

LabTOPs

Wissenswertes aus der Laboratoriumsmedizin

Ausgabe 5 – Januar 2009

Redaktion Elke Schernikau

Hepatitis B – Serologische Diagnostik

Die serologische Diagnostik der Hepatitis B stützt sich auf den gleichzeitigen Nachweis folgender Virus-Antigene und humaner Antikörperspezifitäten:

HBsAg – Baustein der äußeren Virushülle (Dane-Partikel), welches schon wenige Tage nach einer parenteralen Infektion im Überschuss von den infizierten Hepatozyten gebildet und erst durch anti-HBs nach ca. 4 - 6 Monaten eliminiert wird.

Anti-HBs – neutralisierende IgG-Antikörper gegen HBsAg, welche i.d.R. 4 - 6 Monate nach Erkrankungsbeginn im Serum nachweisbar sind, den Beginn der Ausheilung anzeigen und in der Folge vor Reinfektionen schützen.

Anti-HBc – Gesamt-Antikörper (IgG und IgM) gegen HBcAg (core-Antigen), die bereits früh, das heißt noch während der Inkubationszeit, nachweisbar sind und jahrzehntelang persistieren können.

Anti-HBc-IgM - Antikörper stellen dabei die initial gebildete Antikörper-Subklasse dar. Sie sind i.d.R. für 2, teilweise jedoch bis zu mehr als 12 Monate nachweisbar. Sie verschwinden jedoch letztendlich bei ausgeheilter Hepatitis B

HBe-Ag – wird zusammen mit dem core-Antigen HBcAg (innere Hülle des Virus) im infizierten Hepatozyten gebildet. Im Gegensatz zum HBcAg, das in freier Form hauptsächlich im Hepatozyten vorliegt und daher im Blut i.d.R. nicht nachgewiesen wird, gelangt HBeAg über eine Integration in die Zellmembran des Hepatozyten ins Blut und ist damit ein zuverlässiger Hinweis auf eine komplette Virusvermehrung.

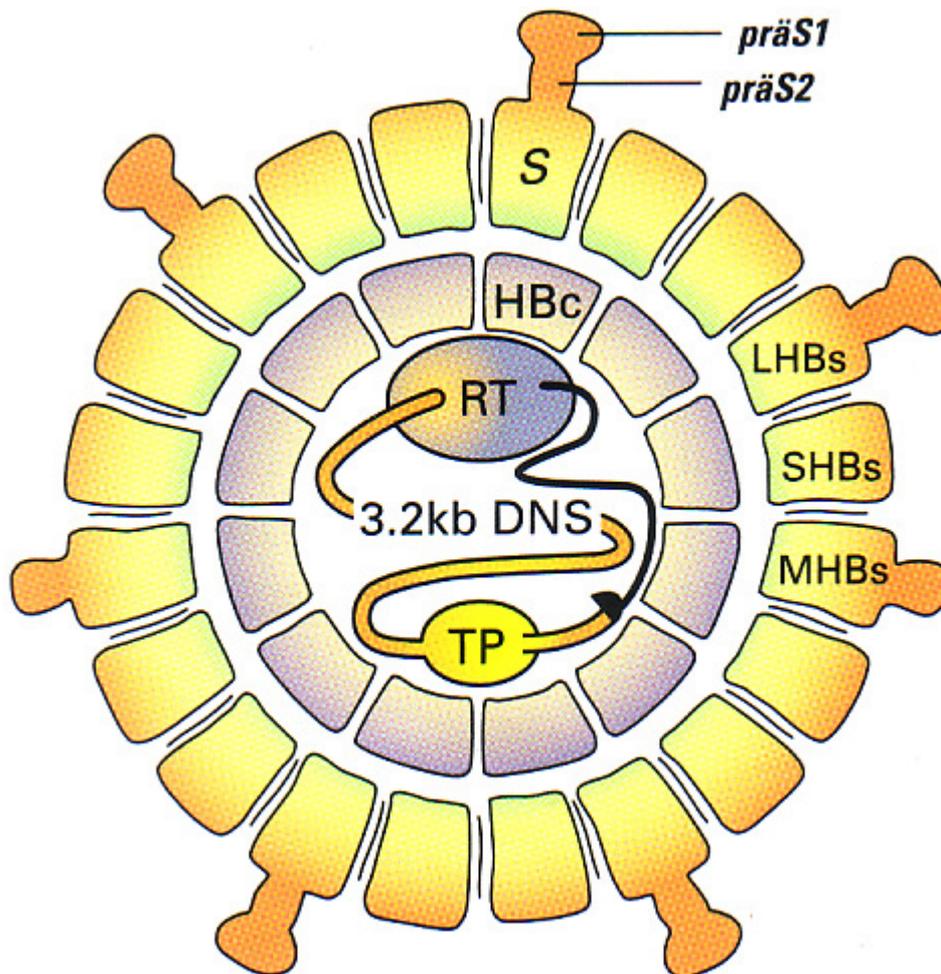
Anti-HBe – IgG-Antikörper gegen HBeAg, welche i.d.R. ca. 6 Monate nach Erkrankungsbeginn nachweisbar sind und den Beginn der vollständigen Ausheilung anzeigen.

Durch die für einen normalen Krankheitsverlauf der Hepatitis B – Infektion typische zeitliche Abfolge dieser serologischen Marker ergeben sich für definierte Fragestellungen die jeweils in einer Stufendiagnostik zu bestimmenden Parameter.

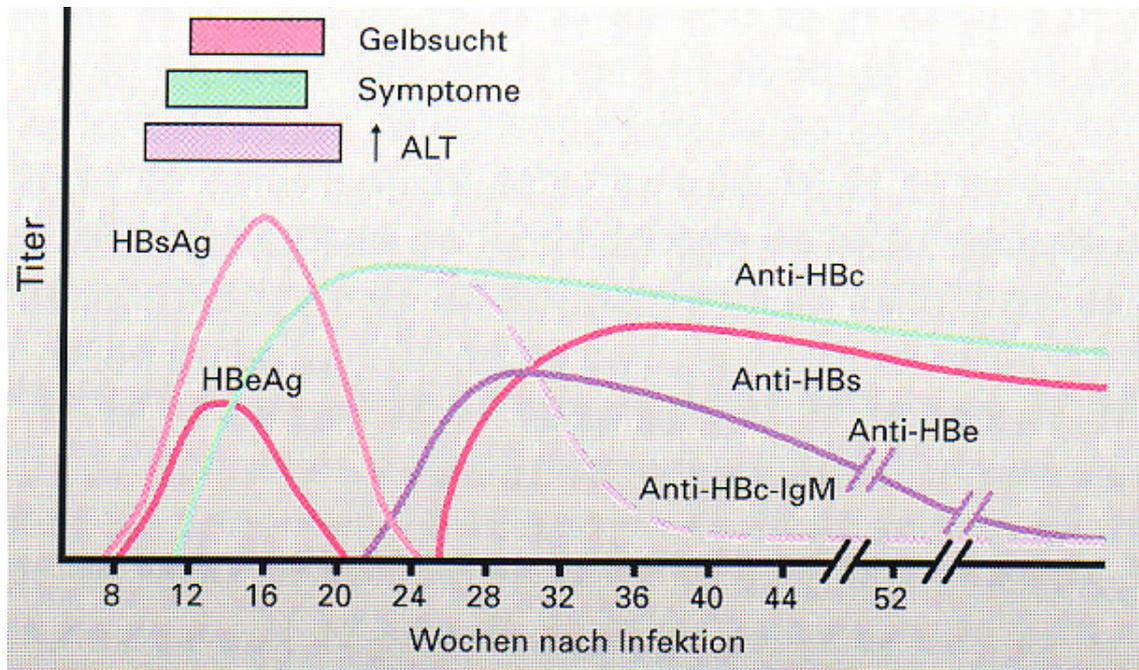
Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Unter den in der Folge aufgeführten Fragestellungen können Sie folgende serologische Stufendiagnostik bei uns anfordern:



Schematische Darstellung des Hepatitis B-Virus



Zeitverlauf serologischer Marker bei ausheilender Hepatitis B

Hepatitis B – akute/chronische Infektion ?

Initial Bestimmung von HBs-Ag und anti-HBc. Bei negativem Ergebnis besteht serologisch kein Hinweis auf eine akute Infektion und es erfolgt keine zusätzliche Analytik. Bei positiven Ergebnissen werden automatisch zusätzlich anti-HBs, anti-HBc-IgM bzw. HBeAg und anti-HBe bestimmt. Aus der Gesamtkonstellation aller serologischen Marker wird dann vom Labor eine Befundinterpretation erstellt. Bei nicht eindeutig interpretierbaren Befunden (z.B. kann in bis zu 5% aller akuten Hepatitis B - Infektionen kein HBsAg nachgewiesen werden) wird ggf. zur Abklärung der Infektiosität ergänzend ein HBV-DNA-Nachweis mittels PCR von uns empfohlen.

Hepatitis B vor Impfung

Bestimmung des anti-HBc, da dieser Marker nach einer Hepatitis B Infektion am längsten persistiert. Bei positivem Ergebnis wird zusätzlich automatisch anti-HBc-IgM zum Ausschluss einer noch aktiven Infektion bzw. anti-HBs zur Einschätzung einer evtl. noch vorhandenen Immunität bestimmt.

Hepatitis B nach Impfung

Quantitative Bestimmung des anti-HBs zur Beurteilung der durch eine Impfung erzielten Immunität. Daraus ergibt sich ggf. eine Impfindikation (z.B. Bestimmung im Rahmen einer Stichverletzung oder arbeitsmedizinischen Untersuchung). Eine ausführlichere Darstellung möglicher Konstellationen serologischer Befunde würde den

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Rahmen dieses Artikels sprengen. Es erfolgt aber immer eine abschließende Befundinterpretation durch das Labor, in welche ggf. auch klinische Angaben oder bekannte Vorbefunde eingehen.

Community acquired MRSA (ca-MRSA)

Staphylococcus aureus ist einer der häufigsten Erreger stationär und ambulant erworbener Infektionen. Die Keime verursachen u.a. oberflächliche / tiefe Wundinfekte, Fremdkörperinfektionen, Septikämien aber auch toxinvermittelte Erkrankungen.

Über Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA)- Stämme – häufig multiresistent - wurde bisher vor allem aus stationären Einrichtungen, wie Krankenhäuser und Pflegeeinrichtungen berichtet. Diese Isolate werden als hospitalacquired MRSA (ha-MRSA) bezeichnet. Betroffen sind hauptsächlich Patienten mit Risikofaktoren wie schwere Grunderkrankungen, Antibiotika-Behandlungen und mehrfachem Krankenhausaufenthalt.

Mitte der 90er Jahre wurde erstmals in den USA über MRSA-Isolate von Patienten mit tiefgehenden Hautinfektionen berichtet, die weder Krankenhausaufenthalte noch Risikofaktoren aufwiesen. 1996 sorgten in den USA vier Fälle tödlich verlaufender ambulant erworbener Pneumonien mit Nachweis von MRSA bei Kindern für Aufsehen. Auch hier fand sich kein Hinweis auf eine nosokomiale Infektion. Für diese ambulant erworbenen MRSA Stämme wurde die Bezeichnung „community acquired MRSA“ (ca-MRSA) eingeführt. Seither wird weltweit über Fälle berichtet. In Deutschland werden seit 2002 zunehmend ca-MRSA Isolate nachgewiesen: 2004 waren 1,1% der am Referenzinstitut untersuchten MRSA-Isolate ca-MRSA, 2005 1,5% und 2006 bereits 2,7%. Auch im Klinikum Stuttgart, vor allem im Olgahospital, konnte bei Patienten mit multiplen Abszessen der Nachweis von ca-MRSA geführt werden.

Wodurch zeichnen sich diese ca-MRSA-Isolate aus?

Die Erreger

werden ambulant erworben, häufig von Kindern

- oder jüngeren Erwachsenen ohne typische Risikofaktoren
- besitzen das Panton-Valentin Leukozidin (PVL) -Gen
- haben eine verkürzte SCC-Kassette, daher neben Methicillin-Resistenz kaum zusätzliche Resistenzeigenschaften.
- weisen eine höhere Multiplikationsrate auf.

Klinik

PVL-positive ca-MRSA sind leicht innerhalb von eng miteinander lebenden Gemeinschaften übertragbar. In der Regel erkranken junge gesunde sportliche Menschen. Beobachtet wurden Epidemien bei Kleinkindern, Sportlern, in Fitness-Centern, bei Feuerwehrleuten und Homosexuellen, aber auch bei Patienten und Personal von Krankenhäusern. Typische Krankheitsbilder sind Haut- und

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Weichteilinfektionen wie z.B. multiple rezidivierende Abszesse, Furunkel, Karbunkel, nicht bullöse Impetigo. Oft ist eine Eintrittspforte nicht erkennbar. Seltener, aber mit schwerer Klinik, tritt die nekrotisierende Pneumonie – oft als Superinfektion eines grippalen Infektes – vor allem bei Kindern auf. Die Letalität liegt bei > 70%. Ebenfalls selten wird über eine nekrotisierende Faszitis berichtet

Bedeutung von Panton-Valentin Leukozidin

Die Ursache für die vermehrte Virulenz der ca-MRSA ist das Vorhandensein eines Leukotoxins, welches bereits 1932 in London von Panton und Valentin beschrieben wurde. Das PVL-Gen kann auch bei Methicillin-sensiblen Stämmen von *S. aureus* nachgewiesen werden. Das Toxin wird durch Bakteriophagen übertragen und besteht aus 2 Komponenten (lLukF/LukS). Es ist ein porenbildendes Toxin, das hochspezifisch an die Zellwand von polymorphkernigen Leukozyten und Makrophagen binden kann. Dadurch kommt es zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren und schließlich zum Zelltod.

Resistenzmuster

Die ca-MRSA Isolate sind im Gegensatz zu den nosokomial erworbenen Stämmen nicht multiresistent, d.h. sie sind nur gegen β -Laktame resistent; selten weisen sie Resistenzen gegen Chinolone oder Makrolide auf. Allerdings besitzt der in Mitteleuropa meist verbreitete Stamm eine Fusidinsäure- Resistenz. Diese Resistenz ist immer ca-MRSA verdächtig!

Ca-MRSA „USA 300“

Eine Studie vom Februar 2008 Jahres aus den USA beschreibt einen ca-MRSA Stamm, der sich sehr schnell ausgebreitet hat. Er wird mittlerweile dort bei bis zu 50% aller Haut- und Weichteilinfektionen, die durch *S. aureus* hervorgerufen werden, isoliert. Bei diesem ca-MRSA Stamm handelt es sich um die klonale Linie USA 300, die seit 2005 sporadisch auch in Deutschland gefunden wird. Der Klon zeichnet sich dadurch aus, dass neben dem PVL-Gen ein zusätzliches Gen- Cluster für den Argininabbau (ACME \square trägt möglicherweise zur Virulenzsteigerung bei) und eine Makrolidresistenz vorhanden sind.

Diagnostik

Die Indikation zur Untersuchung auf PVL wird durch das charakteristische Bild (rezidivierende Abszesse, familiäre Häufung, ambulant erworben, etc.) oder durch ein auffälliges Resistenzmuster gestellt. Nach Anzucht von *S.aureus* erfolgt der PVL-Nachweis mittels PCR. Die Methode steht im Labor des Katharinenhospitals zur Verfügung. Epidemiologisch sinnvoll ist gelegentlich auch eine molekularbiologische Typisierung der Erregerstämme.

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Therapie

Neben einer optimalen chirurgischen Versorgung wird, falls nötig, die Gabe von Cotrimoxazol, Clindamycin oder Tetrazyklinen empfohlen. Bei schweren Infektionen ist die Gabe von Vancomycin oder Linezolid nötig, ggf. in Kombination mit Clindamycin. Für die Sanierung und den Umgang mit infizierten bzw. kolonisierten Patienten gelten die gleichen Hygienemaßnahmen wie für Patienten mit ha-MRSA.

Kontakt:

Klinikum Stuttgart
Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Katharinenhospital
Kriegsbergstraße 60
70174 Stuttgart
Telefon: 0711 278-34801