



Medizinische Labore sind attraktiv ...

Ein medizinisches Labor kennt nahezu keine Ruhephasen. Um die bestmögliche Patientenversorgung mit moderner und effizienter Medizin unter Einhaltung höchster Qualitätsstandards und Gewährleistung einer hohen Servicequalität für zuweisende Ärztinnen und Ärzte sicherzustellen, wird an jedem Tag im Jahr bis auf wenige Stunden in der Nacht unermüdlich gearbeitet.

Im medizinischen Labor werden eine Vielzahl komplexer und miteinander verbundener Prozesse gesteuert: Sie beginnen bei der Beratung zur Auswahl der für die jeweilige medizinische Fragestellung richtigen Laboruntersuchung, führen über die Schulung und Information zur Verwendung der richtigen Entnahmematerialien sowie zur Einhaltung der vielen regulatorischen Bedingungen bei der Laborauftragserteilung zum zeitgerechten und kurzen Proben-transport ins Labor hin zur Probenvorbereitung für die Analyse sowie Datenerfassung. Den Kern der „Prozesskette Laboruntersuchung“ stellt die sorgfältige und stets qualitätskontrollierte Durchführung der Laboruntersuchungen mit aufwändiger Prüfung der Ergebnisse dar, mit anschließender individueller Befundinterpretation durch das Fachärzteam. Es folgt die befundabhängige Vorab-Information von wichtigen wie auffälligen Ergebnissen sowie die Übermittlung der fachärztlichen Patientenbefunde. In vielen Fällen



wird eine abschließende Beratung bei der Interpretation durch die Zuweiser erbeten.

Seitens des Labors sind etwa zwei Dutzend geltende Gesetze und Verordnungen im Zusammenhang mit dieser komplexen Arbeit zu beachten, um die behördliche Zulassung bzw. Erlaubnis für die Tätigkeiten zu erlangen. Im Sinne einer guten Patientenversorgung ist das erfolgreich umsetzbar, wenn all diese wichtigen Arbeiten von kompetenten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern durchgeführt werden.

Zur Bewältigung aller Aufgaben für die labor-medizinische Versorgung sind im Labor 28

etwa 220 Kolleginnen und Kollegen aus mehr als 30 Berufen beschäftigt. Als wichtiger Dienstleister stellt ein speziell auf die Bedürfnisse eines medizinischen Labors ausgerichtetes Fahrdienstunternehmen den komplexen Probentransport sicher. Wie in anderen Bereichen des Arbeitslebens ist ein schleichender Fachkräftemangel auch im medizinischen Labor an ersten Anzeichen zu erkennen.

Als besonderes Risiko sehen wir, dass die Ausbildungszahlen in den für medizinische Labore geltenden Kernberufen „MTLA (Medizinisch technischer Laboratoriumsassistent)“, „Facharzt für Laboratoriumsmedizin“ sowie „Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie“ rückläufig sind. Trotz der im Durchschnitt sehr langen Betriebszugehörigkeit der Beschäftigten im Labor 28 besteht die Herausforderung darin, den Personalbedarf aufgrund der stets vorhandenen geringen Fluktuation durch entsprechende Personalauswahl zu decken.

In der heutigen Arbeitswelt spielt die Vereinbarkeit der persönlichen und individuellen Lebensziele mit den beruflichen Chancen und Belastungen eine große Rolle. Hierbei stellen flexible Arbeitszeit- und Dienstplanmodelle in

Inhalt:	Seite
Medizinische Labore sind attraktiv ...	1
Neue Leitlinien für das Prostata-Karzinom: Was wird zum PSA berichtet? – Teil 2	2
Internist-Schwerpunkt: Zufallsbefunde im Labor	
Positiver Rheumafaktor oder positive ANA als Zufallsbefund	3
Ein weiterer direkter Faktor Xa-Inhibitor: Apixaban	4
TNF α -Antagonisten – sinnvolle Diagnostik vor Therapiebeginn	5
Heavy/Light chain (HLC) – ein weiterer Marker bei Monoklonaler Gammopathie.	5
Infektion durch Epstein-Barr-Virus (EBV)	6
Markierung eiliger Anforderungen auf dem Überweisungsschein	7
Aufstellung unserer Laborinfos	8

einem medizinischen Labor, das geprägt ist von einem hohen Arbeitsanfall in den Nachmittags- und Abendstunden, wichtige Instrumente zur Personalbindung dar. Das Labor 28 hat die Verbesserung der Arbeitsbedingungen für seine Beschäftigten im Sinne einer hohen Attraktivität mit Erhöhung der Sicherheit sowie der Reduktion von vermeidbaren Belastungsfaktoren stets im Blick.

Zu diesem Zweck wurden die ersten Schritte für die Automatisierung des Probentransportes im Labor vom Probeneingang bis zum Archiv für den Bereich der Hämatologie erfolgreich umgesetzt. Es folgt nun die Anbindung der Arbeitsplätze für die Klinische Chemie sowie die Serologie und Gerinnungsdiagnostik. Erste Erkenntnisse bestätigen die Annahmen, dass

über den kontinuierlichen Probentransport ein durchschnittlich schnellerer und stabilerer Arbeitsablauf erreicht werden kann mit geringerer Belastung der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. So kann dem Trend der Leistungsverdichtung erfolgreich entgegengewirkt werden. Als weitere wesentliche Maßnahme zeigt der verstärkte Einsatz von Informationstechnologie positive Wirkungen. So erleichtern moderne wissensbasierte Regelwerksysteme, beispielsweise in der Blutbilddiagnostik, dahingehend die Arbeit, dass auf einer standardisiert hohen Qualitätsstufe alle auffälligen Proben sicher und zuverlässig erkannt und für die weitere Diagnostik, wie z.B. die manuelle mikroskopische Beurteilung, aussortiert werden können.

Für den Bereich der Datenerfassung und Probenvorbereitung hat sich das elektronische Laborauftrags- und Befundungsprogramm star.net® Labor als sehr erfolgreich erwiesen. Aktuell sind mehr als 240 zuweisende Arztpraxen auf diese Weise angebunden. Mehr als 1/3 aller Auftragsdaten werden parallel neben dem klassischen Weg mit gedrucktem Überweisungsschein vorab auf sicherem elektronischem Weg an das Labor 28 übermittelt. Um den sich stets verändernden Herausforderungen im Beruf besser stellen zu können, fördern wir nachhaltig durch umfangreiche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen die Qualifikation aller Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und sind dankbar dafür, dass sich ein jeder so engagiert und motiviert einbringt.

Neue Leitlinien für das Prostata-Karzinom: Was wird zum PSA berichtet? – Teil 2

In der letzten Ausgabe berichteten wir über die neuen Leitlinien hinsichtlich der Verwendung von PSA zum Screening eines Prostata-CA. Heute folgen die Ausführungen zur Interpretation von bereits gemessenen PSA-Werten. Wir zitieren die aktuellen Empfehlungen mit den Hintergrund-Informationen der Leitlinien.

Empfehlung 3.5: Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden.

Hintergrundinformationen:

Neben Einflussfaktoren bei der Probenlagerung und Probentransport weist die Leitlinie auch auf weitere Faktoren auf Seiten des Patienten hin: z.B. Harnverhalten, akute Prosta-

titis ohne vorherige Manipulation der Prostata oder vorherige Manipulation der Prostata (z.B. DRU, Katheterismus, Koloskopie).

„Ob Radfahren oder Ejakulationen den PSA-Wert bedeutsam verändern, wird in der Literatur widersprüchlich beurteilt. Wahrscheinlich wird der Gesamt-PSA-Wert hierdurch nur marginal, der freie PSA-Wert etwas stärker beeinflusst. Im Zweifelsfall kann eine Kontrollmessung nach einigen Tagen ohne die genannten Einflussfaktoren Klarheit schaffen. Auch das Prostata-Volumen kann einen Einfluss auf die Höhe des PSA-Wertes haben.“

Empfehlung 3.6: Für Männer, die weiterhin eine PSA-Untersuchung wünschen, sollte sich das Intervall der Nachfolgeuntersuchung am aktuellen PSA-Wert und am Alter des Patienten orientieren, sofern keine Indikation zur Biopsie gegeben ist.

Altersgruppe ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung von > 10 Jahre

PSA < 1 ng/ml: Intervall alle 4 Jahre

PSA 1–2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre

PSA > 2 ng/ml: Intervall jedes Jahr

Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert < 1 ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen.

Hintergrundinformationen:

„Die angegebenen Bereiche dienen dabei nur zur Orientierung: Die Versorgungsrealität in Deutschland ist, dass hier kein populationsgebundenes sondern ein opportunistisches

Screening durchgeführt wird. Die Daten sind daher nur bedingt übertragbar. Des Weiteren ist ein Paradigmenwechsel zur Beurteilung der PSA-Dynamik erfolgt. Um diesen konsequent zu nutzen, sollen die Intervalle nicht zu lange gewählt werden.“ „Unberührt bleibt durch die Formulierung der Empfehlung die individuelle Entscheidung des Arztes, zusammen mit dem Patienten ein längeres oder kürzeres Intervall für die Früherkennung festzulegen.“

Empfehlung 3.7: Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostata-Biopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden:

- kontrollierter PSA-Wert ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren;
- karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung;
- auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens)

Bei jüngeren Patienten kann individuell auch bei niedrigeren PSA-Werten eine Biopsie-Indikation gestellt werden.

Hintergrundinformationen:

„Seit Veröffentlichung der Biopsie-Ergebnisse aus der Placebogruppe des Prostate Cancer Prevention Trials (hier wurden 2.950 Männer mit PSA-Werten unter 4 ng/ml einer Prostata-Biopsie unterzogen), bestehen Kontroversen bzgl. des Grenzwertes von 4 ng/ml: ein PSA-Grenzwert, oberhalb dessen die Häufigkeit von Prostatakarzinomen sprunghaft anstieg,

Impressum

Herausgeber und verantwortlich für den Inhalt:
Dr. med. Michael Müller
Facharzt für Laboratoriumsmedizin
Geschäftsführer
der Labor 28 Management GmbH
Mecklenburgische Str. 28
14197 Berlin
Telefon 030. 820 93-330
Telefax 030. 820 93-301
info@labor28.de
www.labor28.de



SONIC
HEALTHCARE
GERMANY

Erscheinungsweise:
3 Ausgaben im Jahr
Auflage: 2000 Stück

konnte nicht identifiziert werden. Hingegen zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Wertes und dem Tumornachweis. Selbst bei sehr niedrigen PSA-Werten wurden in einem überraschend hohen Prozentsatz bei unauffälligem Tastbefund Prostatakarzinome gefunden. Dies führt derzeit bei den Fachgesellschaften zu Empfehlungen, schon bei **PSA-Werten zwischen 2,5 ng/ml und 4 ng/ml und Vorliegen von Risikofaktoren Biopsien zu erwägen**. Allerdings bleibt bislang unbeantwortet, mit welcher Strategie die hieraus resultierenden unnötigen Biopsien reduziert und Übertherapien vermieden werden können.

Zur Vermeidung unnötiger Prostatabiopsien kann die transrektal-sonographische **Prostatagrößenbestimmung** hilfreich sein, da ein größeres Prostatavolumen den PSA-Wert beeinflussen kann.

Die Prostatagröße sollte deshalb bei der Interpretation des PSA-Wertes berücksichtigt werden.

Steht darüber hinaus eine PSA-Verlaufskontrolle über viele Jahre zur Verfügung (mögliche Wechsel des PSA-Messverfahrens sollten berücksichtigt werden, siehe Empfehlung 3.5), spricht das Fehlen eines PSA-Anstieges zusätzlich für eine PSA-Erhöhung aufgrund des erhöhten Prostatavolumens. Eine weitere Entscheidungshilfe für oder gegen eine Prostatabiopsie bietet die Bestimmung des **freien PSA**. Da der Anteil des freien PSA mit dem Volumen einer benignen Prostatavergrößerung steigt, ist die zusätzliche Bestimmung des freien PSA in dieser Situation hilfreich. Männer mit einem hohen Quotienten aus freiem und Gesamt-PSA (ca. > 0,24 ng/ml, Grenzwert ist abhängig vom Messverfahren) haben ein eher geringes Risiko für das Vorliegen eines klinisch relevanten Prostatakarzinoms. Liegt bei einem leicht erhöhten PSA-Wert eine Befundkonstellation vor, die für nur ein geringes Prostatakarzinomrisiko spricht, sollte im Gespräch mit dem Patienten neben einer Prostatabiopsie auch die Möglichkeit einer weiteren PSA-Verlaufsbeobachtung erörtert werden.“

Hinsichtlich des **auffälligen PSA-Anstiegs** heißt es in den Leitlinien:

„Zusammenfassend sollte bei erstmaliger Früherkennungsuntersuchung bei einem PSA-Wert ≥ 4 ng/ml (Hybritec) eine bioptische Abklärung erwogen werden. Im Verlauf kann die Biopsieindikation individuell an der PSA-Dynamik festgemacht werden, wobei sich der Grenzwert zwischen 0,35 ng/ml pro Jahr und 0,75 ng/ml pro Jahr bewegen sollte. Dabei sollten Mindeststandards der Qualitätssicherung für die PSA-Messung sichergestellt sein.“

„Bei der Empfehlung sehr niedriger Grenzwerte für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit wie 0,35 ng/ml pro Jahr durch die National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline on Prostate Cancer Early Detection aus dem Jahr 2010 ist besonders bei nur kurzen Behandlungsintervallen die Gefahr groß, dass bereits durch die biologische Variabilität des PSA-Wertes eine Überschreitung dieses Grenzwertes erreicht wird, ohne dass dem ein Prostatakarzinom zu Grunde liegt.“

„Die Kontrolle der PSA-Werte sollte nach 6–8 Wochen erfolgen.“

FÜR SIE GELESEN



Internist-Schwerpunkt: Zufallsbefunde im Labor Positiver Rheumafaktor oder positive ANA als Zufallsbefund

Die Untersuchung des Rheumafaktors (RF) und der antinukleären Antikörper (ANA) wird nicht nur von internistischen Rheumatologen, sondern auch sehr häufig von Kollegen anderer internistischer oder nicht internistischer klinischer Disziplinen als Screening in der Diagnostik angefordert. Da RF und ANA bei einer Vielzahl von Erkrankungen nachweisbar sind, kann die Interpretation von positiven RF oder ANA, die im Rahmen dieser Diagnostik auftreten, schwierig sein.

Die Bestimmung von RF oder ANA kann eine Erkrankung weder sichern, noch ausschließen. Aufgrund eines positiven oder negativen Ergebnisses kann nur die Wahrscheinlichkeit für oder gegen eine Erkrankung eingeschätzt werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass krankheitsrelevante Autoantikörper Jahre vor Ausbruch der Autoimmunerkrankung nachgewiesen werden können. Jährliche und bedarfsgerechte Kontrollen der

entsprechenden Antikörper sind deshalb erforderlich.

Positiver Rheumafaktor

Der RF kann bei vielen rheumatischen und nicht rheumatischen Erkrankungen nachweisbar sein. Die diagnostische Spezifität ist somit gering. 5% der gesunden Normalbevölkerung haben einen positiven RF, meistens in niedriger Konzentration. Die Frequenz positiver RF nimmt mit dem Alter zu (s. Tabelle 1).

Die wichtigsten Indikationen für die Bestimmung von RF sind die Rheumatoide Arthritis (RA), das Sjögren-Syndrom und die Kryoglobulinämie.

Bei V.a.RA sollten immer gleichzeitig CCP-Antikörper mitbestimmt werden. Die CCP-Antikörper haben eine deutlich höhere Spezifität und im Frühstadium einer RA eine höhere Sensitivität.

Tab. 1: Positive Rheumafaktoren

Ursache	Vorkommen
Rheumatologisch:	
Rheumatoide Arthritis	50–90%
Sjögren-Syndrom	75–95%
Kryoglobulinämie	40–100%
Systemischer Lupus erythematodes	13–35%
Progressive systemische Sklerose	20–30%
Myositiden	5–10%
Nicht-rheumatologisch:	
Alter > 70	10–25%
bakterielle Endokarditits	25–50%
Hepatitis	15–40%
Tuberkulose	8%
virale Infektionen	15–65%
Sarkoidose	3–33%
Lungenfibrose	10–50%
primäre biliäre Zirrhose	40–70%
Tumorerkrankungen	2–25%

Positive Antinukleäre Antikörper

Die Methode der Wahl für die Untersuchung von ANA ist die Immunfluoreszenz. Bei positiven ANA-Befunden sollte die Titerhöhe und das ANA-Muster angegeben werden. Niedrige Titer (in unserem Labor bis 1:200) sind als schwach positiv anzusehen und sehr oft ohne klinische Relevanz. Das Fluoreszenzmuster kann einen wichtigen Anhalt ergeben, um welchen spezifischen Autoantikörper es sich handeln könnte. Ursachen für positive ANA sind vielfältig, die Spezifität für rheumatologische Erkrankungen ist gering (s. Tabelle 2).

Die diagnostische Bedeutung positiver ANA ist deutlich erhöht, wenn ihre Differenzierung zum Nachweis von Autoantikörpern führt, die mit einer rheumatologischen Erkrankung assoziiert sind.

Indikationen für die Untersuchung von ANA sind der klinische Verdacht auf eine Kollagenose oder auf eine Autoimmunhepatitis. Ein negativer ANA-Test schließt eine Kollagenose jedoch nicht aus.

Literatur:

Biesen R, Burmester GR, Hiepe F. Positiver Rheumafaktor oder positive ANA als Zufallsbefund, Internist 2014, 55:1157–64

Tab. 2: Positiver ANA-Test

Ursache	Vorkommen
Kollagenosen	
Systemischer Lupus erythematodes	95–100 %
systemische Sklerose	94 %
Sjögren-Syndrom	ca. 90 %
Myositiden	ca. 60 %
„Mixed connective tissue disease“	100 %
Arzneimittelinduzierter Lupus	100 %
Rheumatoide Arthritis	ca. 30 %
Medikamente	10–90 %
Autoimmunhepatitis Typ I (lupoider Hepatitis)	ca. 100 %
Thyreoiditis	30–50 %
Pulmonale arterielle Hypertonie, Lungenfibrose	20–40 %
Infektionen (viral, bakteriell)	10 %
Tumorerkrankungen	ca. 30 %
Alter > 65	10–15 %
Angehörige von Kollagenosepatienten	10–25 %

Ein weiterer direkter Faktor Xa-Inhibitor: Apixaban

Neben dem Rivaroxaban kann jetzt auch ein weiterer direkter selektiver Faktor Xa-Inhibitor im Labor 28 bestimmt werden: Apixaban.

Seine Plasmakonzentration korreliert über einen weiten Bereich linear mit seiner Anti-Xa-Wirkung. Deshalb eignet sich zur Konzentrationsbestimmung beim Monitoring ein Apixaban-kalibrierter Anti-Xa-Assay. Das dafür erforderliche Probenmaterial ist frisch entnommenes Citratplasma, wie für Gerinnungsanalysen üblich. Eine Spiegelbestimmung kann beispielsweise bei Verdacht auf Überdosierung oder bei einer Notfall-OP erforderlich werden.

Apixaban ist für die folgenden **Indikationen** zugelassen:

- VTE-Prophylaxe nach elektiver Hüft-TEP und Knie-TEP
- Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und

einem oder mehreren Risikofaktoren (z. B. Apoplex oder TIA, Alter \geq 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz)

- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolie (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen

Apixaban erreicht seine maximale Plasmakonzentration 3–4 Stunden nach oraler Einnahme und kann dabei viele Gerinnungsanalysen beeinflussen. Bei hämostaseologischen Laboranforderungen sollte daher eine Therapie mit Apixaban oder anderen neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) auf dem Anforderungsschein als Hinweis im Interesse einer angepassten Befundung vermerkt werden. Zudem sollte die Blutentnahme im Talspiegel (vor Einnahme der nächsten Dosis) erfolgen.

Apixaban hat eine terminale Halbwertszeit von ca. 12 Stunden und wird zu 25 % metabolisiert, wobei die Metabolite hauptsächlich

intestinal ausgeschieden werden. Die renale Elimination in vorwiegend unveränderter Form macht 27 % der Gesamtklearance aus. Eine Dosisanpassung ist demzufolge bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung erforderlich.

Leberfunktionseinschränkungen können je nach Schweregrad eine Kontraindikation für Apixaban sein.

Studienergebnisse mit Korrelation von Plasmaspiegeln zum individuellen Blutungsrisiko stehen bisher nicht zur Verfügung.

Literatur:

- [1.] Fachinformation Eliquis®, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Juli 2014
- [2.] Barthels M et al.: Das Gerinnungskompodium, 2013, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, S.988 ff: Orale direkte Faktor Xa- und Thrombininhibitoren

TNF α -Antagonisten – sinnvolle Diagnostik vor Therapiebeginn

Der Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) ist ein klassisches, pleiotropes, d.h. auf viele Zielstrukturen ausgerichtetes Zytokin, das eine zentrale Rolle in der raschen Aktivierung des Immunsystems spielt. Aufgrund seines proinflammatorischen Wirkungsspektrums und der systemischen Wirkungsart wurde vor Jahren die Hemmung von TNF α als pharmakotherapeutischer Ansatz erkannt. TNF α -Hemmer gelten als hochwirksam in der Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen. In Europa sind bisher fünf verschiedene Wirkstoffe zugelassen, die die TNF α -abhängige Immunreaktion zum einen als TNF α -Antikörper blockieren (Infliximab, Certolizumab, Adalimumab und Golimumab) bzw. als kompetitiver Inhibitor neutralisieren (Etanercept).

Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen für konventionelle systemische Therapien bzw. Basistherapeutika stellen TNF α -Hemmer eine Bereicherung der Behandlungsmöglichkeiten dar. Je nach Präparat kommen sie **bei verschiedenen Indikationen** zum Einsatz (**Rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis und Psoriasisarthritis sowie chronisch entzündliche Darm-erkrankungen**). Sie führen in vielen Fällen zu einer deutlichen Besserung der Krankheitssymptome, einem Abfall der Krankheitsaktivität und Verbesserung der Lebensqualität.

Die Unterdrückung der TNF α -abhängigen Immunreaktion bewirkt neben dem therapeutischen Effekt über den gleichen Wirkmechanismus auch **typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen** (UAW). Neben allergischen Reaktionen (Bronchospasmus, Über-

empfindlichkeit, Urtikaria) ist unter Therapie mit TNF α -Antagonisten insbesondere die Inzidenz von schwerwiegenden bakteriellen sowie viralen Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen erhöht. Die Reaktivierung latenter Tuberkulosen und eine erhöhte Suszeptibilität für tuberkulöse Neuinfektionen sind ebenfalls bekannt. Außerdem können Lupus-ähnliche Syndrome, eine Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz (Schweregrad NYHA III gilt als Kontraindikation) oder einer vorbestehenden interstitiellen Lungenerkrankung auftreten. An weiteren schwerwiegenden UAW sind u. a. demyelinisierende Erkrankungen (z. B. multiple Sklerose), eine Störung der Blutbildung (z. B. Pancytopenie, aplastische Anämie) und maligne Erkrankungen (z. B. Lymphome) beschrieben.

Vor dem Einsatz von TNF α -Antagonisten sind also verschiedene Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRH) hat 2014 aktualisierte Merkblätter zu den einzelnen Wirkstoffen veröffentlicht, in denen vor Therapiebeginn bestimmte Untersuchungen empfohlen werden.

Untersuchungsprogramm vor Therapiebeginn mit TNF α -Hemmern (1)

- Allgemeinstatus zum Ausschluss einer mäßigen bis schweren Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) und einer aktiven Infektion
- Überprüfung und ggf. Aktualisierung des Impfstatus
- Untersuchung auf aktive oder latente Tuberkulose
- Basislabor: großes Blutbild, GPT und Kreatinin

Infektiologische Kontraindikationen

Chronische Virusinfektionen (HIV, aktive oder persistierende Hepatitis B) und bekannte opportunistische Infektionen (z. B. atypische

Mykobakteriosen) stellen Kontraindikationen für eine Therapie mit TNF α -Antagonisten dar. Bei chronischer Hepatitis C ist die Absprache mit einem Hepatologen erforderlich. Immunisierungen mit Lebendimpfstoffen sollten unter Therapie nicht durchgeführt werden. Alle anderen von der STIKO empfohlenen Impfungen können und sollten erfolgen.

Eine Therapie mit TNF α -Hemmern sollte nicht begonnen werden, wenn eine aktive Tuberkulose oder andere schwere lokalisierte oder generalisierte Infektionen (Sepsis, opportunistische Infektion) vorliegen. Zur Untersuchung auf eine aktive oder latente Tuberkulose sollte eine Röntgenaufnahme des Thorax und ein geeigneter in vitro-Screeningtest (z. B. QuantiFERON[®]-TB-Test) durchgeführt werden. Dieser erkennt die zellvermittelte Immunreaktion auf M. tuberculosis-spezifische Antigene anhand der Interferonproduktion von Lymphozyten (zur Präanalytik s. Labor-Info). Besteht der Hinweis auf eine latente Tbc, ist eine Prophylaxe mit INH und ggf. Vitamin B6 über 9 Monate erforderlich, die mindestens 4 Wochen vor Beginn einer Therapie mit TNF α -Hemmern begonnen werden muss. Strenge Indikationsstellung und regelmäßige Kontrollen werden angeraten.

(Hinweis: Lt. EBM ist die Bestimmung der Sicherheitslaborparameter zur Überwachung einer immunsuppressiven oder immunmodulierenden Behandlung von der Begrenzung des Punktzahlvolumens der allgemeinen Laboruntersuchungen (Laborbudget) mit der **Ausschlussziffer 32023** ausgenommen.)

Literatur:

- [1.] <http://dgrh.de/therapieueberwachen.html>
- [2.] Hettnerkofer HJ, Schneider M, Braun J. Rheumatologie. Diagnostik – Klinik – Therapie, 6. Auflage 2015, Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Heavy/Light chain (HLC) – ein weiterer Marker bei Monoklonaler Gammopathie

In der Paraprotein-Diagnostik wurden in den vergangenen Jahren diagnostisch wertvolle neue Verfahren entwickelt. Hierzu gehört die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum (free light chain, FLC, Freelite[™]), die neben der Serum-eiweiß-Elektrophorese, der Immunfixations-Elektrophorese und der quantitati-

ven Bestimmung der Immunglobuline ein fester Bestandteil der internationalen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit monoklonalen Plasmazellerkrankungen ist.

Die freien Leichtketten im Serum sind Bestandteil der DGHO-Leitlinie (Deutsche Gesellschaft

für Hämatologie und Medizinische Onkologie) und der IMWG-Empfehlungen (International Myeloma Working Group) und werden routinemäßig zum Screening, in der Verlaufskontrolle zur Erkennung von Hochrisikopatienten, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Progression zum Multiplen Myelom (MM) bevorsteht, und zur Remissionsbeurteilung eingesetzt.

Mit der Entwicklung eines weiteren Immunoassays, der die Immunglobulinpaare getrennt nach ihren jeweiligen Kappa- und Lambda-Subtypen quantifiziert (**IgGκ/IgGλ, IgAκ/IgAλ, IgMκ/IgMλ, heavy/light chain assay, HLC, Hevylite™**), konnte erstmals das Verhältnis der involvierten monoklonalen zur nicht involvierten Immunglobulin-Konzentration quantitativ abgebildet werden. Die **HLC-Ratio** dient als Marker, mit dem die Menge des synthetisierten monoklonalen Immunglobulins abgeschätzt werden kann. Aus dem Anteil des leichtkettenspezifischen, monoklonalen, kompletten Immunglobulins ergeben sich wertvolle Hinweise im Krankheitsverlauf,

z. B. bei Patienten mit Multiplem Myelom, bei denen in der Serumweiß-Elektrophorese aufgrund einer niedrigen M-Protein-Konzentration oder Migration des M-Proteins mit anderen Serumkomponenten keine Quantifizierung möglich ist.

Ferner hat das Ausmaß der Unterdrückung des nicht-involvierten polyklonalen Immunglobulins vom gleichen Subtyp („**heavy/light pair suppression**“) prognostische Relevanz und ist ein früher Indikator zur Rezidiverkennung beim Multiplen Myelom. Für Patienten mit MGUS (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) steht hiermit ein

weiterer unabhängiger Risikofaktor für die Progression zum Multiplen Myelom zur Verfügung.

Literatur:

- [1.] Rothmann F, Maschmeyer G. Die Bestimmung der freien Leichtketten (Freelite™) und der Immunglobulin-Kappa/Lambda-Subtypen (Hevylite™) in der Diagnostik von Plasmazell-Erkrankungen. *J Lab Med* 2011;35(5): 271–8
- [2.] DGHO-Leitlinie: Multiples Myelom, 2013. www.dgho-onkopedia.de
- [3.] Rajkumar SV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15: E538–48
- [4.] Ludwig H et al. Immunglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2013;27: 213–9

Infektion durch Epstein-Barr-Virus (EBV)

Überblick

Das EBV gehört zur Gruppe der Herpesviren, ist ausschließlich humanpathogen und weltweit verbreitet. Die akute EBV-Infektion verursacht das Krankheitsbild einer Mononukleose, auch Pfeiffersches Drüsenfieber genannt (Phase I der Infektion). Wie bei allen Herpesviren kommt es im Anschluss zur latenten Infektion (Phase II), wobei EBV lebenslang in B-Lymphozyten persistiert. Die latent infizierten B-Lymphozyten sind unter ständiger Kontrolle zytotoxischer T-Lymphozyten. Bei Immungesunden kommt es dennoch immer wieder zu klinisch stummen Reaktivierungen mit erneuter Virusreplikation, bei denen besonders der Speichel hochinfektiös ist (kissing disease). Bei Immundefekten bzw. unter Immunsuppression sind hingegen lymphoproliferative Erkrankungen möglich.

95 % der Erwachsenen sind weltweit mit EBV infiziert.

EBV bedingt somit zwar eine chronische Infektion, die aber bei Immungesunden in aller Regel nicht zu chronischen Krankheitssymptomen führt, wie vielfach behauptet wird.

Inwieweit ein chronisches Müdigkeitssyndrom auch durch EBV getriggert werden kann, ist Gegenstand wissenschaftlicher Forschung.

Hiervon abzugrenzen sind akute Infektionen mit anschließendem lang andauerndem Krankheitsverlauf. Diese Patienten klagen über ein oft viele Monate bestehendes postinfektiöses Fatigue-Syndrom, welches aber selbstlimitierend ist.

In Mitteleuropa infizieren sich meist Kleinkinder (oft inapparent) und später Adoleszenten mit EBV. Bei 25-Jährigen liegt die Durchseuchung bereits bei über 90%. Primärinfektionen jenseits des 50. Lebensjahres sind extrem selten.

Mit steigendem Alter werden symptomatische Verläufe häufiger. Vier bis sieben Wochen post infectionem (p. i.) zeigt sich das Bild einer Mononukleose mit Fieber, Pharyngitis, Tonsillitis, Lymphknotenschwellung, oft Hepatosplenomegalie mit Begleithepatitis und gelegentlich Exanthem.

Eine Lymphozytose mit Vermehrung der reaktiven Lymphozyten (früher „lymphomonozytäre Zellen“ – daher der Name „Mononukleose“) ist häufig. Reaktive Lymphozyten kommen jedoch auch bei anderen Infekten vor (z. B. CMV). Zudem findet sich oft eine Erhöhung der Transaminasen und der LDH sowie eine Thrombozytopenie.

In ca. 10% der Fälle eines mononukleoseartigen Bildes liegt jedoch keine EBV-Infektion vor.

Differenzialdiagnostisch kommen andere Infektionserkrankungen, in erster Linie CMV

und auch HIV sowie bakterielle Infektionen (Streptokokken-Angina), in Betracht. Zudem gilt es, eine maligne Erkrankung auszuschließen. Denn auch eine akute Leukämie kann sich im Rahmen der bestehenden Abwehrschwäche primär durch Infekte des oberen Respirationstraktes mit Tonsillitis und Lymphknotenschwellungen äußern. Wird in der Annahme eines bakteriellen Infektes fälschlicherweise antibiotisch therapiert, zeigt sich bei EBV-Infektionen oft ein Arzneimittellexanthem.

Aus diesen Gründen sollte stets eine Labor-diagnose angestrebt werden.

Diagnose der akuten EBV-Infektion bei Immungesunden (Antikörpernachweis)

Heutzutage wird die Untersuchung von Antikörpern gegen das Virus-Capsid-Antigen (VCA) und gegen EBV-Nuclear-Antigen (EBNA-1) empfohlen. Meist werden ELISA-Techniken verwendet. Mit Symptombeginn hat die Antikörpersynthese i. d. R. bereits eingesetzt. VCA-IgM erscheinen als erste Antikörper, sind in einigen Fällen sehr schnell wieder negativ, können aber auch länger persistieren. Fast zeitgleich werden meist auch VCA-IgG-Antikörper nachweisbar. EBNA-1-IgG sind frühestens 4–8 Wochen p. i., hochavide IgG-Antikörper frühestens 4–6 Wochen p. i. messbar.

Je nach Konstellation lässt sich mit Hilfe dieser drei Parameter in etwa 90 % der Fälle eine eindeutige Diagnose stellen.



Aufstellung unserer Laborinfos

ALLERGIE	Nr.	Lymphom-Diagnostik	59	IL28B – prognostischer Marker der HCV-Therapie	175
Allergiediagnostik bei Kindern	65	ZAP-70 – Prognosemarker für die B-CLL	142	Influenza-Virus	72
Rekombinante Allergene	130	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	192	Legionellose	36
Exogen-allergische Alveolitis	160	HÄMOSTASEOLOGIE	Nr.	Listeriose	153
CD 63-Aktivitätsmarker	111	Blutungsleiden	37	LK-Schwellung – Lymphotrope Erreger	154
Pseudoallergie (Diaminoxidase als Marker der Histamin-Intoleranz)	157	Verlängerte aPTT	148	MRGNE	193
Tryptase	158	Quick-Test (TPZ) und INR	42	MRSA-Screening	134
ENDOKRINOLOGIE/STOFFWECHSEL	Nr.	Diagnostik von Thrombozytenfunktionsstörungen (PFA-100®)	58	Norovirus	116
Diabetes mellitus		Pseudothrombozytopenie (PTP)	66	Parodontitis-Markerkeime	62
Standardisierung der Bestimmung von HbA _{1c}	166	Thrombozytenantikörper, Blutungsgefahr bei reifen Neugeborenen	67	Parvovirus B19	55
Diagnose Diabetes mellitus mit HbA _{1c}	178	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)	189	Parvovirus B19 und Schwangerschaft	139
Autoantikörperdiagnostik beim Diabetes mellitus	152	Update Thrombophiliediagnostik	98	Procalcitonin bei Atemwegsinfektionen	4
Glukoseabhängiger Risikomarker	33	APC-Resistenz/Faktor-V-Mutation	20	RS-Virus	184
Intaktes Proinsulin/Insulinresistenz	144	Faktor-II-Mutation	44	Sexuell übertragbare Erkrankungen (STD, sexually transmitted diseases)	18
Schilddrüse		Antiphospholipid-Syndrom (APS)	164	Staphylococcus aureus – MRSA	73
Labordiagnostik der Schilddrüsenfunktion	2	Homocystein	24	Syphilis	109
Schilddrüse und Fertilität	104	MTHFR-Mutation	60	Tbc-Diagnostik	21
Schilddrüse und Schwangerschaft	95	Thrombophiliediagnostik in der Schwangerschaft	105	TBQuantIFERON® Tuberkulose	133
Hypertonus		D-Dimer	38	Trinkwasserverordnung	132
Hypertonie-Zusammenfassung	8	Fibrinolyse-System	22	Urin/Mikrobiologische Untersuchungen	7
Katecholamine – Katecholaminmetabolite	15	Anti-Faktor-Xa-Einheiten (Überwachung der NMH-Therapie)	177	Varizella Zoster-Virus	92
Primärer Hyperaldosteronismus	88	Überwachung der Therapie mit Fondaparinux	188	Varizella Zoster-Virus-Infektion in der Schwangerschaft	93
Fettstoffwechsel		Clopidogrel-/ASS-Non-Responder (Multiplate®)	156	NEPHROLOGIE	Nr.
Fettstoffwechselstörungen	50	Einfluss neuer oraler Antikoagulantien auf Gerinnungsanalysen	183	Harnstatus	150
Zielwerte bei Hyperlipidämie	74	Dabigatran, Rivaroxaban: Neue Testverfahren zur Konzentrationsbestimmung	186	Mikroalbuminurie	5
Lipide Entscheidungsbereiche – Update 2015	200	IMMUNOLOGIE/RHEUMATOLOGIE	Nr.	CKD-EPI-Formeln	140
Lipidelektrophorese	54	ANA	121	Diagnostik der Proteinurie	114
Lipoprotein (a)	40	Neue Klassifikationskriterien der RA (2010): Stellenwert der CCP-AK	83	Cystatin C	117
Procam-Risiko-Score	126	Rheumatologie	52	Renale Anämie	181
Gynäkologische Endokrinologie		Reaktive Arthritiden	123	NEUROLOGIE	Nr.
Hormone bei gestörter Ovarialfunktion	101	HLA-B 27	120	Liquor-Stufendiagnostik	141
Anti-Müller-Hormon (AMH)	162	Autoantikörperdiagnostik beim Diabetes mellitus	152	Laborkonstellation bei ZNS-Erkrankungen	141e
Diagnostik PCOS	106	Immundefekte	138	Liquoruntersuchungen bei ZNS-Infektionen	110
Adrenale Hyperandrogenämie	103	IgG-Subklassen	29	Multiple Sklerose	168
Prolaktin	99	Bullöse Autoimmunerkrankungen der Haut	57	Demenz	136
Makroprolaktin	85	Angioödem	195	Paraneoplastische Syndrome des ZNS	146
Schilddrüse und Fertilität	104	Blutkörperchen senkungsgeschwindigkeit (BSG)	23	Immunvermittelte Polyneuropathien	100
Schilddrüse und Schwangerschaft	95	C-reaktives Protein (CRP)	97	ONKOLOGIE	Nr.
Präeklampsie	176	Kapillarelektrophorese	179	Tumormarker-Übersicht	75
HELLP-Syndrom	127	MEDIKAMENTE/DROGEN	Nr.	Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern	129
Andrologie		Drogennachweis	56	Tumormarker in der Gynäkologie	102
Andrologie	46	Drogenscreening im Urin	84	Familiärer Brust- und Eierstockkrebs	48
Gynäkomastie	41	Alkoholabusus: Biomarker zur Diagnostik	190	HE4: Ein neuer Tumormarker beim Ovarialkarzinom	187
Knochenstoffwechsel		TDM-Psychopharmaka	135	PSA/freies PSA	32
Osteoporose-Knochenstoffwechsel	19	TDM-Psychopharmaka/Medikamenten-Tabelle	135a	PLAP (Seminom)	82
Vitamin-D-Mangel/Parathormon	122	Immunsuppressiva	143	Monoklonale Gammopathie	124
Wachstum		Anti-HIV-Medikamente (TDM)	155	Freie Leichtketten (Kappa, Lambda)	94
IGF1, IGFBP-3	51	MIKROBIOLOGIE UND HYGIENE	Nr.	Lymphom-Diagnostik	59
Wasserhaushalt		Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)	91	ZAP-70 – Prognosemarker für die B-CLL	142
CT-proAVP (Copeptin)	185	Aspergillose	125	Thymidinkinase	69
GASTROENTEROLOGIE	Nr.	Blutkultur-Diagnostik	3	Tumormarker S-100 (malignes Melanom)	34
Helicobacter	137	Bordetella pertussis (Keuchhusten)	43	Septin 9, M2-PK, HämoCult, Hb-immunologisch	172
Helicobacter pylori-Stuhltest	71	Borreliose	77	NMP-22 (Blasenkarzinom)	87
Rationelle Labordiagnostik bei akuter Pankreatitis	118	Candida-Serologie	128	Neuroendokrine Tumoren (Karzinoide)	79
Pankreasinsuffizienz	113	Chlamydia trachomatis + Neisseria gonorrhoeae, Direktnachweis	11	PRÄNATALDIAGNOSTIK	Nr.
Akute hepatische Porphyrie	191	Chlamydieninfektion/Antikörperdiagnostik	31	FMF-Ersttrimester-Screening	70
Interpretation pathologischer Leberwerte	17	Clostridium difficile	131	Integriertes Screening	112
Nicht alkoholische Steatohepatitis	86	Cytomegalievirus (CMV)	76	Quadruple-Test	115
Autoimmune Lebererkrankungen	165	Epstein-Barr-Virus (EBV)	80	PRÄVENTION/KARDIOLOGIE	Nr.
Morbus Wilson	167	ESBL	89	Troponin T high sensitive	171
Hämochromatose	49	FSME	147	NT-pro-BNP	81
α1-Antitrypsin (AAT)-Mangel	196	Haut- und Nagelmykosen/Gewinnung von Untersuchungsmaterial	12	CK-Isoenzym-Elektrophorese	108
Laktose-Intoleranz	119	Helicobacter pylori-Labordiagnostik	137	Hypertonie	8
Zöliakie – Labordiagnostik	163	Helicobacter pylori-Stuhltest	71	Zielwerte bei Hyperlipidämien	74
Calprotectin im Stuhl	170	Hepatitis: Virushepatitiden	1	hs-CRP	90
Prokollagen-III-Peptid	63	Hepatitis C/Serologische Diagnostik	10	Homocystein	24
HÄMATOLOGIE	Nr.	Hepatitis E-Virus	174	Glukoseabhängiger Risikomarker	33
Anämie/Eisenstoffwechsel	145	HBV- und HCV-Diagnostik mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	14	Molekulare Diagnostik der MTHFR-Mutation	60
Vitamin B ₁₂ /HoloTC	151	HIV-viral load	25	Mikroalbuminurie	5
Retikulozytenproduktionsindex (RPI)	27	Humane Papilloma-Viren (HPV)/Nachweis und Charakterisierung mittels Gensonden-Test	13	Procam-Risiko-Score	126
Eosinophilie	194	Hygiene	173	Antioxidanzien	30
RDW	169	SPURENELEMENTE	Nr.	Schwermetalle als Spurenelemente und Schadstoffe	9
Gezielte Anforderung eines manuellen Blutaussstrichs – wann indiziert?	197	Schwermetalle als Spurenelemente und Schadstoffe	9	Magnesium	149
Kryoglobuline	180	Magnesium	149	Zink	159
Kälteagglutinine	182	Zink	159	Selen	64
Erythropoetin (EPO)	28	Selen	64		
Thalassämie-Diagnostik	6				