

Neuartiges Coronavirus 2019-nCoV



Im Dezember 2019 traten in der chinesischen Millionenstadt Wuhan (Provinz Hubei) erste Infektionsfälle mit dem neuartigen, humanpathogenen Coronavirus 2019-nCoV auf.

- 2019-nCoV ist strukturell dem SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)-Virus, ebenfalls ein Coronavirus, sehr ähnlich, welches 2002/03 eine pandemische Epidemie auslöste, mit weltweit ca. 650 SARS-assoziierten Todesfällen.

Das aktuelle Virusisolat Wuhan-Hu-1 (GenBank-Nummer: MN908947) von 2019-nCoV zeigt phylogenetisch die größte Ähnlichkeit mit zwei Coronavirus-Isolaten von Fledermauspopulationen aus China, die in den Jahren 2015/17 charakterisiert wurden. Der initiale Transmissionsweg von 2019-nCoV auf den Menschen war demnach zoonotischer Natur (Übertragung vom Tier auf den Menschen; Spillover), infolge eines intensiven Mensch-Tier-Kontaktes. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist mittlerweile bereits vielfach dokumentiert (Tröpfchen- und Kontaktinfektion).

Es gibt bislang mehr als 4500 bestätigte Infektionsfälle (37 Fälle außerhalb Chinas) und ca. 100 2019-nCoV-assoziierte Todesfälle innerhalb Chinas (bislang keinen Todesfall außerhalb Chinas; Stand: 28.01.2020). Die Inkubationszeit der Infektion beträgt 10 bis 14 Tage. Die Pathogenität (Morbidity/Letalität)

von 2019-nCoV wird derzeit milder eingeschätzt, als dieses bei dem 2002/03 aufgetretenen SARS-Virus der Fall war. Lebensbedrohliche Infektionsverläufe werden in erster Linie bei Personen mit gewisser Risikogruppen-Zugehörigkeit festgestellt (Grunderkrankungen, hohes Alter etc.).

Aus den aktuellen Inzidenz-Zahlen ergibt sich derzeit eine Todesfallrate von 2 bis 3 % (Todesfälle/Zahl der bestätigten Infektionen), welche zwar über der Letalität der alljährlich epidemisch verlaufenden Influenza-Aktivität liegt (ca. 0,12 %) doch deutlich unter der Todesfallrate der SARS-Epidemie 2003 (10 %). Es gibt zurzeit weder eine therapeutische Option zur wirkungsvollen Viruseliminierung im Erkrankungsfall (nur Behandlung der Symptome) noch einen möglichen Impfschutz.

Erregernachweis mittels real-time RT-PCR

Für eine labordiagnostische Abklärung des Verdachts auf eine Infektion mit dem 2019-nCoV wurden erste (real-time) RT-PCR-Nachweissysteme entwickelt (Konsiliarlabor für Coronaviren; Charité, Berlin) und vorläufig validiert. Die Sequenzen der Oligonukleotide sind auf der Website der WHO zu Coronaviren verfügbar. Der Aufbau eines laboreigenen Testsystems auf der Basis der Charité-Vorgaben befindet sich bei uns im Prozess. Proben zur Untersuchung können dann

an unser Labor und/oder an das Konsiliarlabor für Coronaviren (Charité, Berlin) verschickt werden. Unser derzeitiger Coronavirus-Nachweis im Rahmen der Multiplex-PCR umfasst die humanpathogenen Coronaviren (hCoV) NL63, 229E, HKU1 und OC43.

Das neue SARS-ähnliche 2019-nCoV wird mit unserem Routinenachweis zirkulierender Coronaviren nicht erfasst. Coronavirus-positive Nachweise unserer Routinediagnostik entsprechen daher nicht dem neuartigen 2019-nCoV.

Diagnostik bei nordlab

Zur Testung eignet sich initial nasopharyngeales Abstrichmaterial (trockener Abstrich) der oberen Atemwege.

Besser sind jedoch Materialien der unteren Atemwege (Sputum, Bronchoalveoläre Lavage; BAL), da die oberen Atemwege kaum betroffen sind (es gibt keinen Schnupfen).

Die Proben sollten ebenfalls auf weitere, relevante respiratorische Erreger untersucht werden (wir befinden uns in der Influenza-Saison).

2019-nCoV positiv gemessene Proben werden umgehend zur Fall-Bestätigung an das Konsiliarlabor für Coronaviren (Charité; Prof. Dr. C. Drosten) weitergeleitet. Die vom Patienten gewonnenen Proben werden asserviert, um im Zweifelsfall weitere Untersuchungen zu ermöglichen.

Ein negatives PCR-Ergebnis schließt die Möglichkeit einer Infektion mit 2019-nCoV nicht vollständig aus (Inkubationszeit: ca. 14 Tage).

Falsch-negative Ergebnisse können bspw. infolge unzureichender Probenqualität, unsachgemäßem Transport, ungünstigem Zeitpunkt der Probenentnahme oder anderen Gründen (Punktmutationen; Genetic drift Variation) nicht zwingend ausgeschlossen werden (Präanalytik beachten!!).

Wird ein Patient mit begründetem Verdacht auf 2019-nCoV-Infektion in der initialen real-time RT-PCR negativ getestet, sollte mit dem Labor eine erneute Probenentnahme und Untersuchung des Materials abgesprochen werden.

Für weitere Informationen können Sie sich gerne an unsere Molekulardiagnostische Abteilung, Dr. Thomas Flohr, wenden.

Verlauf rheumatoider Arthritis ist abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose

Frühe Diagnosestellung und Therapie-Einleitung sind entscheidend

Die Sequenzierung von HLA-Risikogenen kann entscheidende Hinweise zur Prognose und zum Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung liefern.

- Mit einer Prävalenz von 0,5 bis 1 % ist die rheumatoide Arthritis die häufigste chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung in der erwachsenen westeuropäischen Bevölkerung. Für junge Frauen ist das Erkrankungsrisiko viermal so hoch wie für gleichaltrige Männer. Mit zunehmendem Alter nimmt diese Geschlechtsdifferenz jedoch ab. Die Ätiologie der rheumatoiden Arthritis ist bis heute nicht vollständig geklärt. Sowohl genetische als auch Umweltfaktoren scheinen für die Krankheitsentstehung eine wichtige Rolle zu spielen. Sicher ist die Beteiligung einer Reihe von Allelen, die für einen gemeinsamen Molekülabschnitt des Humanen-Leukozyten-Antigens HLA-DRB1 kodieren. Dieser wird als Shared Epitope (SE) oder auch rheumatoides Epitop bezeichnet und ist bei 80-90 % aller kaukasischen Patienten mit rheumatoider Arthritis nachweisbar. Als relevante Umweltfaktoren wurden Rauchen, hohes Alter und Übergewicht beschrieben. Der individuelle Krankheitsverlauf ist sehr unterschiedlich und schwer vorherzusagen. Die chronischen Entzündungsprozesse führen zu einer progredienten Zerstörung der betroffenen Gelenke. Dies führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität durch Schmerzen und zunehmenden Verlust der Beweglichkeit. Extraartikulä-

re Manifestationen, beispielsweise der Gefäße und inneren Organe, bedingen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre- und interstitielle Lungenerkrankungen. Entscheidend für die Vermeidung schwerer Komplikationen ist eine schnelle Diagnosestellung und Behandlung. Die Einleitung einer Therapie mit einem antirheumatischen Basistherapeutikum (DMARD = Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug) sollte innerhalb der ersten drei bis spätestens sechs Monate nach Symptombeginn erfolgen. Nach Anamnese und klinischer Untersuchung liefert die serologische Diagnostik entscheidende Hinweise auf das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis. Hier spielen insbesondere Antikörper gegen citrullinierte Peptide, meist als cyclisches Citrullin Peptid Autoantikörper (CCP-Auto-AK) bestimmt und der sogenannte Rheumafaktor, ein Autoantikörper, der sich gegen den Fc-Teil humaner Immunglobuline der Klasse G richtet, eine führende Rolle. Die höchste Spezifität von über 95 % erreichen hierbei die CCP-Autoantikörper; die Spezifität des Rheumafaktors ist mit ca. 80 % geringer. Die Sensitivität liegt für beide Parameter um 70 %, so dass auch negative Werte die Erkrankung nicht sicher ausschließen.

Insbesondere in der klinisch oft unspezifischen Frühphase der rheumatoiden Arthritis hat das Vorliegen von CCP-Autoantikörpern einen hohen prädiktiven Stellenwert. Zudem sind diese häufig mit einem schweren erosiv destruie-

rendem Verlauf mit hoher serologischer Entzündungsaktivität vergesellschaftet. Die Titerhöhe korreliert jedoch nicht mit der Aktivität der Entzündung und ist somit als Verlaufsparemeter nicht geeignet.

Hierfür empfiehlt sich eine Bestimmung unspezifischerer serologischer Entzündungszeichen, wie der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des C-reaktiven-Proteins (CRP), welche in der Regel die Aktivität der rheumatoiden Arthritis gut widerspiegeln. Bei länger andauernder Erkrankung kann sich im Blutbild eine Entzündungsanämie oder Thrombozytose zeigen.

Die Bestimmung weiterer Autoantikörper kann zum Ausschluss von Differentialdiagnosen dienen. So sind Antinukleäre Antikörper (ANA), auch wenn sie bei bis zu 30 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis auftreten können, eher als Hinweis auf Kollagenosen zu werten. Entsprechend weisen Antineutrophilen-Cytoplasma-Antikörper (ANCA) auf Vaskulitiden oder das Vorliegen von HLA-B27 auf Spondylarthritiden hin.

Doch auch nach korrekter Diagnosestellung ist die Auswahl des richtigen Basistherapeutikums keinesfalls trivial. Eine Reihe von konventionellen DMARDs, wie Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin und Cyclosporin A stehen zur Verfügung. Häufig werden diese auch miteinander kombiniert. Zudem kommen sogenannte Biologicals, beispielsweise TNF-alpha-Hemmer zum Einsatz.

Akut können Glucocorticoide und nicht steroidale Antirheumatika die Entzündungsaktivität hemmen und Schmerzen lindern.

In jedem Fall ist das Ansprechen auf die Medikation und das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeitnah zu evaluieren und die Behandlung entsprechend anzupassen.

Wann aber ist eine Kombinationstherapie angezeigt und wann ist eine Monotherapie ausreichend?

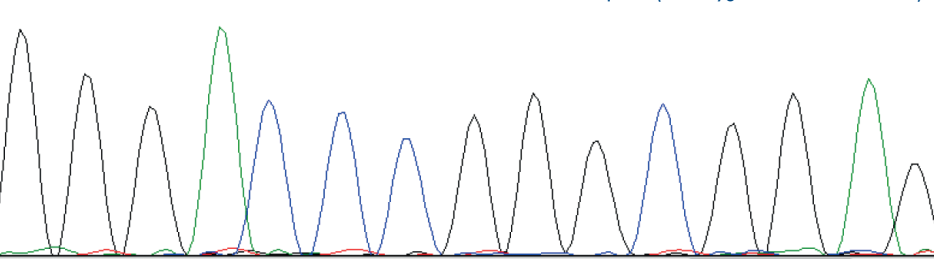
Einen Hinweis hierauf kann eine HLA-DRB1 Genotypisierung liefern. Wird hierbei das oben erwähnte Shared Epitop nachgewiesen, ist das ein Hinweis auf einen schweren Verlauf und ein

Sequenzierter Molekülabschnitt im HLA-DRB1-Gen

DNA-Sequenz, in der das 'Shared Epitop' liegen kann. 3 DNA-Basen codieren eine Aminosäure, 5 Aminosäuren ergeben eventuell ein 'Shared Epitop' bei entsprechender DNA-Sequenz.



DNA-Sequenz (homozygot in diesem Abschnitt)



schlechtes Ansprechen auf eine Monotherapie. So zeigen Studien, dass diese Patienten in nur 32 % der Fälle auf eine Monotherapie mit Methotrexat ansprechen. Erhalten sie jedoch eine Kombinationstherapie aus Methotrexat, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin kann bei 94 % der Behandelten ein Therapieerfolg erreicht werden. Bei Nordlab ist die Sequenzierung der HLA-DRB1 Allele mit Shared Epitop aus EDTA-Blut oder Abstrichen der Wangen- und Mundschleimhaut möglich. Das Ergebnis erhalten Sie in der Regel innerhalb von 3 Tagen. Da es sich um eine genetische Untersuchung handelt, ist auf Grund des Gendiagnostikgesetzes eine Einverständniserklärung des Patienten erforderlich. Die entsprechenden Formulare können Sie bei uns anfordern. Als molekulargenetische Untersuchung ist die HLA-DRB1 Genotypisierung vom Laborbudget befreit.

Da Patienten nach Auftreten der ersten Beschwerden häufig zunächst ihren Hausarzt oder Orthopäden aufsuchen, kommt diesen eine entscheidende Bedeutung in der Diagnostik und Therapie zu. Bereits bei Verdacht auf das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis ist eine zeitnahe Überweisung an einen Rheumatologen indiziert. Um das Fenster von bestenfalls weniger als drei Monaten nach Auftreten der ersten Symptome bis zum Therapiebeginn zu sichern, wird, bei gesicherter Diagnose, gegebenenfalls die Einleitung einer überbrückenden Medikation mit einem DMARD bereits durch den Hausarzt empfohlen. Erfolgt ein rechtzeitiger Therapiebeginn vor Eintritt irreversibler Schäden, werden ca. 50 % der Patienten beschwerdefrei und die erhöhte Mortalität von Patienten mit unbehandelter rheumatoider Arthritis gleicht sich der Mortalität der Allgemeinbevölkerung an.

Literatur:

Schneider et al.: S3-Leitlinie Frühe rheumatoide Arthritis, Management. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). Stand Dezember 2019. Abgerufen am 23.01.2019.

Egerer et al.: Serologische Diagnostik der rheumatoiden Arthritis. In: Deutsches Ärzteblatt. Band 106, Nummer 10, 2009, doi: 10.3238/arztebl.2009.0159, S. 159–63.

Zink et al.: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 49. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Herausgeber: Robert Koch-Institut, Berlin 2010. S. 8-10.

O'Dell JR et al. HLA-DRB1 typing in rheumatoid arthritis: predicting response to specific treatments. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:209.

Newton JL et al. A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis. *Genes and immunity* 2004; 5:151.

Wer ist eigentlich...?

... Melanie Hamburger, Chemielaborantin



- Ursprünglich komme ich aus der Nähe von Frankfurt, bin aber schon als Kind mit meiner Familie nach Emmerthal umgezogen, wo ich auch meine Schulzeit absolvierte. 1985 begann ich eine Ausbildung zur Chemielaborantin bei der Firma Dr. Paul Lohmann in Emmerthal. Hier erlernte ich die Rohstoffprüfung und Qualitätssicherung für die Arzneimittelherstellung. 1989 schloss ich meine Ausbildung erfolgreich ab, sodass ich meinen beruflichen Weg im März 1990 bei der damaligen Partnerschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie beginnen konnte.

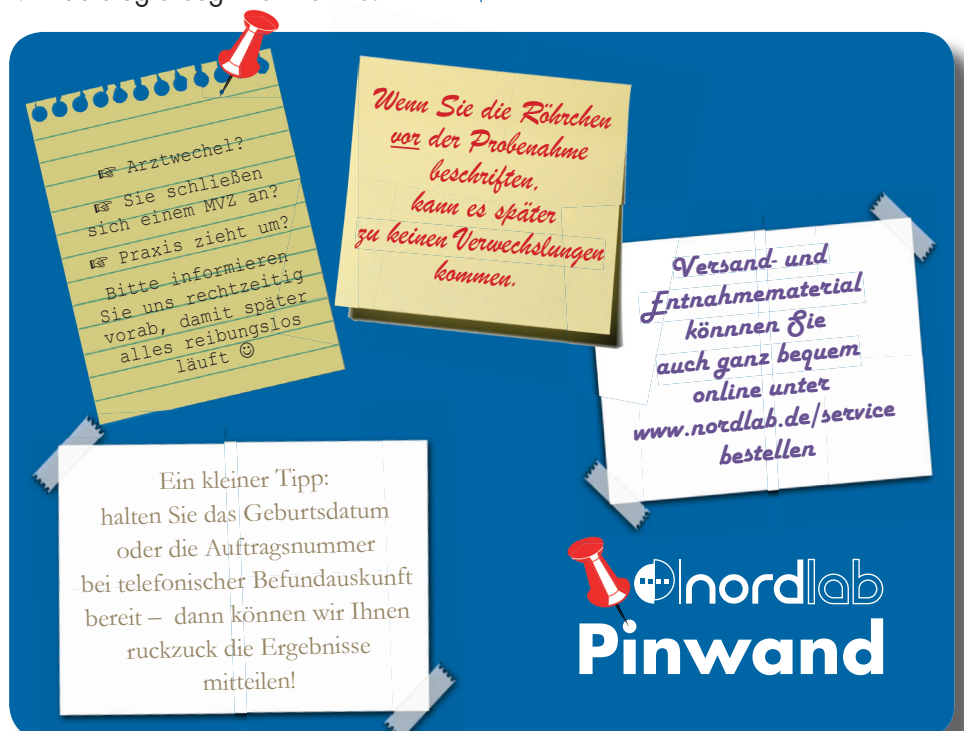
Von Beginn an arbeitete ich im Bereich Wasser und analysierte die mikrobiologischen und chemischen Parameter.

Da sich die gesetzlichen Vorgaben für diese Tätigkeiten und die Erfordernisse im Zuge der Akkreditierungen wandelten, ließ ich mich 2003 zur zertifizierten Probenehmerin ausbilden. Im Rahmen meiner heutigen Tätigkeit terminiere ich die Wasserprobenahmen unserer fünf fest angestellten Probenehmer und fahre auch selbst unter anderem zu Brunnen, Schwimmbädern oder großen Mietobjekten. Mein Aufgabenbereich beinhaltet die Schnittstelle von Gesundheitsämtern, Kunden und dem Labor. Wenn beispielsweise das Gesundheitsamt eine Beprobung auf Legionellen im Trinkwasser in einer Gemeinschaftseinrichtung anordnet, koordiniere ich die dadurch entstehenden Aufgaben.

Durch den Wandel der Zeit und den entsprechenden Bedarf ist seit Beginn meiner Tätigkeit die Abteilung auf das Doppelte gewachsen.

Wir nehmen nicht nur Wasserproben im Landkreis Hameln-Pyrmont, sondern fahren auch Richtung Hannover und Ostwestfalen-Lippe.

Inzwischen arbeite ich schon fast 30 Jahre für Nordlab und freue mich über die abwechslungsreiche Tätigkeit, da mein Arbeitsalltag sich beim Kunden, im Labor aber auch am Schreibtisch befindet.




Arztwechsel?
 Sie schließen sich einem MVZ an?
 Praxis zieht um?
 Bitte informieren Sie uns rechtzeitig vorab, damit später alles reibungslos läuft 😊

Wenn Sie die Röhrchen vor der Probenahme beschriften, kann es später zu keinen Verwechslungen kommen.

Versand- und Entnahmematerial können Sie auch ganz bequem online unter www.nordlab.de/service bestellen

Ein kleiner Tipp:
 halten Sie das Geburtsdatum oder die Auftragsnummer bei telefonischer Befundauskunft bereit – dann können wir Ihnen ruckzuck die Ergebnisse mitteilen!



Im Notfall geht es besonders schnell

Eilige Proben erhalten bei uns einen ganz besonderen Begleitservice

Kommt ein Patient mit Verdacht auf Herzinfarkt zum Arzt, wird häufig der Troponin-Wert im Blut bestimmt. Um möglichst bald entsprechende Maßnahmen in der Praxis einleiten zu können ist es zwingend erforderlich, dass die Probe schnell im Labor untersucht und das Ergebnis dem behandelnden Arzt mitgeteilt wird.

- Deshalb bieten wir für solche Proben einen besonderen Service an. Geben Sie die Probe (inklusive aller weiteren Proben zu diesem Auftragschein) in eine rote EILT-Tüte und markieren Sie auf dem Auftragschein das Feld „eilt“. Bitte beachten Sie, dass Proben, die in einer blauen oder schwarzen Tüte bei uns ankommen, nicht bevorzugt behandelt werden. In solchen Fällen durchläuft die Probe die reguläre Routine. Allerdings wird Ihnen das Ergebnis der Analyse per Fax mitgeteilt, wenn das Eilt-Feld angestrichen ist. Ist die Probe aber mit dem entsprechenden Auftragschein in der roten Tüte bei uns angekommen, erhält diese sofort besondere Aufmerksamkeit. Das Material wird unmittelbar ausgepackt, kontrolliert und mit der Anforderung abgeglichen. Sollten sich Unklarheiten ergeben, kontaktieren wir den entsprechenden Einsender. Anschließend bekommt das Röhrchen eine rote Markierung, sozusagen um die besondere Dringlichkeit kenntlich zu machen. Ab jetzt wird auf dieses Material besonderes Augenmerk gerichtet, damit es nicht die Routine mit den anderen ca. 16.000 Proben täglich durchlaufen muss.

Die Probe wird von unseren MTLA gesondert gescannt, bei Bedarf eigens zentrifugiert, kommt auf einen Extra-Probenständer und wird direkt in die zuständige Abteilung gebracht. Hier kommt das Röhrchen ohne Umweg in das entsprechende Gerät und muss nicht auf dem eigentlichen Probenrack auf die Analyse warten. Regelmäßig kontrollieren die Abteilungen die Auftragsliste der eiligen Proben im System und sichern dadurch einen reibungslosen Durchlauf.

Sobald das Ergebnis der Anforderung vorliegt, wird der Einsender unverzüglich kontaktiert. Deshalb ist es besonders wichtig, dass uns eine Mobil- oder Faxnummer zur Verfügung steht, damit im Ernstfall schnell gehandelt werden kann. Dieses Procedere bedarf besonderer Aufmerksamkeit und bindet intensiv personelle Ressourcen in unserem Labor. Deshalb liegt es uns am Herzen, eilige Proben nur aus medizinischer Indikation heraus anzufordern. Werden zum Beispiel Parameter wie Vitamin D oder Selen in einer roten Tüte eingeschickt, behindern diese Proben den zügigen Durchlauf der echten Notfall-Proben. Alleine durch die größere Quantität verschimmt die Fokussierung auf das Wichtige. EILT-Proben sind zum Beispiel das genannte Troponin oder aber auch das CRP bei der Entscheidung einer Krankenhauseinweisung, Quick/

Befund eilt		Serum Vollblut	
<input type="checkbox"/> großes Blutbild	2	<input type="checkbox"/> alkalische Phosphatase	13
<input type="checkbox"/> kleines Blutbild	3	<input type="checkbox"/> Amylase	14
<input type="checkbox"/> HbA1c	4	<input type="checkbox"/> ASL	15
<input type="checkbox"/> Retikulozyten	5	<input type="checkbox"/> Bilirubin direkt	16
<input type="checkbox"/> Blutsenkung	6	<input type="checkbox"/> Bilirubin gesamt	17
<input type="checkbox"/> Diff. Blutbild (Ausstrich)	7	<input type="checkbox"/> Calcium	18
<input type="checkbox"/> Citrat		<input type="checkbox"/> Cholesterin	19
<input type="checkbox"/> Quick	8	<input type="checkbox"/> Cholinesterase	20
<input type="checkbox"/> Quick unter Marcumar-Therapie	9	<input type="checkbox"/> CK	21
<input type="checkbox"/> Thrombinzeit	10	<input type="checkbox"/> CK-MB	22
<input type="checkbox"/> PTT	11	<input type="checkbox"/> CRP	23
<input type="checkbox"/> Fibrinogen	12	<input type="checkbox"/> Eisen	24
		<input type="checkbox"/> Eiweiß	25
		<input type="checkbox"/> Elektrophorese	26
		<input type="checkbox"/> Elweiß gesamt	27
		<input type="checkbox"/> Gamma GT	28
		<input type="checkbox"/> Glukose	29
		<input type="checkbox"/> GOT	30
		<input type="checkbox"/> GPT	31
		<input type="checkbox"/> Harnsäure	32
		<input type="checkbox"/> Harnstoff	33
		<input type="checkbox"/> HDL-Cholesterin	34
		<input type="checkbox"/> HbDh	35
		<input type="checkbox"/> IgA	36
		<input type="checkbox"/> IgG	37
		<input type="checkbox"/> IgM	38
		<input type="checkbox"/> Kalium	39
		<input type="checkbox"/> Kreatinin	40

INR bei Verdacht auf Marcumar-Überdosierung oder bei der Untersuchung von Liquor. Geht es bei einer Anforderung aber nur darum, nach Analyse das Ergebnis kurzfristig anzufordern, bieten wir z. B. die Möglichkeit der Push-Benachrichtigung über unsere App. Auf diesem Weg werden die Proben regulär abgearbeitet und das Ergebnis steht zeitnah mobil zur Verfügung. Der Befund muss also nicht über die Praxissoftware abgefragt werden bzw. es muss nicht auf den Papier-Befund am nächsten Tag gewartet werden.



Eilige Proben werden der Laborautomation manuell zugeführt



Die überwiegende Mehrheit der Proben steht auf einem Rack bereit für die Routine-Analyse und wird über einen Loader automatisiert abgearbeitet