



Magazin



COVID-19 ist eine globale und bedrohliche Infektionserkrankung – neben vielen anderen

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

COVID-19 als neue globale Infektionserkrankung und auch als eine Jahrhundertpandemie beherrscht weiterhin das gesellschaftliche Miteinander. Ende Januar 2022 sind weltweit mehr als 350 Millionen Fälle gezählt, über 5,6 Millionen Menschen sind im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion gestorben.

In Deutschland überstieg die Zahl der laborbestätigten Fälle die Zehn-Millionengrenze. Unsere Gesellschaft verzeichnet mehr als 110.000 Verstorbene. Das unsichtbare Virus hat als für das menschliche Immunsystem neuer Erreger fast alles im Griff, und auch die Medizin richtet sich weiterhin weitestgehend danach aus. Mit der ‚Omikron-Welle‘ sieht sich die Gesellschaft mit einer noch leichter übertragbaren Virusvariante konfrontiert, die auch Geimpfte infiziert und somit nahezu kein ‚Stoppschild‘ kennt. Dies versperrt den Blick auf den schnellen und bahnbrechenden Erfolg der frühen Entwicklung wirksamer Impfstoffe, die sehr zuverlässig vor einem schweren Verlauf und dem Versterben an einer COVID-19-Erkrankung schützen.

Doch was kommt danach? Wie lange ist es richtig, notwendig und sinnvoll, einen

substanziellen Teil der gesellschaftlichen Anstrengungen allein auf die Pandemiebewältigung auszurichten? Was bedeutet das für die medizinische Versorgung der vielen anderen akuten und chronischen Erkrankungen? Wie kommen wir zurück zu einer angemessenen Gewichtung, die eine SARS-CoV-2-Infektion entsprechend ihrer medizinischen Bedeutung einordnet und daraus auch das Handeln sowie die Empfehlungen für die von der Erkrankung Betroffenen ableitet?

Vor einem Jahr habe ich an dieser Stelle geschrieben: *„Ärztinnen und Ärzten wird, unabhängig von ihrem Tätigkeitsgebiet in der direkten Patientenversorgung oder im Öffentlichen Gesundheitsdienst, diese neuartige Infektionserkrankung weitgehend in wichtigen Kernfragen aus der Hand genommen. Fokus und Blickwinkel verschieben sich, ja es konkurrieren ganz unterschiedliche und berechtigte Interessen miteinander, die einer gemeinschaftlichen Abwägung bedürfen. Hier kommt Einrichtungen wie dem Ethikrat und auch den ärztlichen Körperschaften und Vertretungen eine besondere Rolle zu. So ist SARS-CoV-2*
Lesen Sie weiter auf Seite 2 >

IN DIESER AUSGABE

COVID-19 ist eine globale und bedrohliche Infektionserkrankung – neben vielen anderen	1
Das Hyper-IgE-Syndrom	2
<i>Giardia duodenalis</i> – neue Erkenntnisse zu einem alten Parasiten	3
Labordiagnostik bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED)	4
Ein hämatologischer Fall	6
Normocalciämischer primärer Hyperparathyreoidismus	7
Endokrine Nebenwirkungen bei Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren in der Onkologie – Labordiagnostik	8
Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil-, Capecitabin- und Tegafur-haltigen Medikamenten	10

STETS AKTUELL: Die Laborinformationen und Diagnostischen Pfade von Labor 28

www.labor28.de/fachinformationen



als neue Infektionserkrankung auch eine neue Herausforderung für die Zusammenarbeit innerhalb der Ärzteschaft und auch weit darüber hinaus innerhalb der gesellschaftlichen Gruppen. Das erfordert einen respektvollen und wertschätzenden Diskurs, in dem der Ärzteschaft auch eine besondere Rolle und Verantwortung zukommt.“

Es wirkt befremdlich, wenn überwiegend Personen aus medizinfremden Bereichen über medizinische Fragen und sich daraus ergebende Maßnahmen zur Bewältigung einer von einer Infektionserkrankung ausgelösten Pandemie diskutieren und dabei uns Ärztinnen und Ärzten die Ausübung unseres Berufs zu erklären versuchen. Dabei werden nicht selten medizinisch-ärztliche Argumente ohne weitere Begründung ‚vom Tisch gefegt‘, gelegentlich auch mit Verweis auf ‚wissenschaft-

liche Studien‘, deren Existenz und Richtigkeit nicht einmal überprüfbar sind. Es reicht bereits, eine eingereichte und noch nicht unabhängig überprüfte Publikation vorzulegen, um das Gewicht von Argumenten zu erhöhen. Im ‚Klein-Klein‘ und ‚Schnell-schnell‘ ergeht sich die Diskussion.

Eingesetzte Expertenräte tagen im Geheimen und publizieren Stellungnahmen mit einstimmigen Voten, was angesichts der Thematik kaum möglich erscheint. Über allem tritt die medizinische Versorgung der Bevölkerung in den Hintergrund. Die Folge ist eine messbare deutlich spätere Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe bei akuten und chronischen Erkrankungen mit verzögerter Diagnosestellung von Herzinfarkt, Schlaganfall, Tumorerkrankungen und vielen anderen behandlungsbedürftigen Krankheiten.

Es scheint dringend geboten, wieder die Balance zu finden zwischen allen Ansprüchen und Erwartungen, der Verhinderung einer Überlastung des Gesundheitswesens durch alle direkten und indirekten Auswirkungen der SARS-CoV-2-Infektion und der Sicherstellung einer bestmöglichen medizinischen Versorgung der Bevölkerung, die sich jederzeit an uns Ärztinnen und Ärzte wenden können sollte. Politik kann hierfür nur die Rahmenbedingungen bereitstellen und sollte auch nicht in größerem Umfang in die Detailfragen ‚hineinregieren‘.

Nehmen wir die COVID-19-Erkrankung im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Infektion weiterhin ernst und geben ihr das Gewicht und die Bedeutung, die ihr aus medizinisch-ärztlicher Sicht zuzumessen ist. ♦

Das Hyper-IgE-Syndrom

Deutlich erhöhte Werte des Gesamt-IgE und Eosinophilie des Blutes lenken unseren Verdacht meist zuerst auf IgE-vermittelte Allergien (Typ I) oder auf parasitäre Erkrankungen. Wenn noch ein chronisches Ekzem und eine asthmatische Lungensymptomatik dazukommen, wird der Verdacht auf eine Allergie oft noch stärker. Wir dürfen hierbei jedoch keinesfalls andere, therapeutisch anders anzugehende chronische Erkrankungen außer Acht lassen. Hier ist das Hyper-IgE-Syndrom eine wichtige Differenzialdiagnose.

DR. MED. ANDREAS WARKENTHIN

Das Hyper-IgE-Syndrom (auch Hiob-Syndrom oder HIES genannt) ist eine vererbte Erkrankung und hat eine Prävalenz von 1:100.000 Einwohner. Aufgrund eines Gendefektes kommt es zur Überproduktion von Immunglobulin E mit Werten, die typischerweise >2000 IU/ml liegen bei Eosinophilenzahlen oft >0,7 G/l und chronischem Ekzem. Da das meistbetroffene Gen (STAT-3-Gen, autosomal-dominanter Erbgang) bei der Produktion von Abwehrstoffen in Haut und Lunge, sowie bei der Einwanderung von Leukozyten und bei der Bindegewebsbildung eine bedeutende Rolle spielt, erklären sich im Falle einer Erkrankung die möglichen Symptome:

Schon im Säuglingsalter vor allem im Gesicht und auf behaarter Kopfhaut auftretende Ekzeme sowie rezidivierende Haut-, Weichteil- oder Atemwegsinfektionen mit vorwiegend extrazellulären Bakterien und Pilzen, bei denen typische Entzündungszeichen fehlen können (‚kalte Abszesse‘). Da die Bindegewebsbildung beeinträchtigt sein kann, wird die Bildung von Defektheilungen begünstigt (Pneumatozelen) und skelettalen Symptomen (Skoliosen, Gelenküberstreckbarkeit, Osteoporose) Vorschub geleistet.

Ein weiteres klinisches Verdachtsmoment für das Hiob-Syndrom ist die Milchzahnpersistenz bei der autosomal-dominanten Form (verminderte Resorption der

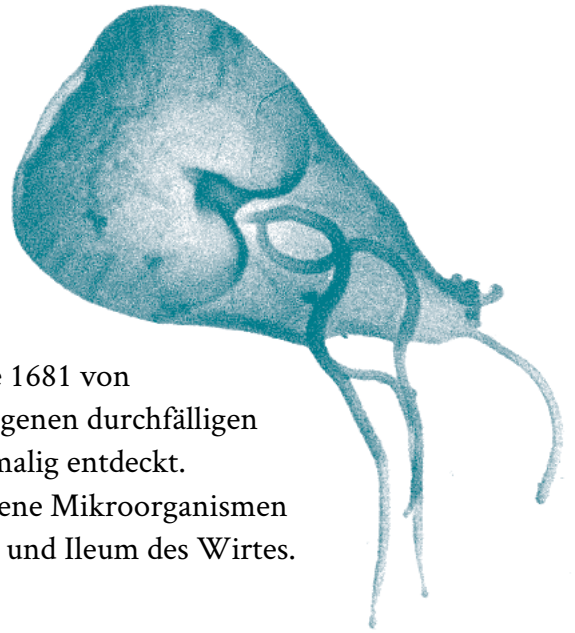
Zahnwurzelsubstanz). Neben dieser Verlaufsform (STAT-3-Gen) werden auch zwei autosomal-rezessive Entitäten (TYK2-Gen, DOCK8-Gen) beschrieben. Hier fehlen die skelettalen Symptome und es treten rezidivierend virale Infektionen auf (Herpes simplex, Varizella Zoster, Molluscum contagiosum). Wegbereitend dafür ist eine ausgeprägte T-Zelldefizienz. Die autosomal-rezessiven Formen begünstigen das Auftreten von Asthma bronchiale und von Nahrungsmittelallergien.

Die klinische Verdachtsdiagnose kann in den meisten Fällen genetisch bestätigt werden (EDTA-Blut, Einwilligungserklärung nach Gendiagnostikgesetz). ♦

Literatur:

1. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. Allergologie in Klinik und Praxis, 3. Auflage, 2017; Georg Thieme Verlag, S. 453 ff
2. Hyper-IgE-Syndrome, in: Pädiatrie hautnah 2012; 24(5), S. 330 ff
3. Yoshiyuki Minegishi. Hyper-IgE syndrome, 2021 update, in: Allergology International 70 (2021): 407–414

Giardia duodenalis — neue Erkenntnisse zu einem alten Parasiten



Quelle: Wikipedia, CDC/Janice Haney Carr

Giardia duodenalis (syn. *G. lamblia*, *G. intestinalis*) wurde 1681 von Antoni van Leeuwenhoek bei der Untersuchung seines eigenen durchfälligen Stuhls mittels eines selbstkonstruierten Mikroskops erstmalig entdeckt. Der einzellige Erreger wird wie viele andere darmpathogene Mikroorganismen fäkal-oral übertragen und besiedelt vor allem Duodenum und Ileum des Wirtes.

PROF. DR. MED. RALF IGNATIUS

Das klinische Bild der Giardiasis ist sehr heterogen und reicht von akuten bzw. chronischen oder auch intermittierenden Diarrhöen bis zu körperlichen Entwicklungsstörungen, jedoch ohne Durchfälle, bei pädiatrischen Patienten in Endemiegebieten. Die gestörte Wachstums- und Gewichtszunahme chronisch infizierter Kinder geht mit einem **erheblich veränderten intestinalen Mikrobiom** einher.¹

Mittlerweile kennen wir acht Subtypen des Erregers, die ‚Assemblages A–H‘ genannt werden. Erreger der Assemblages A und B finden sich vor allem beim Menschen, wobei von einer großen Anzahl **gemischter Infektionen** (A+B, aber auch A+A und B+B) auszugehen ist. In Zusammenarbeit mit dem RKI und anderen Laboren haben wir gerade zeigen können, dass diese gemischten Infektionen molekular nicht einfach zu typisieren sind, was die Nachverfolgung von Ausbrüchen oder auch das Erkennen von Infektketten erheblich erschwert.²

In Deutschland werden Infektionen vor allem bei Kindern unter 10 Jahren und dann wieder bei Erwachsenen im Alter von 20 bis 60 Jahren gesehen.³ Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen als das weibliche, und es treten mehr Infektionen in urbanen als in ländlichen Bezirken auf. Bei etwa 50 % der **jährlich circa 3.000 bis 4.000 dem RKI gemeldeten Giardiasis-Fälle** ist keine Auslandsanamnese bekannt, und die Infektionen werden vom RKI daher als autochthon eingestuft. Infektquellen oder Reservoirs für diese offenbar in **Deutschland erworbenen Infektionen** sind jedoch nicht bekannt.

Da sich die Erreger dieser Infektionen mit den heute zur Verfügung stehenden Typisierungsmethoden nicht von im Ausland akquirierten Erregern unterscheiden, kann man sich auch Infektketten in

Deutschland mit importierten Erregern vorstellen. Bessere molekulare Typisierungsmethoden werden hier in Zukunft sicherlich mehr Klarheit bringen.

Die Labordiagnose beruht ausschließlich auf dem **direkten Erregernachweis**, wobei sich die PCR, die jedoch bislang nicht Teil der gesetzlichen Regelversorgung ist, verglichen mit der Lichtmikroskopie oder dem Antigennachweis sowohl bei Reiserückkehrern als auch in Endemiegebieten als die sensitivste Methode erwiesen hat. Folgerichtig würde aber eine regelhafte Diagnostik mittels PCR auch die Meldezahlen und ggf. sogar Tätigkeitsverbote gemäß §34 u. 42 IfSG beeinflussen.

Die Therapie der Giardiasis erfolgt in der Regel mit **3 x 500 mg Metronidazol** über 5 bis 7 Tage. Allerdings sind therapierefraktäre Infektionen nicht selten. Diese können ein erhebliches Problem darstellen, da randomisierte kontrollierte Studien zu den meisten Zweitlinienmedikamenten (u.a. Nitazoxanid, Albendazol/Mebendazol, Chloroquin, Paromomycin) fehlen. Vorgeschlagen werden daher Kombinationen, die meist aus zwei dieser Medikamente plus einem 5-Nitroimidazol (z. B. Metronidazol) bestehen.

Eine Alternative könnte hier in dem ‚wiederentdeckten‘ **Quinacrin (Mepacrin)** bestehen,⁴ welches das wichtigste Antimalariamittel der Alliierten im Zweiten Weltkrieg war und nach Kriegsende vom nebenwirkungsärmeren Chloroquin abgelöst wurde. Auch wenn es gegenwärtig keine Zulassung als Arzneimittel hat, besteht eine Sondergenehmigung für die Behandlung von Protozoeninfektionen in der Human- und Veterinärmedizin. Wegen seiner neuropsychiatrischen Nebenwirkungen ist jedoch Vorsicht beim Einsatz dieses Medikaments bei Patienten mit vorbestehenden ZNS-Störungen geboten. ♦

Literatur:

1. Berry ASF et al. mSphere 2020; 5(4): e00670–20
2. Woschke A et al. PLoS NTD 2021; 15(3): e0009277
3. RKI, Infektionsepidemiologisches Jahrbuch 2020
4. Neumayr A et al. Clin Infect Dis. 2021; 1517–23

Labordiagnostik bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED)

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sind komplexe, multifaktorielle Krankheitsbilder, bei denen zu den wegweisenden Leitsymptomen häufig abdominelle Schmerzen, anhaltende Diarrhö oder ein rektaler Blutabgang gehören. Zu den klassischen CED-Entitäten zählen der **Morbus Crohn** und die **Colitis ulcerosa**. Als Systemerkrankungen müssen CED allerdings nicht nur auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt sein.

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

Etwa die Hälfte der Patienten weist **extraintestinale Manifestationen** auf, die sich neben der am häufigsten beschriebenen Eisenmangelanämie mit unterschiedlicher Häufigkeit an Gelenken (z. B. enteropathische Spondyloarthritis), Haut (bspw. Erythema nodosum oder Pyoderma gangraenosum), Augen (z. B. Uveitis) als auch hepatobiliär abspielen können (primär sklerosierende Cholangitis [PSC], primär biliäre Cholangitis [PBC], Autoimmunhepatitis [AIH]). Selten sind zusätzlich das kardiorespiratorische System, Pankreas oder die Nieren betroffen.

ERSTDIAGNOSTIK

Da ein früher Therapiebeginn den weiteren Krankheitsverlauf positiv beeinflusst, ist zur raschen Diagnosestellung eine Zusammenschau von ausführlicher Anamnese (insbesondere auch kürzliche Reiseanamnese und Nahrungsmittelunverträglichkeiten) und körperlicher Untersuchung neben der Labordiagnostik, endoskopischen und histologischen Befunden sowie bildgebenden Verfahren entscheidend.

Laborchemisch sollten im Rahmen der initialen Diagnostik zur Beurteilung von Entzündung und Krankheitsaktivität mindestens das große Blutbild, CRP und ggf. BSG, Kreatinin, Leber- und Cholestase-Parameter (ALAT/GOT, ASAT/GPT, GGT, AP) und der Eisenhaushalt (Ferritin unter Kenntnis des CRP und im Zweifel der sTFR/lösliche Transferrinrezeptor sowie die Transferrinsättigung) untersucht werden.

Da eine relevante intestinale Entzündung auch bei unauffälligen serologischen Parametern nicht immer sicher ausgeschlossen werden kann, bieten **fäkale Entzündungsmarker** einen großen diagnostischen Zugewinn. Neben **Laktoferrin** hat vor allem **Calprotectin** als Neutrophilenprotein eine herausragende Stellung

in der akuten Abklärung einer CED sowie deren Verlaufsdiagnostik eingenommen und wird ebenfalls zum Therapie-Monitoring bei bekannter CED herangezogen. Calprotectin im Stuhl dient auch zur Abgrenzung von nicht-entzündlichen Ursachen intestinaler Beschwerden bzw. dem (funktionellen) Reizdarmsyndrom, kann aber eine infektiöse Ursache naturgemäß nicht differenzieren.

Bei Erstmanifestation und ggf. im Schub sollte zum Ausschluss einer intestinalen Infektion eine **mikrobiologische Stuhldiagnostik** erfolgen, mit der v. a. die häufigsten bakteriellen Enteritis-Erreger (in absteigender Reihenfolge: Campylobacter, Salmonellen, enterohämorrhagische E. coli [EHEC] und Shigellen) zuzüglich Clostridioides difficile-Toxin erfasst werden. Bei entsprechender Anamnese müssen ggf. auch virale Erreger (Noroviren, Rotaviren) und Parasiten (v. a. Giardia lamblia, Amöben und Kryptosporidien) berücksichtigt werden. Bei CED-Patienten mit schwerem oder steroidrefraktärem Verlauf sollte auch an das Vorliegen einer Cytomegalievirus (CMV)-(Re-)Infektion gedacht werden.

Der differenzialdiagnostische Ausschluss einer **Zöliakie** gelingt mit der Bestimmung von IgA-AK gegen Transglutaminase und Gesamt-IgA. Bei vorliegendem IgA-Mangel ist die zusätzliche Verwendung eines IgG-basierten Tests erforderlich (z. B. Gliadin-IgG oder Transglutaminase-IgG).

Da sich die Unterscheidung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa manchmal schwierig gestaltet, kann zur Abgrenzung dieser beiden Krankheitsentitäten im Einzelfall der Nachweis von perinukleären antineutrophilen cytoplasmatischen AK (**p-ANCA**) für die Colitis ulcerosa und Anti-Saccharomyces-cerevisiae-AK (**ASCA**) für den Morbus Crohn hilfreich sein.



KRANKHEITSVERLAUF

Bei Patienten mit gesicherter CED ist im weiteren Krankheitsverlauf mit vielfältigen **Mangelercheinungen** zu rechnen, die sich am häufigsten als Anämie äußern. Neben dem **Eisenmangel** (*Untersuchungen zum Eisenhaushalt siehe Seite 4*) kann es je nach Dünndarbefall oder Ileum-Resektion zu einem **Folsäure- und/oder Vitamin B12-Mangel** kommen, sodass bei entsprechendem klinischen Verdacht der Folsäurespiegel und zur Abklärung des Vitamin B12-Haushalts vorzugsweise Holo-Transcobalamin (Holo-TC) und ggf. Methylmalonsäure bestimmt werden sollten.

Ein auftretender Proteinmangel bzw. Proteinverlust kann sich in verminderten Serumkonzentrationen für Gesamteiweiß und Albumin niederschlagen. Außerdem können Resorptionsstörung und Malnutrition zu einem Mangel an Spurenelementen (Zink, Magnesium) und weiteren Vitaminen (A, D und E) führen.

CED-Patienten unter Therapie mit Biologika werden zur Überprüfung von Medikamentennebenwirkungen oder Therapieansprechen ebenfalls labormedizinisch begleitet. In diesem Zusammenhang werden je nach eingesetzter therapeutischer Substanz bspw. BB, Nieren- und Leberfunktion überprüft sowie Arzneimittelspiegel (z.B. Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Golimumab, Ustekinumab) und ggf. entsprechende Anti-Drug-Antikörper bestimmt. Bei geplantem **Einsatz von Thiopurinen** (z.B. Azathioprin) wird vor Therapiebeginn die Bestimmung der TPMT-Aktivität und ggf. die TPMT-Genotypisierung empfohlen.

Zusammenfassend ist bei V.a. CED eine rasche und zuverlässige Erstdiagnostik erforderlich. Bei Anwendung der bewährten und der vielen neuen Therapiemöglichkeiten ist ferner eine engmaschige Patientenbetreuung mit gezielten Verlaufskontrollen im Rahmen des Therapie-Monitorings notwendig. 💧

Literatur:

1. Gruber R. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Darm ohne Charme. Trillium Diagnostik 2021; 19(3): 184–187
2. Fischer S, Rath T, Neurath MF. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Internist 2018; 59:681–693
3. S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2021; AWMF-Registernummer: 021–004
4. S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline: Überprüfung 2021; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registriernummer: 021–009

Ein hämatologischer Fall

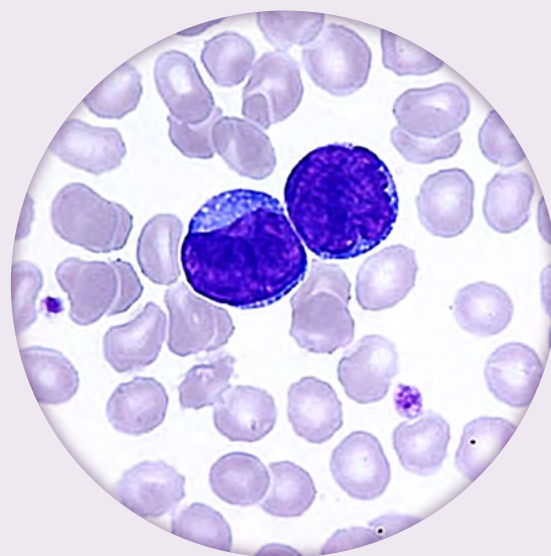
Beim Mikroskopieren eines Differenzialblutbildes waren circa 11 Prozent atypische Lymphozyten aufgefallen. Es zeigten sich kleine und teilweise große lymphoide Zellen mit cerebriformen Kernen, die gut sichtbare Chromatinfurchen aufwiesen.

DR. MED. ADRIANNA JAGIELLO

Diese atypischen Lymphozyten werden als **Sézary- bzw. Lutzner-Zellen** bezeichnet. Im Differenzialblutbild war außerdem eine leichte Lymphopenie auffällig, des Weiteren konnte eine deutliche LDH-Erhöhung als Nachweis eines erhöhten Zellumsatzes nachgewiesen werden. Da uns keine Vorbefunde vorlagen, haben wir die behandelnde Ärztin kontaktiert, die berichtete, dass die 80-jährige Patientin an einem Sézary-Syndrom leide. Klinisch weise die Patientin eine Erythrodermie und generalisierte Schwellung der Lymphknoten auf.

Die uns heute als **Sézary-Syndrom** bekannte Krankheit wurde 1938 von Sézary und Bouvrain beschrieben. Hierbei handelt es sich um ein seltenes primäres kutanes T-Zell-Lymphom (<5% aller kutanen T-Zell-Lymphome). Der Altersgipfel für die Diagnose liegt zwischen 55 und 60 Jahren mit Bevorzugung des männlichen Geschlechts (m:w=2:1). Die generalisierte Erkrankung kann alle Organe betreffen, am häufigsten sind jedoch der Oropharynx, die Lunge und das zentrale Nervensystem betroffen. Das Knochenmark kann unter anderem auch befallen sein. Die mediane Lebenserwartung liegt bei dieser aggressiven Erkrankung deutlich unter 5 Jahren, dabei versterben die meisten Patienten an opportunistischen Infektionen.

Zu den drei Hauptdiagnosekriterien gehört eine Erythrodermie. Dabei handelt es sich um eine generalisierte Rötung der Haut, die meist mit Schuppung, Infiltration und Juckreiz einhergeht. Des Weiteren ist eine generalisierte Lymphadenopathie und eine Aussaat neoplastischer Lymphozyten (Sézary-Zellen, auch Lutzner-Zellen genannt) in Haut und den Lymphknoten sowie eine leukämische Ausschwemmung ins periphere Blut zu den Hauptdiagnosekriterien dazugehörig. Zusätzlich ist eines oder sind mehrere der folgen-



den Kriterien für die Diagnose notwendig: absolute Sézary-Zellzahl von >1000/ μ l, eine CD4/CD8-Ratio größer als zehn und/oder ein Verlust von einem oder mehreren T-Zell-Antigenen.

Das Blutbild zeigt initial eine deutlich erhöhte Leukozytenzahl, mit dem Fortschreiten der Erkrankung entwickelt sich im Verlauf eine Anämie und Thrombozytopenie. Bei der Aussaat der neoplastischen Zellen in das periphere Blut fallen im manuellen Differenzialblutbild atypische neben unauffälligen Lymphozyten auf. Morphologisch zeigen die überwiegend mittelgroßen Sézary-Zellen mit großen, eingekerbten und lobulierten Kernen (cerebriform). Das Zytoplasma ist bläulich, schmal und ungranuliert.

In der Durchflusszytometrie können die Zellen anhand ihrer immunphänotypischen Oberflächenmerkmale (Cluster of Differentiation = CD) charakterisiert werden. Die Sézary-Zellen sind typischerweise positiv für CD3 und CD4 und negativ für CD8, CD7 und CD26. ♦

Normocalciämischer primärer Hyperparathyreoidismus

Ein normocalciämischer primärer Hyperparathyreoidismus (NC-PHPT) ist gekennzeichnet durch wiederholt erhöhte Parathormon bei gleichzeitig unauffälligem Calcium, sofern sekundäre Ursachen für erhöhte PTH-Werte sorgfältig ausgeschlossen worden sind.

DR. MED. HANS-ULRICH ALTENKIRCH

Für die Diagnosestellung ist es ratsam, das ionisierte Calcium zu untersuchen. Am sichersten wird dieses mit der Blutgasanalyse ermittelt, was aus präanalytischen Gründen im niedergelassenen Bereich kaum realisierbar ist. Alternativ kann das Gesamtcalcium mithilfe der Albuminkonzentration korrigiert werden.

Da ein klassischer primärer Hyperparathyreoidismus (PHPT) durch wechselnd hohe Calciumwerte gekennzeichnet ist, wird vermutet, dass es sich beim NC-PHPT um eine Sonderform des klassischen PHPT handeln könnte. Es wird empfohlen, eine Verlaufskontrolle durchzuführen, um einen etwaigen Anstieg des Calciums zu erkennen. Auch andere pathophysiologische Hypothesen werden diskutiert.

Die Daten zur Prävalenz des NC-PHPT sind uneinheitlich und reichen von 0,4 bis 8,9%. In einem unselektiven Kollektiv von gesunden postmenopausalen Frauen betrug der Anteil eines normocalciämischen primären Hyperparathyreoidismus 6% nach Ausschluss eines Vitamin D-Mangels, Niereninsuffizienz und Malabsorption!

Patienten mit NC-PHPT können ähnliche Symptome wie bei einem klassischen PHPT entwickeln: Osteoporose, erhöhte Frakturbereitschaft, Nierensteine, auffällige Glukosetoleranz und Hypertonus sowie neuropsychiatrische Symptome wie Depressionen und Angststörungen sind beschrieben. Oft werden Patienten mit NC-PHPT erst bei Abklärung von Nierensteinen oder metabolischen Knochenkrankungen entdeckt.

Vergleichbar mit dem klassischen PHPT mit erhöhtem Calcium stellt sich auch beim normocalciämischen PHPT je nach Symptomatik die Frage nach chirurgischer oder medikamentöser Therapie.

Sekundäre Ursachen zeigen häufig niedrig normale Calciumwerte und sind auszuschließen, bevor die Diagnose des NC-PHPT gestellt werden darf:

VITAMIN D-MANGEL

Der Vitamin D-Mangel ist die häufigste Ursache einer sekundär bedingten Parathormon-Erhöhung und ist durch die Bestimmung von 25-OH-Vitamin D leicht verifizierbar. 25-OH-Vitamin D-Werte unter 20 ng/ml zeigen eine Insuffizienz oder einen Mangel an. Unter Substitution sind Vitamin D Werte sicher oberhalb 20 ng/ml anzustreben und nach 3 Monaten können PTH und Calcium erneut bestimmt werden.

CHRONISCHE NIERENINSUFFIZIENZ

Eine weitere Ursache für ein erhöhtes PTH ist die chronische Niereninsuffizienz, d. h. die berechnete GFR liegt über 3 Monate unter 60 ml/min. Bei solch einer GFR sollte die Diagnose eines NC-PHPT nicht gestellt werden.

MEDIKAMENTE

Folgende Medikamente sind häufig mit moderaten PTH-Erhöhungen vergesellschaftet:


- Schleifendiuretika
- Bisphosphonate
- Denosumab
- Antiepileptika
- Lithium

Sofern klinisch vertretbar, kann ein Auslassversuch erwogen werden. Antiresorptive Substanzen wirken sehr lange: Bei Bisphosphonaten ist eine Medikamentenpause von 12–24 Wochen und bis zu einem Jahr notwendig, bevor sich PTH normalisiert. Bei Denosumab, das auch zu höheren PTH-Werten führen kann, beträgt diese Pause 7–9 Monate.

CALCIUM-MALABSORPTION UND VERMINDETE CALCIUMAUFNAHME

Bei Darmerkrankungen, Bypass-OP oder Lipidmalabsorption kann PTH ebenfalls erhöht sein. Typischerweise besteht dann ein Vitamin D-Mangel mit niedrigem bis normalem Calcium und Hypocalciurie. Auch ein alimentär bedingter Calciummangel ist möglich.

IDIPATHISCHE HYPERCALCIURIE

Studien der letzten Jahre konnten nachweisen, dass eine idiopathische Hypercalciurie (> 4 mg/kg/die) keine sekundäre Ursache für erhöhtes PTH darstellt. Allerdings kann bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus postoperativ eine Hypercalciurie bestehen bleiben und durch den permanenten Stimulus zu einer Hyperplasie der Nebenschilddrüse mit erhöhtem PTH führen. 

Literatur:

1. Munoz de Nova JL et al. A practical approach to normocalcemic primary hyperparathyroidism, *Endocrine* 2021 Nov; 74(2):235–244.
2. Cusano NE et al. Management of Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Dec; 32(6):837–845

Endokrine Nebenwirkungen bei Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren in der Onkologie – Labordiagnostik

Tumorzellen tragen durch Mutationen veränderte Oberflächeneigenschaften. Diese Neoantigene sollten prinzipiell von der Immunabwehr als fremd erkannt und die Zellen von den zytotoxischen T-Zellen eliminiert werden. Körper eigene Regulatoren bremsen diesen Mechanismus, um eine überschießende Immunantwort und auch Autoimmunphänomene zu vermeiden. Die onkologische Immuntherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren soll diese Unterdrückung der natürlichen Immunantwort verhindern und so die Tumorabwehr stärken.

DR. MED. ANJA-BRITTA SUNDERMANN

Checkpoint-Inhibitoren setzen an den Kontrollpunkten des Immunsystems für die Interaktion zwischen Antigen-präsentierenden Zellen, zytotoxischen T-Zellen und Tumorzielzellen an. Sie sind Antikörper gerichtet vor allem gegen den CTLA4-Rezeptor (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) und PD-1-Rezeptor (programmed cell death protein 1) der zytotoxischen T-Zelle und dessen Liganden PD-L1 auf der zu eliminierenden Zelle. Checkpoint-Inhibitoren verhindern so die Unterdrückung der zytotoxischen T-Zell-Aktivität. Die Therapie findet Anwendung u. a. bei malignen Melanomen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen, Nierenzell- bzw. Urothelkarzinomen und Hodgkin-Lymphomen.

Die das Immunsystem stimulierenden Effekte erzeugen unter Therapie bei bis zu 80–95 % der Patienten Autoimmunphänomene, insbesondere bei Kombinationstherapien der Inhibitoren. Diese Nebenwirkungen (immune-related adverse events, irAEs) können sämtliche Organsysteme betreffen, z. B. als Colitis, Pneumonitis oder Hepatitis imponieren sowie Haut und ZNS befallen. Die Ausprägung reicht von leichter bis lebensbedrohlicher Symptomatik und die Erkennung ist diagnostisch komplex, da sich z. B. trotz autoimmuner Phänomene Autoantikörper oft nicht nachweisen lassen. Der Beginn der Symptome kann, auch in Abhängigkeit der angewendeten Inhibitoren, relativ zeitnah nach Therapiebeginn oder nach Monaten der laufenden Therapie bis hin zu Auftreten nach Therapieende vorkommen.

Bei den immunassoziierten endokrinologischen Nebenwirkungen sind, abhängig von den angewendeten Substanzen, die Autoimmunthyreopathie (4–16 %) und die Hypophysitis (0,1–18 %) häufig zu finden, seltener eine Autoimmunadrenalitis (0,7–8 %) oder ein autoimmuner Diabetes mellitus (0–7,6 %). Häufig ist die Symptomatik unspezifisch.

Die **Autoimmunthyreopathie** kann symptomatisch als Hypothyreose auftreten, die Bestimmung von erhöhtem TSH und niedrigem freien T4 hilft dabei zur Unterscheidung einer primären Hypothyreose von einer bei der Hypophysitis möglichen sekundären Hypothyreose mit inadäquat niedrigem bis erniedrigtem TSH-Wert. Im Rahmen einer destruierenden Thyreoiditis kann auch eine initial hyperthyreote Phase vorgehen. Zur Abgrenzung eines durch Immuntherapie ausgelösten M. Basedow dient die Bestimmung der TSH-Rezeptor Autoantikörper (TRAK).

Eine **Hypophysitis**, welche bei Nichterkennen lebensbedrohlich verlaufen kann, ist u. a. von Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Hypotonie und Hyponatriämie gekennzeichnet. Folge einer Hypophysitis ist die Insuffizienz der hypophysären Achsen, am häufigsten ist die thyreotrope Achse (84 %), gefolgt von der kortikotropen Achse (80 %), der gonadotropen Achse (76 %), seltener die somatotrope Achse betroffen. Die Bestimmung von Natrium, Kalium, idealerweise morgendlichem Nüchternkortisol und ACTH sind neben der Bestimmung der Gonadotropine (LH, FSH) und Testosteron beim Mann sowie FSH bei der postmenopau-

Literatur:

1. Mai K, Fassnacht M, Führer-Sakel D, Honegger JB, Weber MM, Kroiss M. The diagnosis and management of endocrine side effects of immune checkpoint inhibitors. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 389–96
2. Braun GS, Kirschner M, Rübben A, Wahl RU, Amann K, Benesova K, Leipe J. Nebenwirkungen neuer onkologischer Immuntherapien. *Nephrologie* 2020;15:191–204

LABORDIAGNOSTIK VOR UND UNTER IMMUNCHECKPOINT-INHIBITOR-THERAPIE

- Glukose, Natrium, Kalium, Kreatinin
- TSH, FT4 (ggf. initial TRAK)
- Kortisol, ACTH

- ♂ • Testosteron (ggf. LH, FSH)

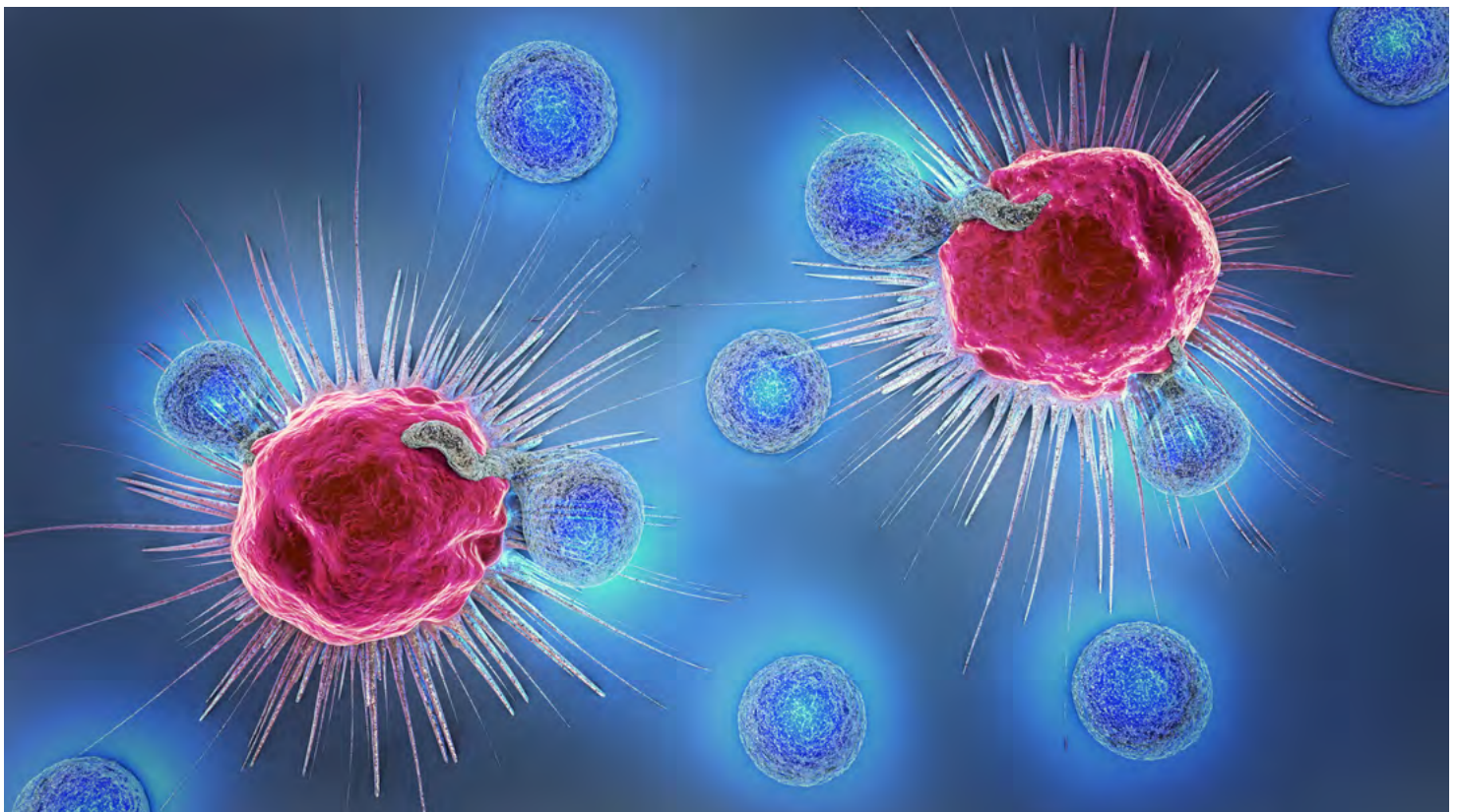
- ♀ • FSH (postmenopausal)
• LH, FSH, Östradiol (prämenopausal, bei unregelmäßigem Zyklus)

salen Frau und LH, FSH und Östradiol bei der prämenopausalen Frau angeraten (letztere bei regelhaftem Zyklusgeschehen verzichtbar).

Eine **primäre Nebennierenrindeninsuffizienz** lässt sich durch erhöhte ACTH-Werte von der sekundär durch Hypophysitis bedingten Insuffizienz unterscheiden. Auch sind hier erniedrigte Werte für Aldosteron und DHEAS bei erhöhtem Renin hinweisend.

Der seltenere, jedoch fulminant auftretende Immuntherapie-induzierte **Diabetes mellitus** tritt durch Insulinmangel mit den typischen Symptomen einer

Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust auf. Hypoglykämie, niedriges C-Peptid und häufig auch Nachweis von GAD- und IA2-AK sind zu finden. Die Bestimmung von HbA_{1c} ist hierbei nicht zielführend. So sollte vor Beginn einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren die Anamnese mit Trinkmenge und Blutdruck sowie ein Status quo der Labordiagnostik erhoben werden und in der Folge vor jeder Applikation wiederholt werden, um die Entwicklung der Immunantwort mit den auftretenden Nebenwirkungen bei oft unspezifischer Symptomatik nicht zu übersehen. ♦



Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil-, Capecitabin- und Tegafur-haltigen Medikamenten

Fluoropyrimidine werden als Chemotherapeutika zur Behandlung von einer Vielzahl von Tumoren, darunter Dickdarm-, Bauchspeicheldrüsen-, Magen- sowie Brustkrebs meist in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet. Das Enzym DPD ist zu 80 % für die Verstoffwechslung des Chemotherapeutikums 5-Fluorouracil (5-FU) und dessen Prodrugs Capecitabin und Tegafur verantwortlich und wird vom Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Gen (*DPYD*-Gen) kodiert.

DR. MED. ATHANASIOS VERGOPOULOS

Dem DPD-Mangel liegen Varianten im *DPYD*-Gen zugrunde, die zu einer DPD-Defizienz führen. Diese können zur Anreicherung von Fluorouracil im Blut führen und mit einer schweren bis tödlichen Toxizität (Mukositis, Diarrhö, Neutropenie und Neurotoxizität) einhergehen. Der DPD-Mangel ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Bis zu 9 % der kaukasischen Bevölkerung haben niedrige DPD-Spiegel und bei bis zu 0,5 % fehlt das Enzym ganz. Die Therapie-assoziierte Letalität liegt bei 0,2–1,0 %.

EMPFEHLUNGEN ZUR DPD-TESTUNG

Laut einer Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sollen Patienten auf das Fehlen bzw. den partiellen Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) getestet werden, bevor sie eine systemische Krebsbehandlung mit Fluorouracil-haltigen Arzneimitteln beginnen.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat die Empfehlung des PRAC bestätigt und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Entscheidung umgesetzt. Diese Empfehlungen sind Bestandteil der Fachinformationen der betroffenen Arzneimittel, und Rote-Hand-Briefe mit entsprechenden Hinweisen sind bereits vorhanden.

DIAGNOSTIK VOR THERAPIEBEGINN

Die Untersuchung auf einen DPD-Mangel kann durch die Untersuchung bestimmter Mutationen im *DPYD*-Gen erfolgen (EDTA-Blut und Einwilligung zu genetischen Untersuchungen nach GenDG, Kassenleistung). Aktuell ist diese **molekulargenetische Testung als Methode der Wahl zu betrachten**, wengleich laut EMA oder Deutscher Gesellschaft für Hämatologie und Me-

dizinische Onkologie (DGHO) die prätherapeutische Uracil-Messung (tiefgefrorenes EDTA-Plasma) sowie die Bestimmung der DPD-Aktivität in Leukozyten (in Deutschland derzeit keine Routineuntersuchung) als Alternativen zur genetischen Analyse genannt werden.

Bei der *DPYD*-Genotypisierung erfolgt die Untersuchung auf die **vier wichtigsten *DPYD*-Varianten** (c.1905+1G>A oder Exon 14-Skipping-Mutation [*DPYD**2A], c.1679T>G [*DPYD**13], c.1236G>A [HapB3] und c.2846A>T im Exon 22) mittels PCR und Kapillarelektrophorese entsprechend den aktuell gültigen Empfehlungen der CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) und DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group). Eine ausreichende Evidenz für eine Assoziation mit verminderter DPD-Enzymaktivität und Toxizität besteht nur für diese vier Varianten.

Eine pharmakogenetische Untersuchung mit dem Ziel einer Optimierung der Arzneimitteltherapie, wie im konkreten Fall, stellt eine diagnostische genetische Untersuchung dar. Die Aufklärung über diese Untersuchung muss durch einen Arzt erfolgen, ist aber nicht an eine dezidierte genetische Beratungskompetenz, etwa die fachgebundene genetische Beratung gebunden. Wird eine klinisch relevante *DPYD*-Variante gefunden, ist dem Patienten eine genetische Beratung anzubieten.

Die o. g. Varianten sind für bis 30 % der zum Teil schweren 5-FU-toxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Trotz negativer Testergebnisse für einen DPD-Mangel kann es dennoch zu einer schweren Toxizität kommen. Umgekehrt kommt es nicht bei allen Merkmalsträgern zu einer Toxizität. Beispielsweise wird bei nur ca. 50 % der Patienten mit der wichtigsten Mutation (Exon 14-Skipping-Mutation) eine 5-FU-Toxizität gesehen. Es gibt mindestens 20 funktionell bedeutsame Mutationen des *DPYD*-Gens. Andere sel-

-Dehydrogenase

tene Varianten des *DPYD*-Gens könnten ebenfalls mit einem erhöhten Risiko schwerer Toxizität assoziiert sein. Eine anschließende *DPYD*-Sequenzierung bzw. Deletionssuche mit MLPA ist bei Bedarf in ausgewählten Fällen möglich.

VOM GENOTYP ZUR DOSIS

Eine inzwischen gängige Einteilung klassifiziert die metabolische Aktivität von DPD abhängig vom Genotypisierungsergebnis in einen Aktivitätsscore von 0–2. Mittlerweile gibt es bereits Aktivitätsscore-gesteuerte Dosierungsempfehlungen vom CPIC und der DPWG sowie von der DGHO.

Krebspatienten mit vollständigem DPD-Mangel dürfen nicht mit 5-Fluorouracil, Capecitabin oder Tegafur systemisch behandelt werden. Bei partiellem DPD-Mangel sollte eine um mindestens 50 % reduzierte Anfangsdosis erwogen werden. Die Dosierung kann nachfolgend erhöht werden, wenn keine schwerwiegende Toxizität vorliegt. Vor Beginn einer Behandlung schwerer Pilzinfektionen mit Flucytosin ist kein Test erforderlich, da die Behandlung nicht verzögert werden sollte. Bei bekanntem DPD-Mangel darf kein Flucytosin angewendet werden. Bei topischer Anwendung von Fluorouracil auf der Haut ist die Testung nicht notwendig.

TDM WÄHREND DER THERAPIE

5-FU wird zu 80 % durch DPD verstoffwechselt. Ein negatives Ergebnis der genetischen *DPYD*-Diagnostik kann eine 5-FU-Toxizität nicht ganz ausschließen. Weitere genetische und nichtgenetische Faktoren könnten eine Rolle spielen. Das heißt, dass engmaschige Blutbildkontrollen bei Gabe von Fluorouracil-haltigen Medikamenten weiterhin unentbehrlich sind. Parallel dazu kann die **5-FU-Spiegelbestimmung** (Serum, frühestens 6 Stunden nach Beginn der Infusion, taggleicher Laboreingang) erfolgen. Die therapeutische Überwachung (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) von 5-Fluorouracil kann zur optimalen Einstellung der Dosierung beitragen und somit die klinischen Ergebnisse verbessern. ♦

EMPFOHLENE DIAGNOSTIK VOR THERAPIEBEGINN:

- **DPYD-Genotypisierung**
EDTA-Vollblut und Einwilligung zu genetischen Untersuchungen nach GenDG

DIAGNOSTIK ZUR THERAPIE-ÜBERWACHUNG:

- **Blutbildkontrollen**
EDTA-Vollblut
- **5-FU-Spiegelbestimmung**
Serum, taggleicher Laboreingang

Literatur:

1. The Pharmacogenomics Knowledge Base (<http://www.pharmgkb.org>).
2. Rote Hand Brief zu 5-Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur vom 4. Juni 2020
3. Rote Hand Brief zu Flucytosin vom 4. Juni 2020
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Positionspapier Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur. Juni 2020
5. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG. Bundesgesundheitsbl 2017; 60:472–475
6. Amstutz et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2018; 103(2): 210–216
7. Henricks et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer, a prospective safety analysis. Lancet Oncol 2018; 19: 1459–67

Das Labor 28-Magazin ist eine Publikation der
Labor 28 Management GmbH
Mecklenburgische Str. 28
14197 Berlin

Tel.: 030 82093-330
Fax: 030 82093-301
info@labor28.de
www.labor28.de

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

Ausgabe: März 2022



Gedruckt auf 100 % Altpapier aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft