

Seminar:

- Entzündung

- Monoklonale Gammopathien

Welche Veränderungen der Plasmaproteine lassen sich beobachten?

Erniedrigung des Gesamtproteins

- (Hypoproteinämie)** Synthesestörung
(AK-Mangel, Analbuminämie, toxische Leberschädigung)
- ✓ Eiweiß-Mangelernährung (Marasmus, Kwashiorkor
Mehlnährschaden, erst nach Wochen Absenkung)
 - ✓ Malabsorptions-Syndrom
(Darmerkrankungen mit chronischem Durchfall)z.B. Zöliakie
 - ✓ Proteinverlust-Syndrom
(Nephrotisches Syndrom; exsudative Enteropathie)
 - ✓ Hauterkrankungen (Verbrennungen, nässende Ekzeme)
 - ✓ Pseudohypoproteinämie
(Infusionstherapie, Schwangerschaft, Polydipsie))

Erhöhung des Gesamtproteins

- (Hyperproteinämie)**
- ✓ Plasmozytom/M.Waldenström
 - ✓ Chronisch entzündliche Erkrankungen
 - ✓ Pseudohyperproteinämie (Dehydration)

Was passiert bei einer akuten Entzündung mit den Plasmaproteinen?

- Veränderung der Plasmaproteinspiegel
 - Stärkere Bildung der Akut-Phase-Proteine
 - ✓ C-reaktives Protein (CRP)

Was versteht man unter dem CRP?

- ✓ klassisches Akut-Phase-Protein
- ✓ unspezifische Antwort auf entzündliche Prozesse und Tumoren
- ✓ Induktion durch IL-6
- ✓ Opsonierung von Fremdkörpern und Aktivierung des Komplements

Was passiert bei einer Entzündung mit den Plasmaproteinen?

- Veränderung der Plasmaproteinspiegel
 - Stärkere Bildung der Akut-Phase-Proteine
 - ✓ C-reaktives Protein (CRP)
 - Bildung weiterer Entzündungsproteine
 - ✓ alpha1-Antitrypsin
 - ✓ Haptoglobin
 - ✓ Coeruloplasmin
 - ✓ Fibrinogen
 - ✓ Komplementfaktoren
 - Bildung von Immunglobulinen
 - ✓ IgM
 - ✓ IgA, IgG
 - Veränderung der Menge von Transportproteinen
 - ✓ Albumin, Transferrin

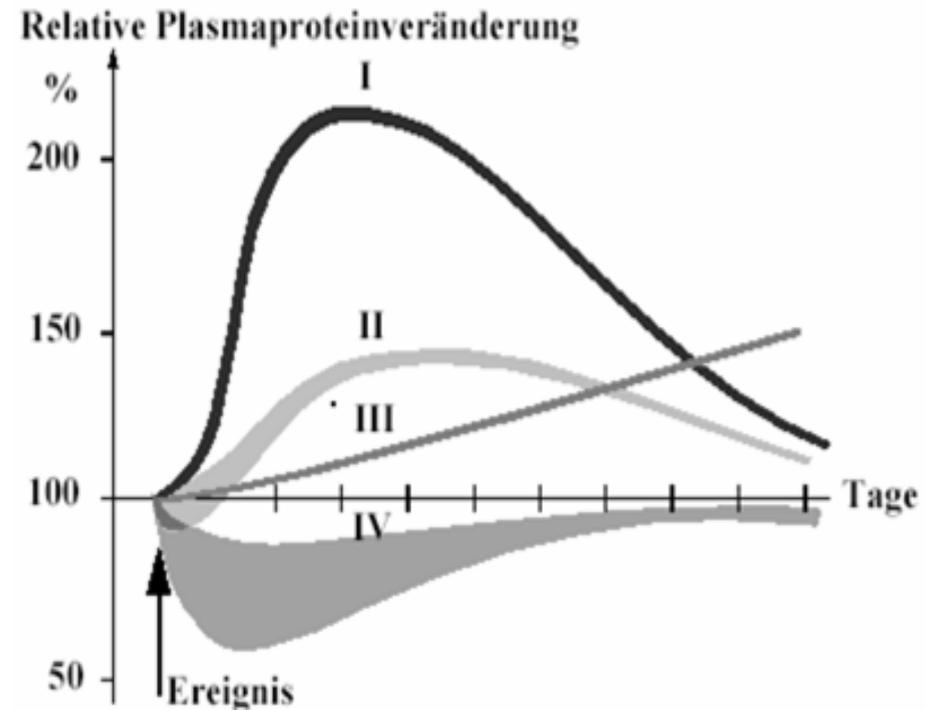
Welchen zeitlichen Verlauf haben die Konzentrationen von Plasmaproteinen bei Entzündungen?

I: positive Akut-Phase-Proteine

II: weitere Akut-Phase-Proteine mit geringerer Dynamik

III: Immunglobuline

**IV: negative Akut-Phase-Proteine
Transportproteine z.B. Albumin**



Was versteht man unter Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit?

- ✓ unspezifischer Suchtest auf entzündliche Erkrankungen und deren Verlaufsbeurteilung

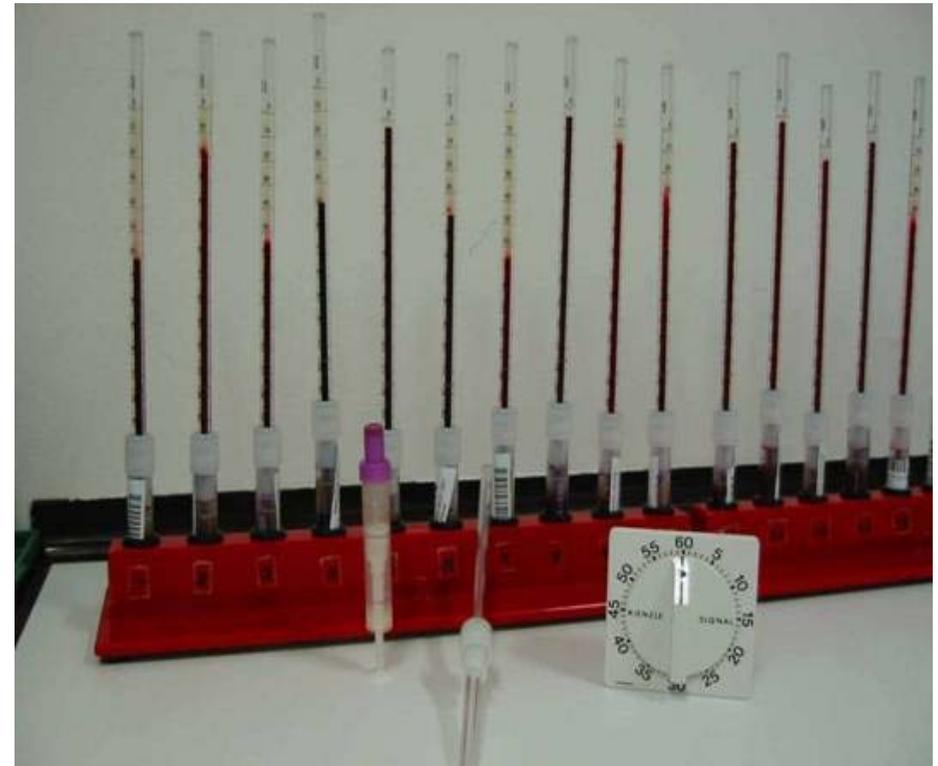
Durchführung?

Methode nach Westergren

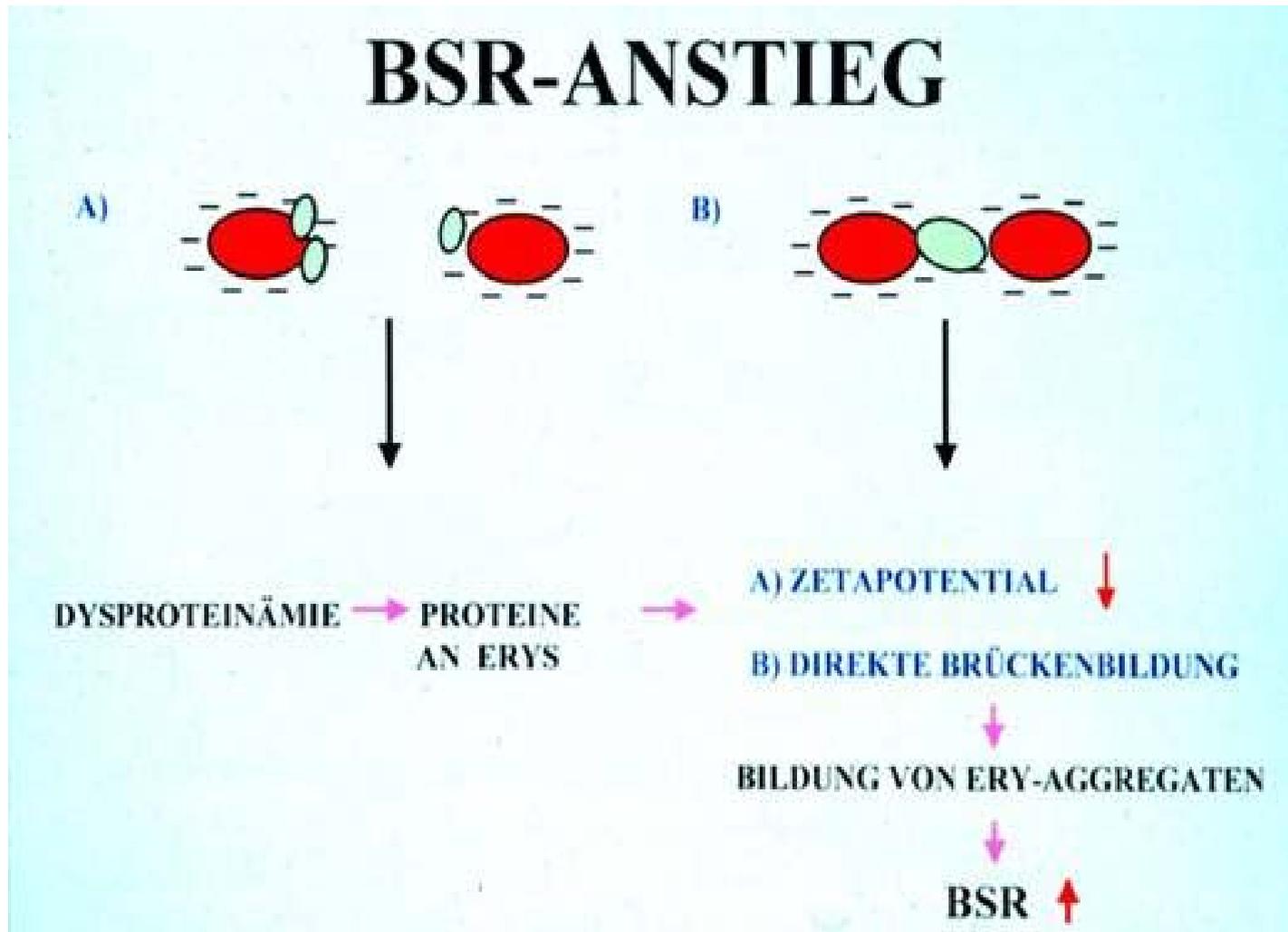
- ✓ 3,8 %ige Zitratlösung mit venösem Blut mischen (Verhältnis 1:5)
- ✓ Aufziehen einer senkrechten Pipette von 200 mm
- ✓ Ablesen der 1h-Werte von der Skala

- ✓ Referenzbereiche:

männlich: < 15mm/h
weiblich: < 20 mm/h



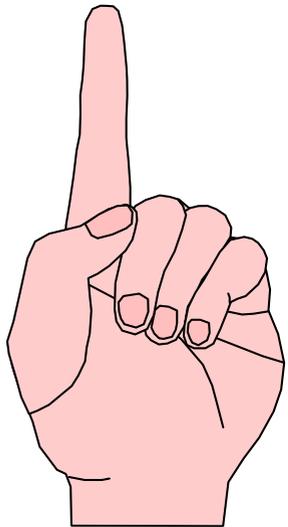
Wie läßt sich die Erhöhung der Blutsenkung bei Dysproteinämien verstehen?



Welche Einflußgrößen gibt es bei der BSG?

- ✓ **Hormonelle Kontrazeptiva:** BSG höher als bei Nichteinnahme (Anstieg Fibrinogen)
- ✓ **Schwangerschaft:** Kontinuierlicher Anstieg ab der 4. SSW
- ✓ **Neugeborene:** sehr niedrige BSG (hoher HK, niedriges Fibrinogen)
- ✓ **Hyperlipoproteinämie:** Chylomikronen erhöhen die BSG
- ✓ **Polyglobulie:** Sedimentation verlangsamt, BSG erniedrigt
- ✓ **Makrozytose:** Sedimentation beschleunigt; BSG erhöht
- ✓ **Anämie:** Verminderung der Erythrozytenzahl; BSG erhöht
- ✓ **Medikamente (Antiphlogistika):** Senkungsblocker (Acetylsalicylsäure, Cortison, Indometazin, Phenylbutazon)

Welche Fehlerquellen bestehen bei der Durchführung der BSG?



- ✓ Schrägstellung des Röhrchens
- ✓ Bewegung des Senkungsröhrchens, vor allem beim Ablesen
- ✓ nicht korrekter Zitratzusatz (Unter-, Überfüllung des Röhrchens)
- ✓ wechselnde Temperatur
- ✓ ungenügende Mischung des Zitrat-Blut-Gemisches
- ✓ Zitrat-Blut-Gemisch nicht länger als 2 Stunden liegen lassen

Normale BSG schließt Entzündung oder Neoplasie nicht aus (Diagnoseunterstützend)

**Breiteres Spektrum von chronisch-entzündlichen Erkrankungen zB. Kollagenosen (SLE..)-
Verlaufsbeurteilung**

Welchen Vorteil bietet das CRP gegenüber der BSG?

- ✓ keine Beeinflussung durch erythrozytäre Faktoren (Form/Größe) und Schwangerschaft
- ✓ kurze Plasmahalbwertszeit (schnellere Reaktion auf Veränderungen)
- ✓ schnellere Reaktion auf Erkrankungen



Bei der Diagnostik akuter Infektionen ist das CRP der BSG überlegen

**! Bei akuten unkomplizierten Virusinfektionen !
zeigt das CRP keinen deutlichen Anstieg! !**

CRP:

Akute +chronische Entzündungen (bakteriell:potentester Stimulus)

Autoimmun- oder Immunkomplexerkrankungen

Gewebsnekrosen- und maligne Tumore

Folgender Fall:

Es ist Montagmorgen, Sie hospitieren auf einer unfallchirurgischen Station und machen gerade die Visite bei einem am Freitagnachmittag operierten Patienten. Der 24 jährige, männliche Patient war beim Fußball gefoult worden und eine Fraktur des rechten Unterschenkels wurde diagnostiziert, die chirurgisch versorgt wurde.

Der Patient fühlt sich nicht wohl...

Anamnese:

Der am Sonntagmorgen schon schmerzfreie rechte Unterschenkel schmerzte wieder, bes. unter der Teilbelastung, nachdem er mit der Physiotherapeutin geübt hat. Das Bein sei ganz heiß. Er habe sich gestern mal kurz die Narbe angesehen, weil er wissen wollte wie groß diese ist.

Inspektion der Wunde:

Die Wunde ist bei gut sitzenden Nähten gerötet und berührungsschmerzhaft. Die Wundumgebung ist geschwollen und überwärmt.

Anzeichen einer Entzündung !!

Macht die Bestimmung von Entzündungsparametern dennoch Sinn ?

In diesem Fall wurden folgende Maßnahmen unternommen:

- ✓ CRP und Leukozyten- Bestimmung täglich
- ✓ steriler antiseptischer Wundverband, Wechsel täglich nach dem Wundabstrich (Keim- und Resistenzbestimmung)
- ✓ i.v. Antibiose

Verlauf der angeforderten Laborparameter:

Tag der Visite



	OP	Sa	So	Mo	Di	Mi	Do
CRP 0 - 5 mg/l	2,1	101	120	235	132	109	65
BSG 3 - 8 mm/h	3	4		23			
Leukozyten 4 – 10 Tsd/ μ l	7000	9000	9500	11000	14000	13800	15000
Linksverschiebung	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja

Herr D., 66 Jahre alt, 83 kg

16.04. Besuch durch Hausarzt in Pflegeeinrichtung:

Dekubitus am Gesäß, deutliche Hämatome linker Oberschenkel;

leichter Einschränkung des Allgemeinzustandes;

Temperatur 38.2°C

Herr D., 66 Jahre alt, 83kg

Medikation:

Metoprolol 47.5mg 1-0-0-0

Flupentixol 1mg 1-0-2-0

Targin 10/5mg 1-0-1-0

Marcumar nach INR

Trospiumchlorid 30mg 1-1-1-0

Pantoprazol 40mg 1-0-0-0

Metamizol 1g 1-1-1-0

Torasemid 5mg 1-1-0-0

Macrocol Btl. 0-0-1-0

Arzt verordnet Amoxicillin/Clavulansäure
500/125mg q12h

Einweisung am 19.04. durch Hausarzt:

▪ Vor drei Tagen durch diesen erstmals deutliche Hämatome linker Oberschenkel bemerkt. Heute deutliche Verschlechterung des Lokalbefundes, daher Vorstellung in Ambulanz.

Klinisch zeigt sich ein IV° Dekubitus mit sehr tiefer Wundhöhle am Gesäß und eitriges, übelriechendes, grünlich verfärbtes Gewebe. Der Hüftkopf liegt frei. Patient septisch.

Leukozyten 14.60 Tsd/ml; CRP 25.5; PCT 2.1; Temperatur 39.5°C
eingeschränkte Lungen- und Herzfunktion

Es erfolgt die sofortige Aufnahme auf Intensivstation und umgehende OP-Planung.





Fall 1

OP 19.04.:

Abszeßspaltung, ausgiebiges Debridement,
Spülung mit 10l Lavasept, VAC-Anlage,
Debridement des Decubitus/Hüftgelenks,
Feuchtverband

kalkulierte antibiotische Therapie:

- Meropenem 500 mg q6h i.v.
- Vancomycin unter TDM

Mitteilungen und Nachrichten

Supplement

S3-Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung

AWMF Register-Nr. 012/019



Antibiotikagabe bei geschlossenen Frakturen

Bei der operativen Versorgung geschlossener Frakturen empfiehlt es sich, eine Antibiotikaprophylaxe (üblicherweise „Single Shot“-Gabe eines langwirksamen Cephalosporins der 1. Generation) generell bei der Implantation von Fremdmaterial zu verabreichen [3,78]. Zum Management von Schenkelhalsfrakturen gibt es Daten des EL1, die eine signifikante Reduktion postoperativer Wundinfekte durch eine perioperative antibiotische Therapie belegen [21,31,32,78]. Aus der Cochrane-Recherche von 2003, die Daten von 8307 Patienten aus 22 Studien analysiert, ergibt sich eine signifikante Reduktion postoperativer Wundinfekte wie auch zusätzlich von Infekten des Urogenital- und Atemtraktes durch präoperative „Single Shot“-Antibiose bei operativer Versorgung von Frakturen der langen Röhrenknochen. Sowohl im Cochrane Review von Gillespie et al. [53] als auch in der Metaanalyse von Slobogean et al. [173] konnten keine weiteren Vorteile einer Mehrfachverabreichung gegenüber der „Single Shot“-Antibiose nachgewiesen werden.

■

■

Annamnese

- männlicher Patient, 12 Jahre
- ist bei Spielen im Freibad in einen Nagel gesprungen
- nach erster operativer Versorgung (Operationsdauer > 4 Stunden) bleibt zunächst eine offene Wunde, die regelmäßig operativ gespült werden und anschließend selbstständig zugranulieren soll
- Laborbild am Tag 1 nach Operation:
 - CRP 6.2 mg/dL
 - Leukozyten 11.0 Tsd/ μ L

Der behandelnde Arzt wünscht Verlängerung der perioperativen Antibiotikaprophylaxe.







Mitteilungen und Nachrichten

Supplement

S3-Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung

AWMF Register-Nr. 012/019



Antibiotikagabe bei offenen Frakturen

Beim Vorliegen offener Frakturen belegt ausreichende Evidenz, dass eine antimikrobielle Prophylaxe erfolgen sollte. Gemäß

der Leitlinie der EAST (Eastern Association for the Surgery of Trauma) empfiehlt sich neben sorgfältigem Wunddebridement – möglichst innerhalb von 6 Stunden nach dem Trauma – eine ebenfalls möglichst frühzeitig begonnene Abdeckung grampositiver Keime. Bei Frakturen des Grades 3 nach Gustilo sollte eine zusätzliche Therapie gramnegativer Erreger bzw. von hochdosiertem Penizillin bei landwirtschaftlichen Verletzungen zur Prophylaxe von Clostridieninfekten vorgenommen werden.

Die Therapie sollte bis 24 Stunden nach der primären Defektdeckung fortgesetzt werden. Bei Grad-3-Frakturen sollte die antibiotische Therapie bis 72 Stunden nach dem Trauma bzw. nicht mehr als 24 Stunden nach Erreichen einer Weichteildeckung fortgeführt werden [98]. Wie auch eine Reihe anderer Studien [68] konnten Dellinger et al. [42] an 248 Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Infektionsrate in Abhängigkeit von der Dauer der Antibiotikaprophylaxe (1 vs. 5 Tage) zeigen.

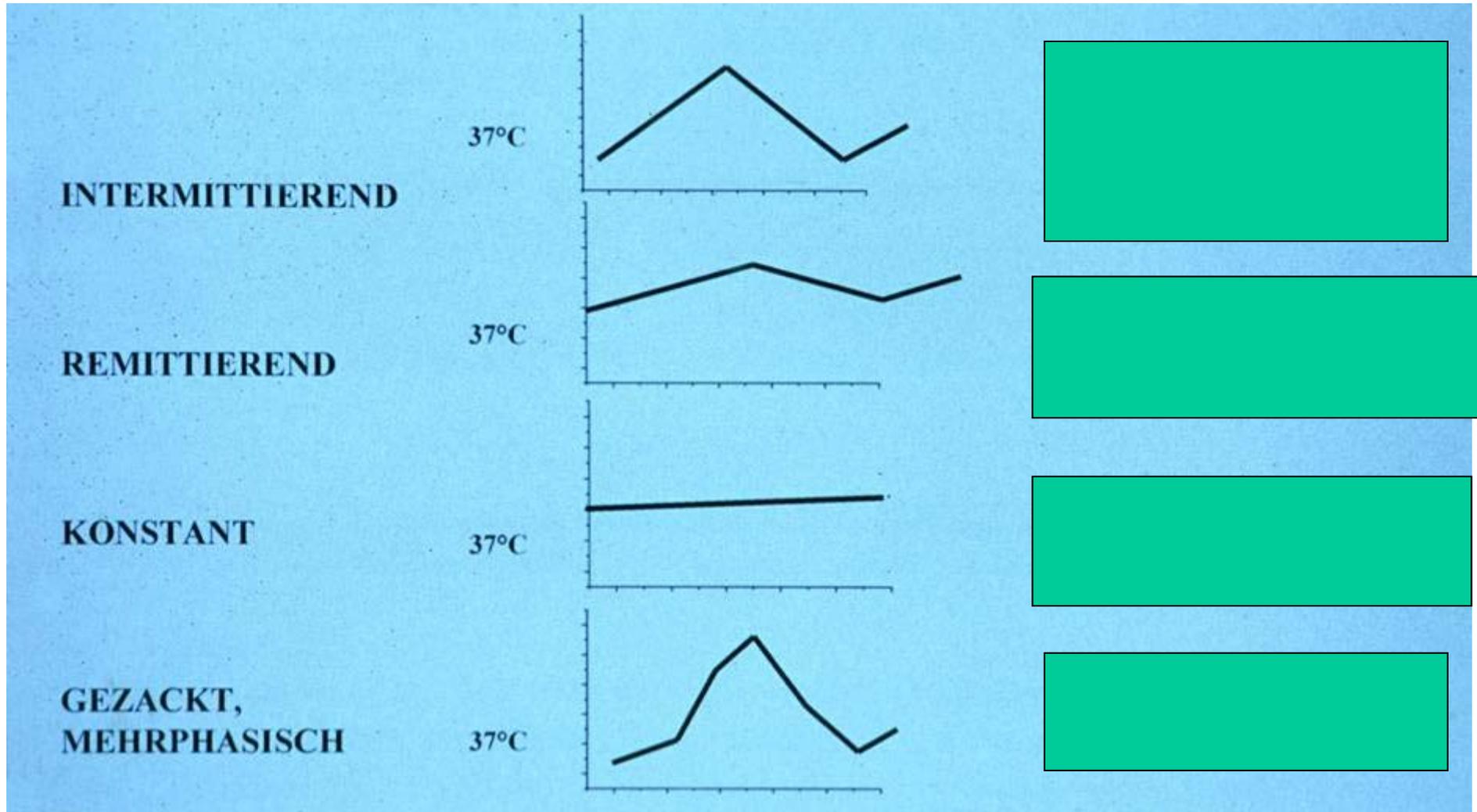




Diagnostik von Entzündungen

1. Akute-Phase-Proteine (CRP)
2. Blutsenkung (BSR)
3. Zytokine (IL6)
4. Fieber
5. Blutbild
6. Durchflusszytometrie
7. Eiweißelektrophorese
8. Procalcitonin, Neopterin, LBP

Fieberkurven



Unklare Fieberzustände ($>$ 1 Woche)

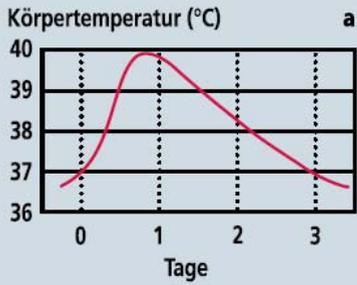
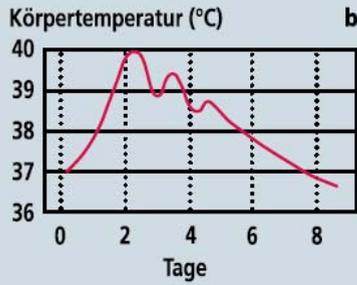
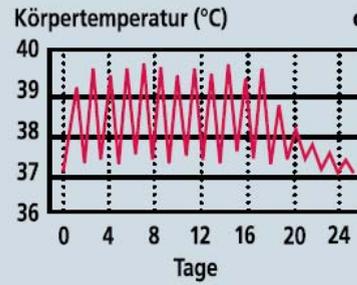
- 40% Infektionen
- 20% Autoimmunerkrankungen
- 20% Neoplasien
- 10% Verschiedene
Leber- & Darmerkrankungen, **!!! MEDIKAMENTE !!!**
- 10% ungeklärt

Hereditäre Fiebersyndrome und deren klinische Manifestation

	FMF	HIDS	TRAPS	PFAPA	MWS	FCAS	CINCA
Symptome	Fieber Bauchschmerz Thoraxschmerz Arthritis	Fieber Bauchschmerz Lymphadenopathie (LA) Hepatosplenomegalie	Fieber Bauchschmerz Myalgien Arthralgien Periorbitalödem Konjunktivitis	Fieber Pharyngitis aphthöse Stomatitis zervikale LA	Fieber Arthralgien Konjunktivitis Hörverlust	Fieber Arthralgien Konjunktivitis	Fieber asept. Meningitis LA Arthropathie Augenläsionen Hörverlust
Arthritistyp	akut Monoarthritis große Gelenke	akut oligoartikulär symmetrisch große Gelenke	selten	keine	oligoartikulär oder mono-a. große Gelenke symmetrisch	selten	Arthralgien oder Arthropathien
Haut	erysipelähnliche Erytheme Purpura der UE	erythematöse Makulae an Extremitäten	generalisiertes migratorisches Erythem	selten	erythematöse Makulae Urtikaria	erythematöse Plaques an Extremitäten	Urtikaria nicht-juckendes Erythem
Länge der Krankheits-schübe (Tage)	1 bis 3	3 bis 7	7 bis 21	4 bis 5	1 bis 3	< 1	variabel
Intervall	Wochen bis Monate	4 bis 8 Wochen	Wochen bis Monate	2 bis 8 Wochen	1 bis mehrere Wochen	Expositions abhängig	Fieber episodisch oder chronisch
Alter bei Erkrankungsbeginn	ca. 5 Jahre (50 %)	< 1 Jahr	meistens < 10 Jahre	≤ 5 Jahre	Säugling bis Schulkind	< 0.5 Jahre	Geburt bis Ende 1.Lebensjahr
	Beginn zumeist im Säuglings- oder Kinderalter						
Familienanamnese	+	+	+	-	+	+	beides
Genetik	AR MEFV-Gen	AR MVK	AD TNFRSF1A	unbekannt	AD CIAS 1	AD CIAS 1	AD CIAS 1
Therapie	Colchizin	NSAID Steroide	Steroide anti-TNF-Th.	Cimetidin Steroide	anti-IL 1 ? (Anakinra)	anti-IL 1 ? Steroide	anti-IL 1 ? Steroide
Komplikation	Amyloidose	keine	Amyloidose 25 %	keine (Steroid-NW)	Amyloidose Taubheit	selten Amyloidose	Amyloidose Wachstums- probleme Gelenksdef. mentale Retard. Erblindung

Verlaufsformen bei verschiedenen hereditären periodischen Fiebersyndromen

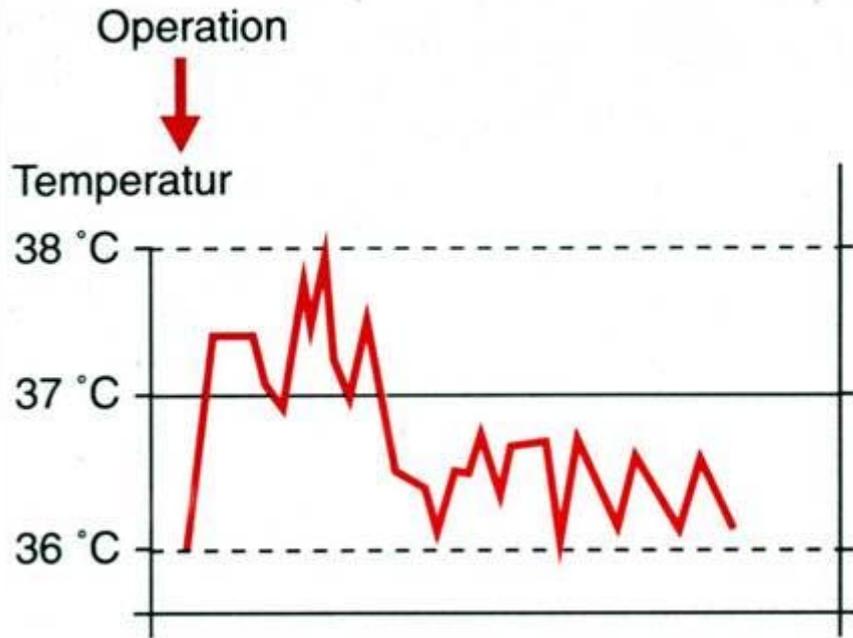
Grafik 1

	FMF	HIDS	TRAPS
Temperaturkurve der Episode	 <p>Körpertemperatur (°C) a</p>	 <p>Körpertemperatur (°C) b</p>	 <p>Körpertemperatur (°C) c</p>
Leitsymptome	Polyserositis	Zervikale Lymphadenopathie	Konjunktivitis, Myalgien
Komplikation	Amyloidose	–	Amyloidose
Laborbefunde	–	Serum IgD > 100 IU/L	Serum sTNFR < 1 ng/L
Manifestationsalter	< 20 Jahre	< 1 Jahr	> 5 Jahre
Abstammung	Türkisch, arabisch, armenisch, jüdisch	Nordeuropäisch	Nordeuropäisch, arabisch, japanisch
Vererbung	Rezessiv	Rezessiv	Dominant
Dispositionsgen/ Genprodukt	MEFV/ Pyrin, Marenosttrin	MVK/ Mevalonatkinase	TNFSFR1A/ TNF-Rezeptor
Therapie	Prophylaxe lebenslang mit Colchizin	Unbekannt, Therapieversuche in Studien	Glucocorticoide, Etanercept in Studien

Vergleich typischer Merkmale des familiären Mittelmeerfiebers (FMF), des Hyper-IgD-Syndroms (HIDS) und des Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierten periodischen Syndroms (TRAPS) (modifiziert nach 23)

Differential-Blutbild

	Bakteriell	Viral	Steril	Allergisch	Chronisch
Neutrophile Granulozyten	(↑↑↑↑) (cave: kalte Sepsis)	(↕)	↑	(↑)	(↑)
Linksverschiebung	↑		(↑)		
Monozyten					↑
Lymphozyten		↑ (↓ _{CMV}) CTL, NK			
Eosinophile Granulozyten				↑ Morgenröte der Genesung	

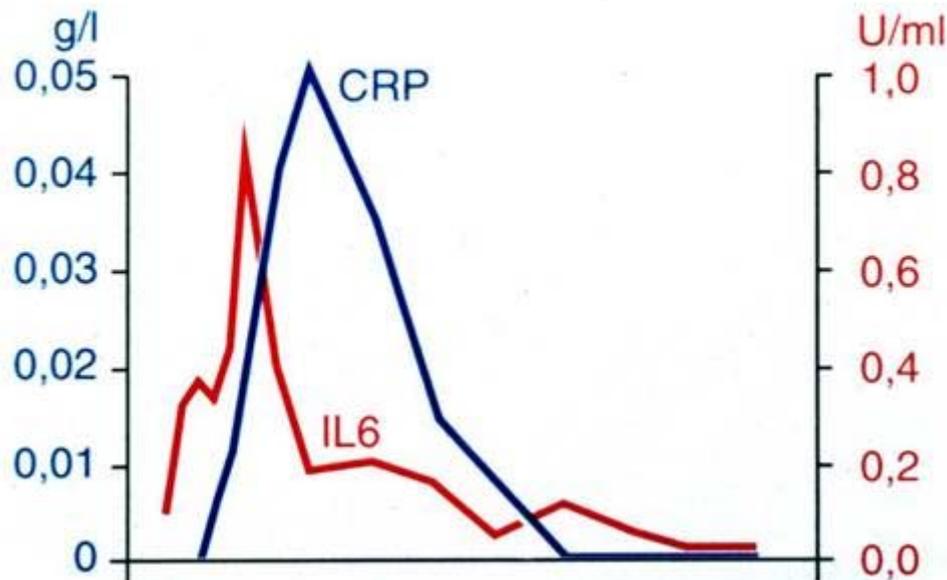


IL-6 reagiert schneller
als CRP!

Abstoßungsreaktionen

Frühgeborenen-Sepsis

IL-6 im Liquor
(Meningitisdiagnostik)



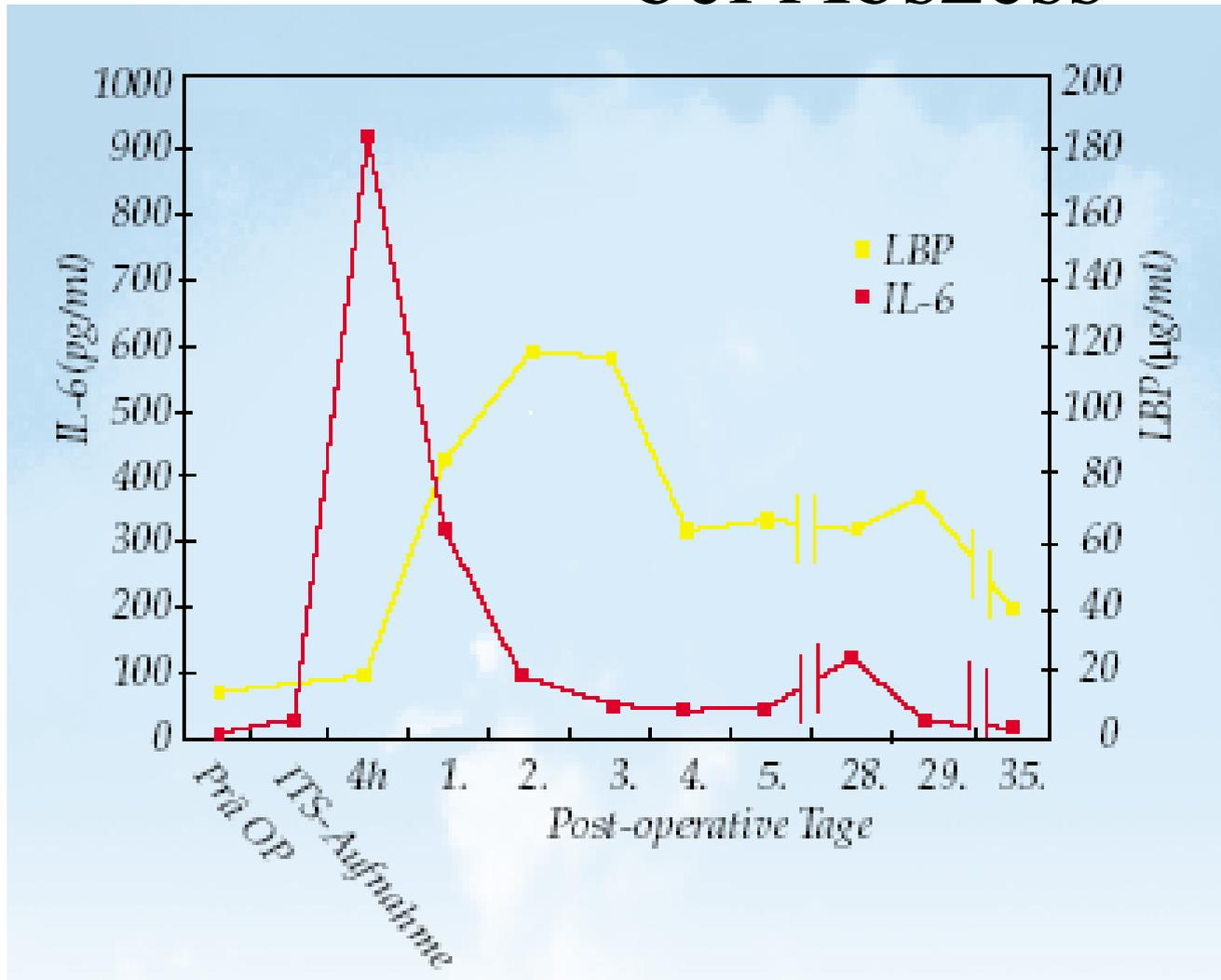
Procalcitonin (PCT) im Serum

Erhöhung bei systemischen bakteriellen und mykotischen Infektionen

- Negativ bei:
Viren, intrazellulären Erregern
=> Neopterin

Abnahmezeitpunkt,
Probenmenge, Lagerung
unproblematisch
Keine Kontamination
Schnelles Ergebnis (0.5 Std.)
Quantitatives Ergebnis

Lipopolysaccharid-Bindendes-Protein (LBP) bei Abszess



Procalcitonin + Neopterin (Infektionsparameter)

vs.

CRP + Interleukin 6 (Entzündungsmarker)

Fall2: 66 jähriger männlicher Patient

- Aufnahmeuntersuchung:

- stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit
- Patient in gutem Allgemein- und Ernährungszustand
- Haut und sichtbare Schleimhäute unauffällig
- keine Dyspnoe
- keine Zyanose
- keine Ödeme
- Blutdruck nach RR 180 / 100 mmHg
- keine Lymphknoten palpabel
- Milz nicht tastbar vergrößert
- kein Struma
- Wirbelsäule ohne Klopf- und Stauchungsschmerz
- neurologische Untersuchung unauffällig



- Welches Fazit ziehen Sie aus diesen Ergebnissen:

- Patient mit erhöhtem Blutdruck
- stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit
- ansonsten: klinisch unauffälliger Patient



• Wann finden Sie erhöhte Werte für die BSG?

- Entzündungsreaktionen (Akut-Phase-Reaktion):
 - ✓ bakterielle Infektionen
 - ✓ Sepsis
 - ✓ Autoimmunerkrankungen
- Dysproteinämien:
 - ✓ Plasmozytom
 - ✓ Makroglobulinämie
 - ✓ nephrotisches Syndrom
- Malignome:
 - ✓ metastasierende Tumoren



Aber auch erhöhte Werte möglich bei:

- ✓ Menstruation
- ✓ Einnahme von Ovulationshemmern
- ✓ Schwangerschaft
- ✓ Hyperlipoproteinämie
- ✓ Anämie
- ✓ Dextrane

Welche Untersuchungen veranlassen Sie?

- Labor

- **Kontrolle der Blutsenkungsgeschwindigkeit !!!**
- Blutbild
- CRP
- Serumeiweißelektrophorese
- Transaminasen
- Kreatinin
- Lipidstatus
- Fibrinogen
- Gerinnung
- Blutzucker
- Urinstatus

- Röntgen-Thorax-Aufnahme

Infiltrate?

- EKG

linksventrikuläre Hypertrophie?

Laborwerte (I):

Referenzbereiche

• Blutsenkung nach Westergren:	105 mm/h	< 15 mm/h
• Hb-Wert:	12,5 g/dl	14 – 18 g/dl
• Erythrozyten:	3,97 Mio/ μ l	3,9 – 5,8 Mio/μl
• Leukozyten:	4,5 Tsd/ μ l	4,0 – 10,0 Tsd/μl
• Thrombozyten		
• Differentialblutbild		
• Gerinnungswerte		
• Fibrinogen		
• Bilirubin		
• GOT, GPT, γ -GT, LDH		
• Amylase		
• Serumelektrolyte		
• Triglyzeride, Cholesterin		
• Blutzucker		
• alk. Phosphatase		
• Kreatinin (Serum):	1,5 mg/dl	< 1,4 mg/dl
• Urinstatus (Teststreifen)	normal	



Wie werten Sie die vorliegenden Befunde?

- Blutsenkung stark erhöht
- leichte Anämie
- „weißes“ Blutbild im Normalbereich
- Kreatinin moderat erhöht

Läßt sich die Sturzsenkung mit diesen Befunden erklären?

Wie werten Sie die vorliegenden Befunde?

- Blutsenkung stark erhöht
- leichte Anämie
- „weißes“ Blutbild im Normalbereich
- Kreatinin moderat erhöht

Läßt sich die Sturzsenkung mit diesen Befunden erklären?

- BSG-Erhöhung zwar bei Anämie, Befunde erklären Sturzsenkung aber nicht vollständig

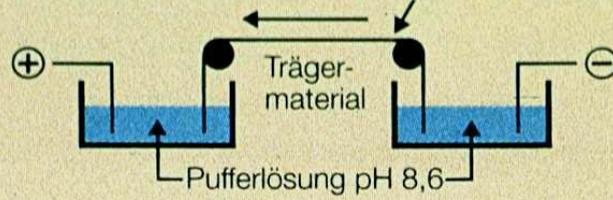
Von welcher Untersuchung erwarten Sie ggfs. weitere Klarheit?

- Serumeiweißelektrophorese

Spannung ca. 220 V

Wanderungsrichtung

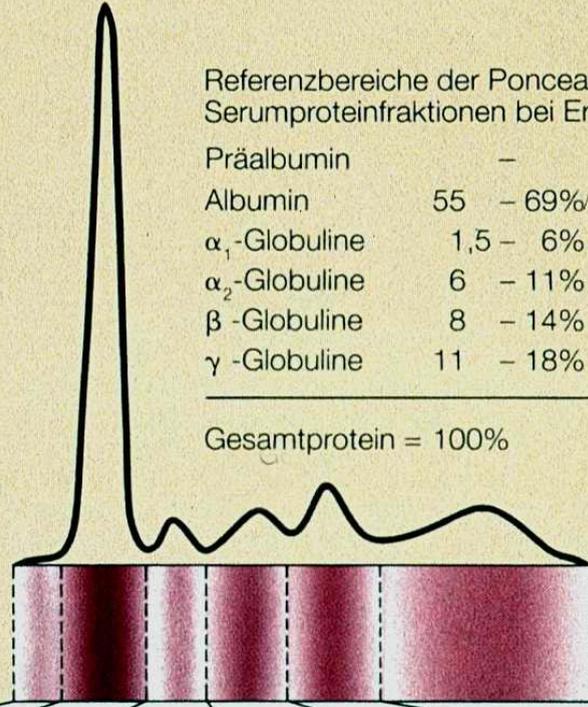
Auftragstelle



Referenzbereiche der Ponceau-Rot S-gefärbten Serumproteinfraktionen bei Erwachsenen:

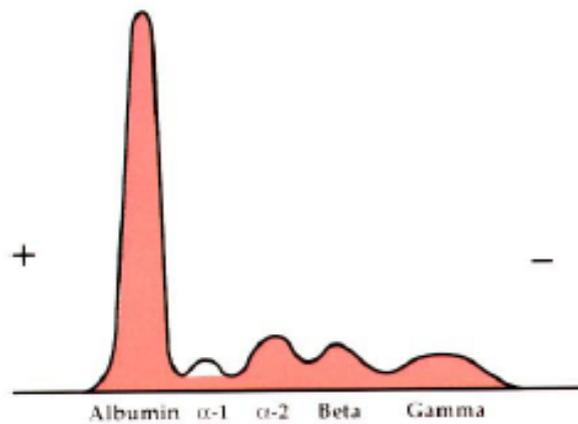
Präalbumin	-	-
Albumin	55 - 69%	(35 - 50 g/l)
α_1 -Globuline	1,5 - 6%	(1 - 4 g/l)
α_2 -Globuline	6 - 11%	(5 - 9 g/l)
β -Globuline	8 - 14%	(6 - 11 g/l)
γ -Globuline	11 - 18%	(6 - 15 g/l)

Gesamtprotein = 100% 66 - 83 g/l

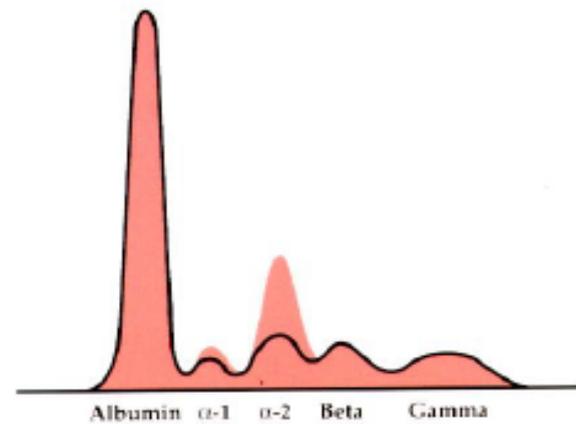


Präalbumin	Albumin	α_1 -Antitrypsin saures α_1 -Glykoprotein α -Lipoproteine (HDL)	α_2 -Makroglobulin prä- β -Lipoproteine (VLDL) Haptoglobin	β -Lipoproteine (LDL) Komplement C3 Transferrin	Immunglobuline (γ -Globuline)
------------	---------	--	---	---	---------------------------------------

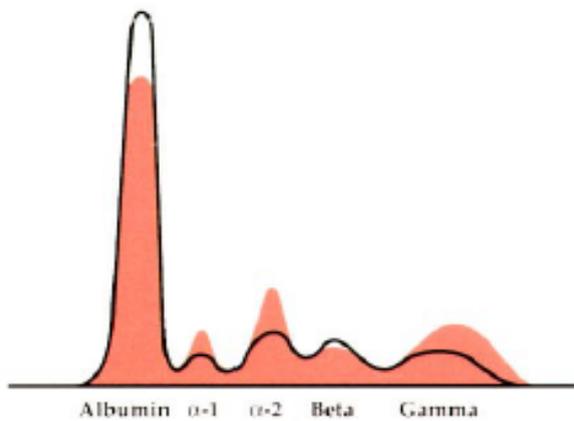
Serumeiweiß- elektrophorese



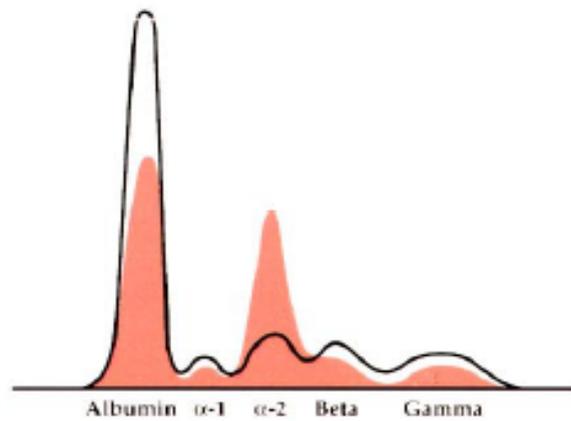
Alpha-1 Antitrypsin-Mangel



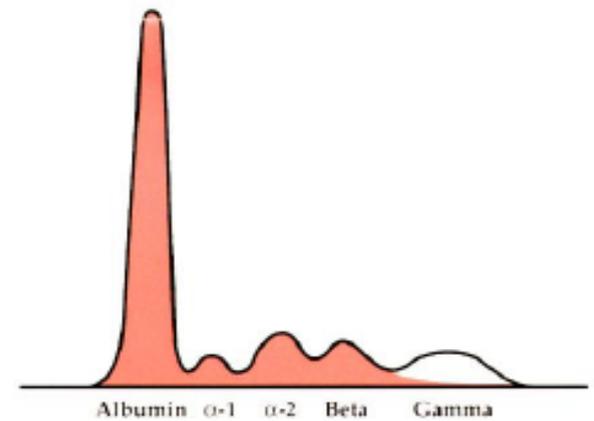
Akute Entzündung



Chronische Entzündung

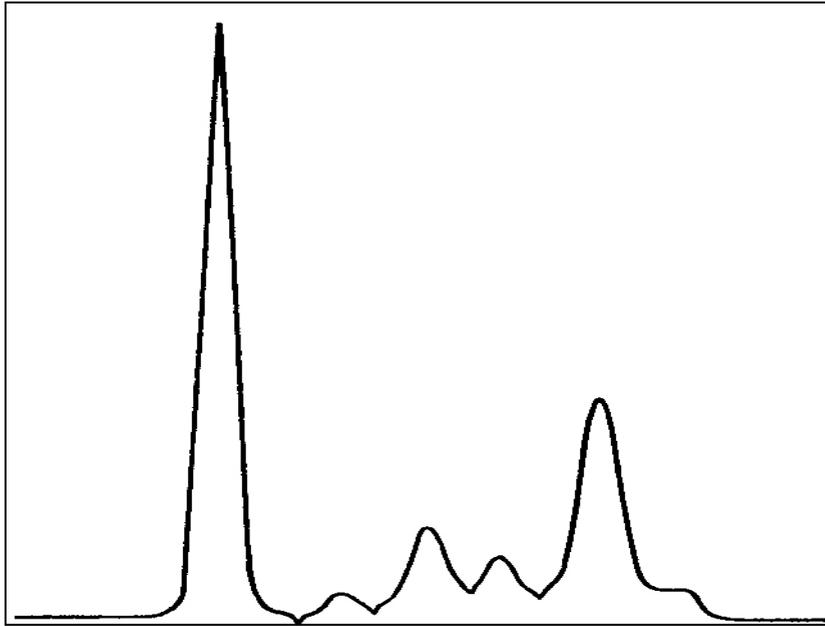


Nephrotisches Syndrom



Hypogammaglobulinämie

Serumelektrophorese:

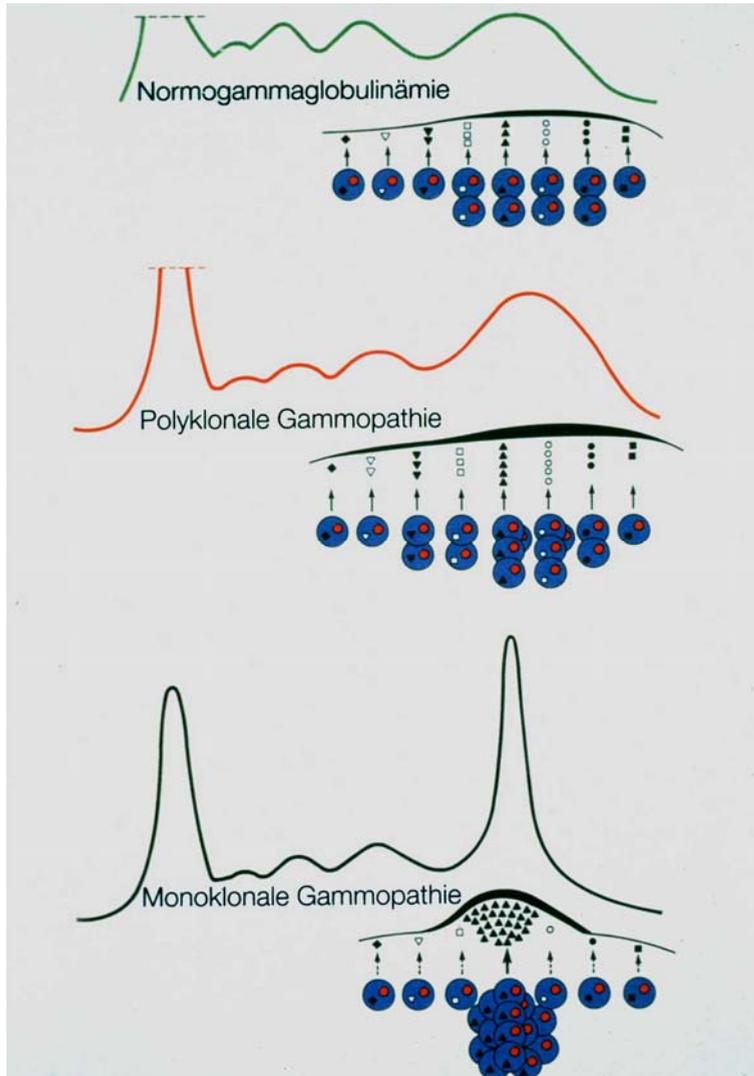


	Ergebnis	Referenzbereich
Albumin	48,0 %	55,3 - 68,9%
α_1 -Globulin	2,9 %	1,6 - 5,8 %
α_2 -Globulin	11,2 %	5,9 - 11,1 %
β -Globulin	7,1 %	7,9 - 13,9 %
γ -Globulin	30,8 %	11,4 - 18,2 %

Wie bewerten Sie dieses Ergebnis?

- V.a. Monoklonales Protein in der γ -Fraktion
Hinweis auf ein Plasmozytom/monoklonale Gammopathie

Formen der Gammopathie



Polyklonale Gammopathie

Infektionen, Entzündungen,
Autoimmuno- und Hepatopathien,
systemische Malignome

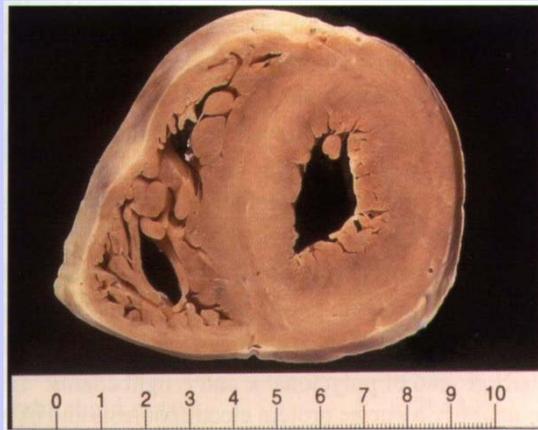
Monoklonale Gammopathie

Multiples Myelom, Waldenström's
Makroglobulinämie, CLL, AL
Amyloidose, MG unbestimmter
Signifikanz (MGUS)

Erkrankungen mit Paraproteinbildung

Primäre Amyloidose:

- Ablagerungen von Leichtketten des monoklonalen Proteins (bei ca. 15%)
- Betroffene Organe: Herz
Nieren
Leber/Milz



Herz, linker Ventrikel



Makroglossie



Periorbitale
Einblutungen

- **α 2-Bereich:** α 2-Makroglobulin \uparrow (nephrotisches Syndrom), Akutphasereaktion, Hyperlipoproteinämie
- **β -Bereich :** Hämolyse
- **β - γ Bereich:** Fibrinogen (Plasmaprobe!),
- **γ -Bereich:** Rheumafaktoren, alte Seren, urämische Seren, Lysozym \uparrow

Serum als Untersuchungsmaterial !

Diagnostik bei Verdacht auf monoklonale Gammopathie:

Verdacht auf monoklonale Gammopathie

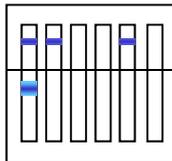
Röntgenologische Untersuchungen



Knochenmark-untersuchung



Weitere Serum/Blutparameter



- **Welche weiterführenden diagnostischen Maßnahmen veranlassen Sie?**

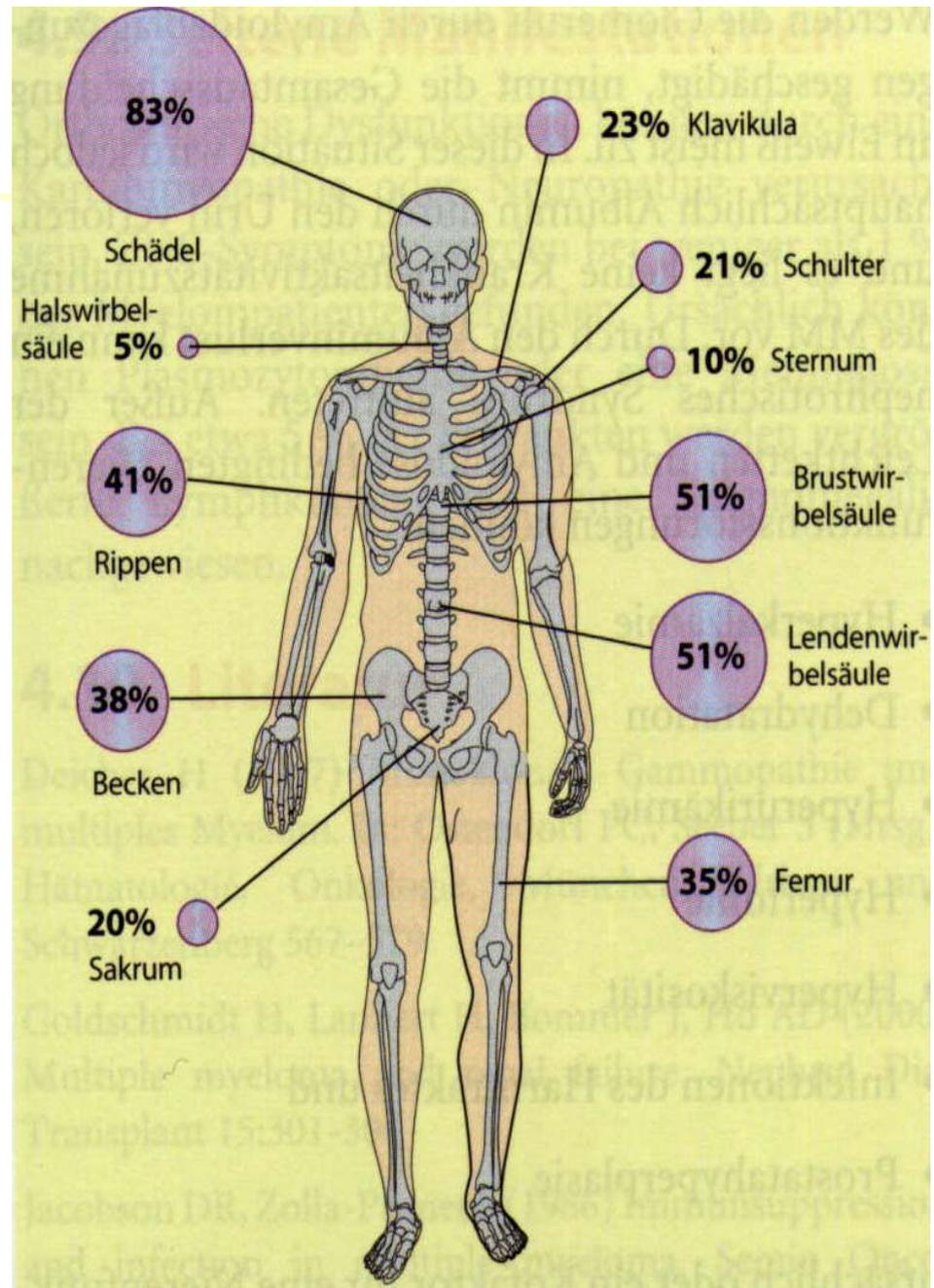
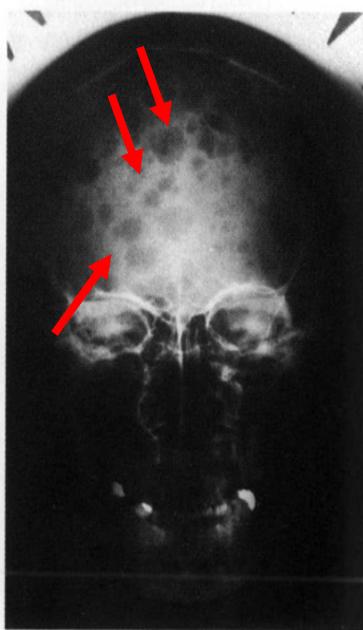
- **Labor**

- ✓ Immunfixationselektrophorese
- ✓ quantitative Bestimmung der Immunglobuline
- ✓ Urin auf Bence-Jones-Proteine
- ✓ Beta-2-Mikroglobulin

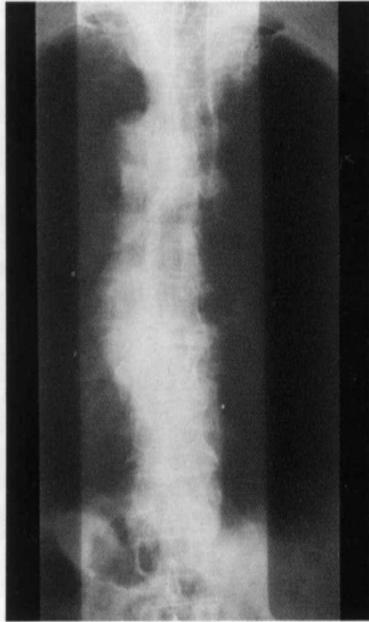
- **Röntgen**

- ✓ Schädel (Knochenszintigraphie)
- ✓ Wirbelsäule (Hals-, Brust-, Lenden-)

Röntgenuntersuchung des Skeletts:



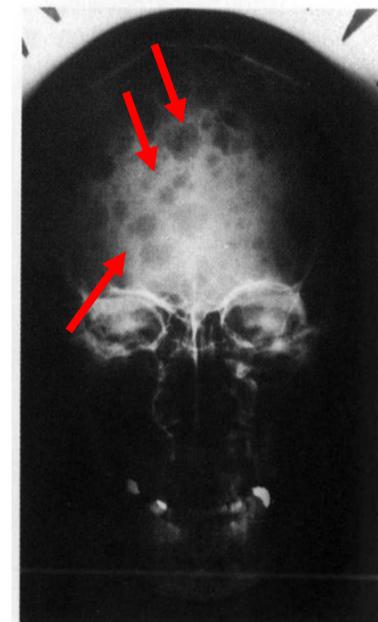
Röntgenuntersuchung des Skeletts:



Veränderungen an
der Wirbelsäule
(oft Wirbelbrüche)



Osteolysen
am Oberarm



„Schrotschuß“-
schädel

Prävalenz klinischer Symptome bei MM

	<u>(%)</u>
Knochenschmerzen	55
Leistungsknick	40
Schwäche, Müdigkeit	40
Infektneigung	22
Appetitlosigkeit	20

Prävalenz pathologischer Befunde bei MM

	%
BSR > 30 mm/1h	70
Bence-Jones Proteinurie	50
Erythrozyten < 4 Mio/ μ l	50
Hb-Wert < 12 g/dl	46
Osteolyse	45
Gesamteiweiß > 8 g/dl	40
Kreatinin > 1,5 mg/dl	30

- **Welche weiterführenden diagnostischen Maßnahmen veranlassen Sie?**

- **Labor**

- ✓ Immunfixationselektrophorese
- ✓ quantitative Bestimmung der Immunglobuline
- ✓ Urin auf Bence-Jones-Proteine
- ✓ Beta-2-Mikroglobulin

- **Röntgen**

- ✓ Schädel (Knochenszintigraphie)
- ✓ Wirbelsäule (Hals-, Brust-, Lenden-)

- **Beckenkammbiopsie/Knochenmarkausstrich**

Laborwerte (II):

Immunfixationselektrophorese (Serum):

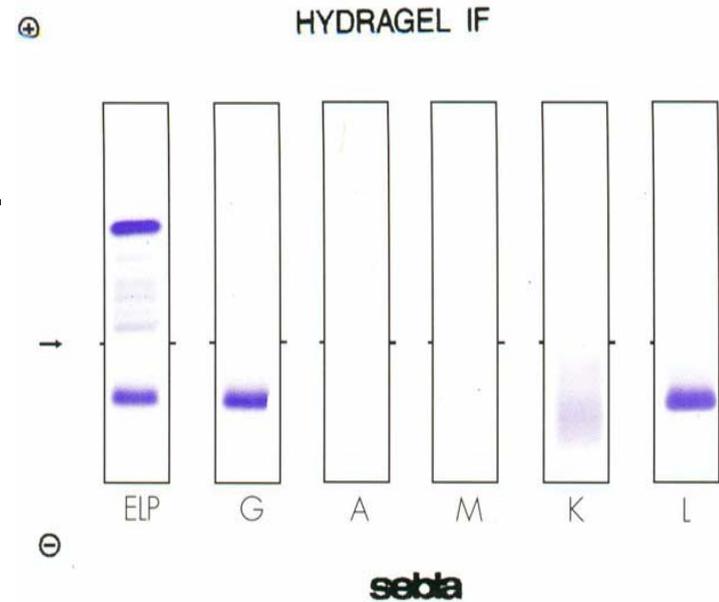
- Paraprotein IgG lambda

Immunfixationselektrophorese (Urin):

- kein Bence-Jones-Protein nachweisbar

Immunglobuline im Serum:

	Ergebnis	Referenzbereich
IgG	7500 mg/dl	700–1600 mg/dl
IgA	< 50 mg/dl	70 – 400 mg/dl
IgM	< 30 mg/dl	40 – 230 mg/dl



Beta-2-Mikroglobulin:

	Ergebnis	Referenzbereich
β2-MG	9 mg/l	0–2 mg/l

Stadieneinteilung nach Durie und Salmon

Stadium I:

(niedrige
Tumorzellmasse: $< 0,6$)

(gemessen in
Zellen $\times 10^{12}/$
 m^2 Körperoberfläche)

Erfüllung aller Kriterien:

1. Hb-Wert > 10 g/dl
2. Serum-Calcium-Wert: normal
3. Röntgenologisch normales Skelett
4. Geringe Konzentrationen monoklonaler Immunglobuline:
 - a. IgG < 5 g/dl
 - b. IgA < 3 g/dl
 - c. leichte Ketten im Urin: < 4 g/24h

Stadium II:

Weder zu Stadium I noch zu Stadium III passend

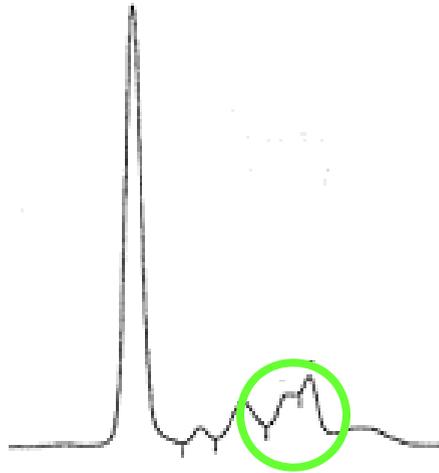
Stadium III:

(hohe
Tumorzellmasse: $> 1,2$)

Eines oder mehrere der folgenden Zeichen:

1. Hb-Wert $< 8,5$ g/dl
2. Serum-Calcium-Wert: erhöht (Hypercalciämie)
3. Fortgeschrittene osteolytische Knochenveränderungen
4. Hohe Konzentrationen monoklonaler Immunglobuline:
 - a. IgG > 7 g/dl
 - b. IgA > 5 g/dl
 - c. leichte Ketten im Urin: > 12 g/24h

Sie erhalten folgende Serumeiweißelektrophorese:

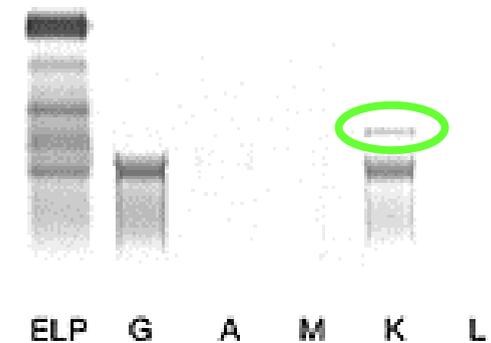


Welche Schlüsse ziehen Sie?

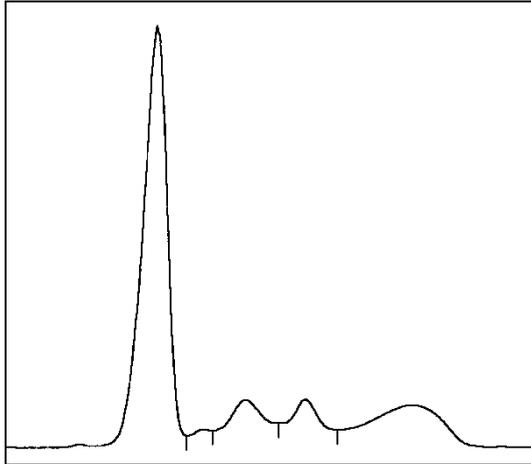
- Extragradiant im beta-gamma-Bereich
- Durchführung einer Immunfixation empfohlen

Ergebnis der Immunfixationselektrophorese:

- Paraprotein vom Typ IgG kappa
- Bence-Jones-Proteinämie Typ kappa



Sie erhalten folgende Laborergebnisse:



Ergebnis der Serumeiweißelektrophorese

Befund?

- kein sichtbarer Extra-Gradient
- Normalbefund

weiterer Befund:

- **Messung Gesamtprotein im Urin:**

1,8 g/24h (Referenzbereich: < 0,15 g/24h)

Welche weiteren Untersuchungen schließen Sie an?

Notwendige bzw. sinnvolle weitere Untersuchungen I:

- **Proteindifferenzierung in Urin:**

- Albumin, α 1-Mikroglobulin, Immunglobulin G

Ergebnis der Proteindifferenzierung:

- | | |
|----------------------------|-------------------|
| • Albumin | 0,5 g/24h |
| • α 1-Mikroglobulin | nicht nachweisbar |
| • Immunglobulin G | nicht nachweisbar |

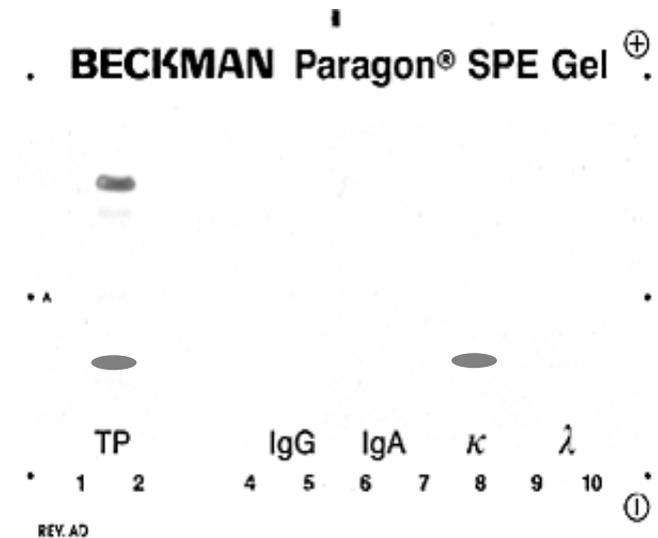


Notwendige bzw. sinnvolle weitere Untersuchungen II :

- Immunfixation im Urin
- Immunfixation im Serum sinnvoll (Nachweis eines Paraproteins im Serum?)
- freie Leichtketten im Serum/Urin

Ergebnis der Immunfixation im Urin:

- Bence-Jones Protein Typ kappa
- keine Schwerketten nachweisbar



Ergebnis der Immunfixation im Serum:

- ohne Befund
- keine Schwerketten bzw. Leichtketten nachweisbar

Diagnose ? Bence-Jones-Myelom mit kappa-Leichtketten

Welche Komplikationen können beim Plasmozytom auftreten?

- Spontanfrakturen
- Hyperkalzämische Krisen
- Niereninsuffizienz bei 50 % der Fälle durch erhöhte Eiweißausscheidung
- Amyloidose
- Panzytopenie
- Gerinnungsstörungen (Hämorrhagische Diathese)

Sollte der Patient eine Therapie erhalten?

- Ja, im Stadium III sowie bei auf das Plasmozytom zurückzuführende Niereninsuffizienz ist eine zytostatische Therapie indiziert

Was läßt sich therapeutisch für den Patienten tun?

- Kombinationstherapie mit Alkylantien (Melphalan) und Prednison
- regelmäßige Blutbildkontrollen (Überwachung der Knochenmarkdepression)
- bei zu ausgeprägter Knochenmarkdepression ist mit der Fortsetzung der Therapie bis zum Anstieg der Werte zu warten, ggfs. Dosisreduktion
- bei ausbleibender Leuko- oder Thrombopenie ggfs. Dosiserhöhung
- i.d.R. 6 Zyklen zur Reduktion der Tumormasse erforderlich

Anhand welcher Parameter läßt sich eine Verlaufskontrolle vornehmen bzw. eine Einteilung des Krankheitsstadiums vornehmen?

- **Hb-Wert**
- **Serum-Calcium-Spiegel**
- **Immunglobuline (Serum und/oder Urin)**
- **β 2-Mikroglobulin**
- **C-reaktives Protein (CRP)**
- **freie Leichtketten im Serum**
- **LDH**
- **Albumin**

Internationales Staging System

	Serumkonzentration	medianes Überleben (Monate)
Stadium I	β 2-Mikroglobulin $<$ 3,5 mg/l und Albumin $>$ 3,5 g/dl	62
Stadium II	weder Stadium I noch Stadium III	44
Stadium III	β 2-Mikroglobulin $>$ 5,5 mg/l	29

- **Prognostische Aussage möglich**

Monoklonale freien Leichtketten im Serum

- Serumkonzentration abhängig von Produktionsrate und renaler Clearance
- Abnormale κ / λ -Ratio hohe diagnostische Sensitivität für monoklonale Gammopathien (auch nonsekretorisches Myelom)

Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

**Laborchemischer Nachweis von
monoklonalen Ig im Serum ohne klinische
Symptomatik**

- M-Protein im Serum < 30 g/l**
- Klonale Plasmazellen im KM < 10 %**
- Keine Evidenz für eine B-Zellproliferative
Erkrankung**
- Keine myelomtypische Organschädigung**
- Prävalenz 1 – 3 % bei Personen > 50 Jahre**
- Per se ohne Krankheitswert, aber
Präkanzerose**

Risikofaktoren für Progression

- Progressionsrate 1.5 % pro Jahr von MGUS zum Myelom
- 3 Risikofaktoren = Hochrisiko
nach 20 Jahren 50 % Risiko eines Myeloms oder einer Amyloidose

monoklonales Protein >15 g/l

abnormaler Quotient der freien Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum [9]

nicht IgG MGUS

Basisdiagnostik und Verlaufskontrolle bei MGUS

Blutbild einschließlich Differentialblutbild
Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)
Nierenretentionsparameter (Kreatinin einschl. berechneter GFR, Harnstoff)
Gesamteiweiß und Albumin im Serum
Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) quantitativ
freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum quantitativ incl. Berechnung des Quotienten
qualitativer Test auf Eiweiß im Urin

Zeitpunkt	Patientenkollektiv	Kontrolle
Erstdiagnose	alle	nach 3 und 6 Monaten
Verlauf	Hochrisiko	alle 6 - 24 Monate
	Niedrigrisiko	keine regelmäßigen Kontrollen; Kontrolle bei klinischer Symptomatik;

**Ziel: Ausschluss bzw. frühzeitige Erfassung
eines behandlungsbedürftigen Myeloms**