nicht erforderlich. Die Indikationsstellung zur Mutationsanalyse bleibt entsprechenden Behandlungszentren vorbehalten. Patienten mit hereditärem oder erworbenem Angioödem sollten zur Langzeitbetreuung an eine fachspezifische Sprechstunde angebunden werden. 📌

Tabelle 1: Charakteristische Laborkonstellationen beim HAE und AAE

	HAE-I	HAE-II	HAE-nC1-INH	AAE-I	AAE-II
C1-INH-Aktivität	erniedrigt	erniedrigt	normal	erniedrigt	erniedrigt
C1-INH-Konzentration	erniedrigt	normal/erhöht	normal	erniedrigt	erniedrigt
C4-Komplement	erniedrigt	erniedrigt	normal	erniedrigt	erniedrigt
C1q	normal	normal	normal	erniedrigt/normal	erniedrigt/normal
C1-INH-AK	negativ	negativ	negativ	negativ	positiv
CH50	normal/erniedrigt	normal/erniedrigt	normal	erniedrigt	erniedrigt

Das Labor Deutscher Platz Leipzig-Magazin
ist eine Publikation der
Labor Deutscher Platz Leipzig MVZ GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig

Tel.: 0341 976937-0
Fax: 0341 976937-69
info@labor-dpl.de
www.labordeutscherplatz.de

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

Ausgabe: Juni 2021



Gedruckt auf 100 % Altpapier aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft