



Magazin



Patientenzentriert denken, organisieren und handeln

Bald endet die zweite Dekade im 21. Jahrhundert, und im Rückblick lässt sich zweifelsfrei feststellen, dass im Gesundheitswesen eine bis dato nie gekannte Dynamik in allen Facetten zu beobachten war. Das medizinische Wissen hat sich rasant entwickelt, zuvor nicht einmal erträumte diagnostische und therapeutische Möglichkeiten haben die direkte Patientenversorgung erreicht. Es ist etabliert, dass zu besonderen Therapien die zugehörige Diagnostik als Companion Diagnostics begleitend mitentwickelt und dann auch in die Patientenversorgung integriert wird.

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

Die Europäische Union hat die Vorschriften zum Inverkehrbringen von Medizinprodukten und In-Vitro-Diagnostika, zu denen alle Laboruntersuchungen gehören, in zwei neuen Verordnungen [MDR: (EU) 2017/245), IVDR: (EU) 2017/246] neu geregelt mit weitreichenden Konsequenzen für alle Beteiligten, insbesondere auch für uns als medizinisches Labor.

Bei der sehr richtigen und wichtigen Ausrichtung an einem möglichst hohen Gesundheitsschutzniveau für Patienten und Anwender muten die Vorschriften in wichtigen Bereichen doch sehr bürokratisch an. Es entsteht die Besorgnis (und erste konkrete Anzeichen sprechen dafür), dass allein aufgrund der nun aufgebauten Hürden und Vorgaben bis heute gut etablierte und in Diagnostik und Therapie von Ärztinnen und Ärzten verwendete Methoden und Parameter bald nicht mehr zur Verfügung stehen.

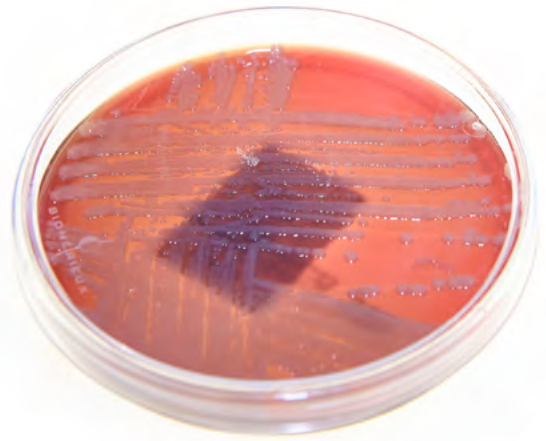
Wir erhoffen uns im laufenden Gesetzgebungsverfahren des Medizinprodukte-durchführungsgesetzes, dass die Bundesre-

gierung den ihr gegebenen nationalen Spielraum nutzt und dort eingreift, wo es für die Aufrechterhaltung der Qualität und Sicherheit der Patientenversorgung notwendig ist.

Eine in erster Linie unter dem Blickwinkel der Patientinnen und Patienten, also patientenzentrierte Ausrichtung der Entscheidungen und Maßnahmen im Gesundheitswesen und prinzipielle Ausrichtung der Versorgung ist sehr zu begrüßen. Sie stößt immer dann an Grenzen und erfordert eine Diskussion unter den Beteiligten oder auch innerhalb der Gesamtgesellschaft, wenn die für die Umsetzung erforderlichen Ressourcen nur bedingt verfügbar sind. Neben finanziellen Möglichkeiten sind hier auch personelle und infrastrukturelle Verfügbarkeiten gemeint. Immer dann, wenn diese Diskussion droht, in eine Schieflage zu geraten, entstehen Risiken für unterschiedliche Gruppen und Beteiligte. Im Ergebnis steigt das Risiko, dass vornehmlich ökonomische Erwägungen die Prozesse bestimmen. *Lesen Sie weiter auf Seite 3 >*

IN DIESER AUSGABE

Patientenzentriert denken, organisieren und handeln	1
Die Neudefinition des „I“ in der Resistenztestung	2
West-Nil-Fieber: Erste autochthone Infektion in Deutschland nachgewiesen	3
Trichomonas vaginalis: Jetzt auch mittels PCR nachweisbar	5
Biomarker für Alkoholkonsum	6
<i>Pharmakogenetik – Der aktuelle Stand (Teil I)</i>	
Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)	7
Systemische Sklerose	10
<i>LaborInfos und Diagnostische Pfade</i>	12



Die Neudefinition des „I“ in der Resistenztestung

Das „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST) hat die Kategorie „I“ in der Resistenztestung von Antibiotika neu definiert. „S“ bedeutet weiterhin „sensibel bei Standarddosierung“, das „I“ erhält die neue Bedeutung „sensibel bei erhöhter (increased) Exposition“. Die Neudefinition gilt vorerst noch nicht für Pilze. Die Bezeichnung „R“ bleibt mit seiner Bedeutung „resistent“ erhalten.

DR. MED. ANITA DURST

Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass ein mit „I“ gekennzeichnetes Antibiotikum bei erhöhter Exposition ebenso für die Therapie eingesetzt werden kann, wie ein mit „S“ gekennzeichnetes Antibiotikum. Eine erhöhte Exposition kann erreicht werden durch eine höhere Dosierung, eine optimierte Darreichungsform bei bestimmten Antibiotika (z. B. prolongierte Infusionsdauer/verkürztes Dosierungsintervall bei β -Laktam-Antibiotika) und durch verstärkte Anreicherung am Infektionsort (z. B. Harnwege).

Auf der Homepage des „Nationalen Antibiotika-Sensitivitäts-Komitee“ (NAK) sind die den Antibigrammen zugrundeliegenden aktuellen Dosierungsschemata (Standarddosis und hohe Dosis) definiert und abrufbar (www.nak-deutschland.org). Die Dosisanlagen sind Mindestangaben für Erwachsene ohne therapiemodifizierende Faktoren. Die Therapieschemata und Dosierungsangaben in den aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften bleiben weiterhin gültig.

Da für bestimmte Erreger- und Antibiotika-Kombinationen schon immer höhere Dosierungsemp-

fehlungen gültig waren, ist für die entsprechenden Antibiotika zukünftig nur noch eine Einteilung in „I“ oder „R“ vorgesehen.

Die Neudefinition des „I“ zieht auch Konsequenzen für die MRGN-Klassifikation nach sich. Für die Einteilung der multiresistenten gram-negativen Stäbchen (MRGN) wird „I“ zu „S“ gezählt und nicht mehr wie bisher zum resistenten Anteil. Die Neudefinition des „I“ wird sich also auch auf Resistenzstatistiken und MRGN-Raten auswirken. Bei Nachweis einer Carbapenemase erfolgt aufgrund der hohen Hygienerelevanz weiterhin grundsätzlich eine Einteilung als 4MRGN.

Im Labor 28 wird die Neudefinition des „I“ ab Januar 2020 in den Antibigrammen umgesetzt. In unserem Newsletter vom Oktober 2019 finden Sie weitere Informationen zu diesem Thema.

Das Ziel des EUCAST ist es, das „I“ eindeutig zu definieren und dazu anzuregen, mit „I“ gemessene Antibiotika bei gegebener Indikation einzusetzen, um Reserveantibiotika einzusparen. ♦

Literatur

- 1.) The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. <http://www.eucast.org>
- 2.) <http://www.nak-deutschland.org/dosierungstabelle.html>
- 3.) KRINKO: Ergänzung der Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedelung mit multiresistenten gram-negativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neudefinierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. *Epid Bull* 2019;9:82-83 DOI 10.25646/5916
- 4.) Robert-Koch Institut: EUCAST-Neudefinition der Kategorie „I“ – zum Umgang hinsichtlich der Meldepflicht. *Epid Bull* 2019;9:84 DOI 10.25646/5917

Anzeichen dafür gibt es an vielen Stellen. Die finanziell begrenzte Vergütung in der vertragsärztlichen Versorgung bedingt eine Verteilung der verfügbaren Honorare innerhalb der Ärzteschaft, die einer dauerhaften Mangelverwaltung gleichkommt. Hier ist eine patientenzentrierte Sichtweise kaum spürbar. In der Versorgung mit Labordiagnostik wird, analog zu anderen Fachbereichen, nach Kassenlage gekürzt und quotiert. Dies ist aus der Sicht der handelnden Fach- und Hausärzte grundsätzlich nachvollziehbar, nicht jedoch aus dem Blickwinkel einer patientenzentrierten Orientierung, müssten hier doch medizinische Aspekte und Versorgungsfragen im Vordergrund stehen.

Auch im stationären Bereich sehen wir die Entwicklung hin zu einer gewissen Dominanz betriebswirtschaftlicher Fragestellungen. Woher kommt das? Möglicher-

weise spielt das eigene Bild vom Arztsein und der Rolle und Funktion des Arztes in der Gesellschaft und für eine bestmögliche medizinische Versorgung eine bedeutende Rolle und in diesem Zusammenhang auch die Frage, ob und in welcher Weise sich das Selbstverständnis der Ärzteschaft in den zurückliegenden Jahren verändert hat.

Unverkennbar ist, im ambulanten wie im stationären Bereich, die Entwicklung einer sich eher verstärkenden Trennung zwischen ökonomischer und medizinischer Verantwortung für die Versorgung. Diese dokumentiert sich auch dadurch, dass zunehmend Verantwortliche ohne eine medizinisch-ärztliche Ausbildung die Finanzierungs-Steuerräder in der Hand haben. Haben wir Ärztinnen und Ärzte, aus welcher Motivation heraus auch immer, hier vielleicht einen wichtigen Teil unserer Gesamtverantwortung zu stark aus der

Hand gegeben?

Arztsein beinhaltet, dem einzelnen Patientenwohl verpflichtet zu sein und zugleich auch eine Ausrichtung des Handelns an den Gemeinwohlinteressen. Dies bedeutet den verantwortlichen Einsatz der gegebenen Ressourcen für jeden einzelnen Menschen, der ärztlicher Zuwendung bedarf mit Blick auf die Gesamtheit. Im Interessenausgleich zwischen den handelnden Akteuren, zu denen Ärztinnen und Ärzte als zentrale Partner gehören, wäre eine stärkere Patientenzentriertheit von Diskussionen und Entscheidungen wünschenswert. Das Labor hat sich hier über die nunmehr fast fünfjährige erfolgreiche Arbeit an und mit der Etablierung von diagnostischen Pfaden, die primär patientenzentriert ausgerichtet sind, an der Diskussion aktiv beteiligt und wird sie auch in Zukunft fortsetzen. ♦

Culex tarsalis (© Pablo Cabrera, PHIL/Public Health Image Library)

West-Nil-Fieber: Erste autochthone Infektion in Deutschland nachgewiesen



Das West-Nil-Virus (WNV) ist ein Arbovirus aus der Familie der Flaviviren, zu der unter anderen auch das Dengue-Virus, das Gelbfieber-Virus, das Japanische-Enzephalitis-Virus und das FSME-Virus gehören. Das Virus ist eng verwandt mit dem Usutu-Virus, das als eine Ursache für das Amselsterben angesehen wird.

DR. MED. JOHANNES FRIESEN

Der Stich infizierter Culex-Mücken kann in Endemie-Gebieten beim Menschen zum West-Nil-Fieber führen. Weitere Übertragungswege des Virus wurden beschrieben, darunter Bluttransfusion, Organtransplantation oder transplazentare Übertragung. Das WNV ist weltweit in warmen Klimazonen verbreitet, es zeigt jedoch auch eine zunehmende geographische Ausdehnung in gemäßigeren Klimazonen. Im Verlauf weniger Jahre hat sich das Virus beispielsweise in ganz Nordamerika ausgebreitet, wo es vor 1999 nicht endemisch war. Dies gipfelte 2002 in einem Ausbruch mit über

4.000 Erkrankten und 250 Todesfällen. Außerdem wurden Ausbrüche in verschiedenen (süd-)europäischen Ländern beschrieben, z.B. in Österreich, Italien, Spanien, Frankreich, Tschechische Republik, Ungarn, Griechenland und in den Balkanstaaten. Das ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) meldete für 2019 bisher 43 Todesfälle. Davon wurden allein 30 Todesfälle in Griechenland bekannt, bei 220 gemeldeten Erkrankungsfällen.

Indikator für das Risiko einer Übertragung auf den Menschen ist der Nachweis des Erregers in Vögeln und Pferden.

Bereits 2016 wurde experimentell gezeigt, dass eine Übertragung in Deutschland durch die in Deutschland weit verbreitete Gemeine Hausmücke (*Culex pipiens*) prinzipiell möglich ist. Allerdings gab es zum damaligen Zeitpunkt keinen Hinweis auf eine Zirkulation des Virus in Mücken oder Tieren. 2018 wurde das Virus erstmalig in ortsansässigen Vögeln im südöstlichen Teil Deutschlands (auch Berlin) nachgewiesen und erneut auch in diesem Jahr. Es ist davon auszugehen, dass das Virus in Deutschland überwintert hat. Somit über-

Lesen Sie weiter auf Seite 4 >



rascht es nicht, dass es im August dieses Jahres zur ersten autochthonen Übertragung des Virus und zur Entwicklung einer Enzephalitis bei einem Patienten aus einem ländlichen Gebiet in Sachsen gekommen ist. Dieser konnte nach symptomatischer Behandlung in einer Leipziger Klinik ohne Residualsymptome entlassen werden. Da eine Enzephalitis selten im Rahmen einer WNV-Infektion auftritt, ist zu vermuten, dass es wahrscheinlich deutlich mehr nicht diagnostizierte WNV-Infektionen in Deutschland gegeben hat. Tatsächlich wurden im Oktober 2019 zwei weitere Infektionen bei Patientinnen aus Berlin und Wittenberg (Sachsen-Anhalt) bekannt, bei denen eine Übertragung durch Mücken nicht ausgeschlossen werden konnte.

Häufig verläuft die WNV-Infektion klinisch unauffällig. Bei ca. 20% der Infizierten tritt 2–14 Tage nach dem Mückenstich Fieber auf, das häufig von Kopfschmerzen, Arthralgien und Myalgien begleitet wird. Die Krankheitsdauer beträgt typischerweise 3–6 Tage. Ein makulopapu-

löses Exanthem und gastrointestinale Symptome sind weitere typische Krankheitszeichen. Bei weniger als 1% der Patienten kann eine Meningitis, eine akute schlaffe Lähmung oder eine Enzephalitis auftreten, mit teilweise tödlichem Ausgang. In den allermeisten Fällen heilt die Erkrankung folgenlos aus, allerdings kann sich an die Erkrankung eine über mehrere Monate andauernde Erschöpfungsphase anschließen.

In der akuten Phase der Erkrankung ist der Nachweis von West-Nil-Virus-RNA aus Vollblut, Serum, Urin oder Liquor mittels PCR möglich. Diese Untersuchung ist jedoch noch keine Kassenleistung in der ambulanten Krankenversorgung. Außerdem stehen serologische Verfahren (IFT, ELISA) zum Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern zur Verfügung. Ein häufiges Problem in der serologischen Diagnostik stellt die Kreuzreaktivität der Antikörper mit anderen Flaviviren dar. Wichtig zur Interpretation sind daher anamnestic Angaben über Impfungen oder vorausgegangene Infektionen mit Flaviviren.

Zur Erhöhung der Spezifität kann der sogenannte Plaque-Reduktions-Neutralisations-Test (PRNT) herangezogen werden. Dieser Test wird allerdings nur in Speziallaboratorien vorgehalten. Außerdem kann eine Verlaufskontrolle bei der Interpretation serologischer Ergebnisse hilfreich sein.

Eine Indikation zur Diagnostik besteht bei ätiologisch unklarer Enzephalitis, bei in den warmen Monaten des Jahres lokal auftretenden Häufungen von Fieber unklarer Genese oder bei entsprechender Symptomatik bei Reiserückkehrern aus (vermuteten) WNV-Endemiegebieten.

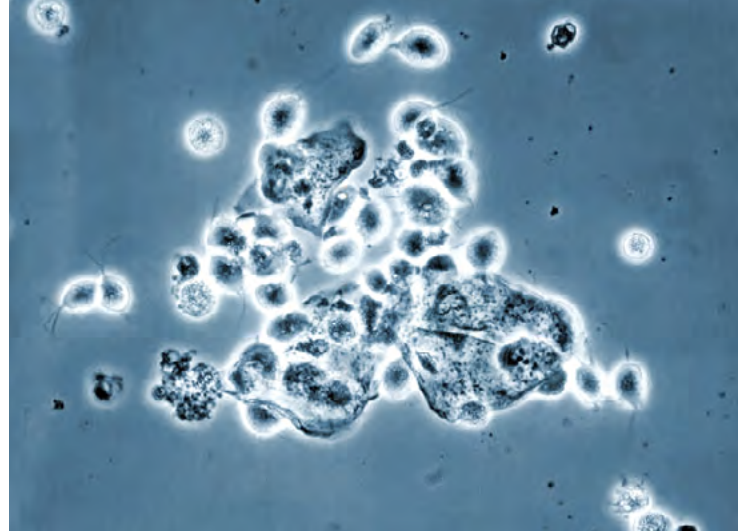
Eine wirksame virustatische Therapie ist bisher nicht verfügbar; die Behandlung erfolgt rein symptomatisch. Vorbeugen lässt sich die Erkrankung beim Menschen nur durch wirksamen Mückenschutz.

Es besteht die Labor-Meldepflicht für den direkten oder indirekten Erregernachweis (Arbovirus-Erkrankungen; §7, Abs. 1 Infektionsschutzgesetz (IfSG)). ♦

Literatur

- 1.) West-Nil-Fieber im Überblick. www.rki.de
- 2.) Leggewie M, Badusche M, Rudolf M, Jansen S, Börstler J, Krumkamp R, Huber K, Krüger A, Schmidt-Chanasit J, Tannich E, Becker SC. *Culex pipiens* and *Culex torrentium* populations from Central Europe are susceptible to West Nile virus infection. *One Health*. 2016 Apr 20;2:88-94.
- 3.) Börstler J, Engel D, Petersen M, Poggensee C, Jansen S, Schmidt-Chanasit J, Lühken R. Surveillance of maternal antibodies against West Nile virus in chicken eggs in South-West Germany. *Trop Med Int Health*. 2016 May;21(5):687-90.
- 4.) Ziegler U, Lühken R, Keller M, Cadar D, van der Grinten E, Michel F, Albrecht K, Eiden M, Rinder M, Lachmann L, Höper D, Vina-Rodriguez A, Gaede W, Pohl A, Schmidt-Chanasit J, Groschup MH. West Nile virus epizootic in Germany, 2018. *Antiviral Res*. 2019 Feb;162:39-43.
- 5.) Weekly updates: 2019 West Nile virus transmission season. <https://www.ecdc.europa.eu>
- 6.) Wilking H, Offergeld R, Lachmann R, Grünewald T, Schmidt-Chanasit J: Erster in Deutschland durch Stechmücken übertragener Fall einer West- Nil-Virus-Infektion. *Epid Bull* 2019;40:415-416
- 7.) CDC, West Nile Virus in the United States: Guidelines for Surveillance, Prevention and Control, 4th Revision, June 2013. <http://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/wnvguidelines.pdf>

Trichomonas vaginalis: Jetzt auch mittels PCR nachweisbar



Trichomonas vaginalis (© CDC/Joe Miller, PHIL/Public Health Image Library)

Trichomonas vaginalis ist ein einzelliger Parasit mit fünf Geißeln, der sich durch longitudinale Zweiteilung vermehrt und nur beim Menschen vorkommt. Mit *T. vaginalis* eng verwandte Erreger werden bei Vögeln gefunden. *T. vaginalis* ist weltweit einer der häufigsten durch Geschlechtsverkehr übertragenen Infektionserreger. Die WHO geht für 2015 von ca. 141 Millionen Fällen aus.

PROF. DR. MED. RALF IGNATIUS

Der Erreger kann Entzündungsreaktionen im Urogenitaltrakt von Frauen und Männern hervorrufen, wobei die gleichzeitige Anwesenheit von Mykoplasmen aber auch endogenen *T. vaginalis*-Viren die Inflammation synergistisch beeinflussen können. Laktobazillen haben dagegen einen protektiven Effekt, *Lactobacillus pentosus* verstärkt jedoch die Adhäsion der Parasiten an das Epithel. Außerdem interferieren von *T. vaginalis* sezernierte immunmodulierende Substanzen mit der zellulären Immunabwehr.

Während klinisch bei Frauen Vaginitis, Zervizitis und Urethritis am häufigsten gesehen werden, verursacht der Erreger bei Männern typischerweise eine Urethritis. Seltener Komplikationen umfassen Frühgeburtlichkeit, Endometritis und Infektionen des oberen Genitaltrakts (pelvic inflammatory disease, PID) bei der Frau, Epididymitis und Prostatitis beim Mann sowie Infertilität bei beiden Geschlechtern. Bei Frauen verlaufen jedoch ca. 20–40%, bei Männern sogar bis zu 90% der Infektionen asymptomatisch. Die Infektion ist außerdem mit einem erhöhten HIV-Risiko assoziiert.

Therapie der Wahl bei einer Infektion mit *T. vaginalis* ist nach wie vor Metronidazol (in der Regel als einmalige orale Gabe von 2 g, ggf. zusätzlich topische Anwendung) oder das über eine internationale Apotheke beziehbare Tinidazol. Bei Resistenz bzw. einem Rezidiv kommen ebenfalls beide Medikamente, ggf. in höherer Dosierung und/oder über mehrere Tage gegeben, zum Einsatz.

Traditionell wird *T. vaginalis* mikroskopisch nachgewiesen, wobei der Präanalytik dabei eine besondere Bedeutung zukommt. Tatsächlich wird hierfür ganz frischer, noch körperwarmer Urin bzw. Vaginalsekret benötigt, da die Erreger schnell absterben und dann schwer von anderen Zellen zu unterscheiden sind. Dennoch besitzt diese Diagnostik bei Frauen nur eine Sensitivität von 44–68% und wird für männliche Patienten gar nicht empfohlen.

Etwas sensitiver als die Mikroskopie ist die Erregeranzucht in Spezialnährmedien, deren Produktion jedoch von vielen Herstellern eingestellt wurde. Diagnostik der Wahl ist daher seit einigen Jahren die PCR. Sie besitzt abhängig vom Testsys-

tem eine sehr hohe Sensitivität (95–100%) und Spezifität (95–100%), kann daher auch bei männlichen Patienten eingesetzt werden und ist, da nur Erreger-DNA nachgewiesen wird, unproblematisch hinsichtlich der Präanalytik einschließlich des Probenversands.

Bei Patientinnen sind Abstriche und Urinuntersuchungen gleichermaßen sensitiv, während eine Studie darauf hindeutet, dass beim Mann die Untersuchung von Abstrichen etwas sensitiver ist als Urinuntersuchungen. Leider ist der Erregernachweis mittels PCR jedoch noch keine Kasernenleistung. Wir haben sie dennoch parallel zur gerade eingeführten PCR zum Nachweis der nicht kultivierbaren *Mycoplasma genitalium* bei uns etabliert, so dass wir jetzt zusammen mit *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis* vier der wichtigsten Vaginitis-/Zervizitis- bzw. Urethritiserreger (die natürlich auch einzeln anforderbar sind) mittels einer PCR-Untersuchung nachweisen können. Positive Nachweisergebnisse sollten bei allen dieser nicht meldepflichtigen Erreger eine Behandlung des Patienten einschließlich Partner/n nach sich ziehen. ♦

Literatur

- 1.) Hirt RP & Sherrard J. *Trichomonas vaginalis* origins, molecular pathobiology and clinical considerations. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:72-9.
- 2.) Hobbs MM & Seña AC. Modern diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection. *Sex Transm Infect.* 2013;89:434-9.



Biomarker für Alkoholkonsum

Marker zum Nachweis einer Alkoholaufnahme oder eines schädlichen Alkoholgebrauchs bieten die Möglichkeit, Patienten- beziehungsweise Probandenangaben zum Alkoholkonsum zu objektivieren.

DR. MED. LARS TEMPLIN

Sie können in direkte und indirekte Marker eingeteilt werden. Direkte Marker entstehen, wenn Ethanol metabolisiert wird oder mit körpereigenen Substanzen reagiert. Indirekte Marker sind Enzyme beziehungsweise Zellen, die sich durch akuten oder chronischen Alkoholkonsum in typischer Weise verändern.

Laboruntersuchungen können zwar den Verdacht auf einen bestehenden Alkoholmissbrauch erheben, müssen aber immer in Kombination mit der Anamnese, klinischen Untersuchungen und der direkten Evaluation in Einklang gebracht werden.

Eine akute Alkoholisierung kann anhand der Blut- oder Atem-Alkoholkonzentration bestimmt werden. Im Urin ist Ethanol 10–12 Stunden nach Trinkende nicht mehr nachweisbar. Die Ethanolkonzentration im Blut oder Urin kann dementsprechend keine Auskunft darüber geben, ob es sich um einen Gelegenheitstrinker oder um einen chronischen Alkoholmissbrauch handelt. Ein weiteres ethanolspezifisches Stoffwechselprodukt ist Ethylglucuronid, das durch Konjugation von Ethanol mit Glucuronsäure entsteht und im Urin ausgeschieden wird. Da es dosisabhängig im Serum bis zu 2 Tage und im Urin bis zu 3–5 Tage nachweisbar ist, wird es als mittelfristiger Marker für zurückliegenden Alkoholkonsum eingesetzt, wenn der direkte Ethanolnachweis nicht mehr möglich ist.

Als klassische Biomarker gelten Gamma-GT (GGT) und das mittlere korpuskuläre Erythrozytenvolumen (MCV). Das MCV korreliert mit der Häufigkeit

des Trinkens und der getrunkenen Alkoholmenge. Es müssen aber für mindestens einen Monat täglich 60g Alkohol getrunken werden, bevor es zu einer Makrozytose kommt. Der Nachteil des MCV-Werts ist seine niedrige diagnostische Sensitivität von 40–50%, aber die diagnostische Spezifität ist hoch. Ein normaler MCV-Wert schließt zu 80–90% den chronischen Alkoholmissbrauch aus. Ursächlich für den MCV-Anstieg ist unter anderem eine alkoholbedingte Hemmung der intestinalen Folsäureaufnahme, die zu einer Makrozytose führen kann. Der Anstieg der GGT schwankt interindividuell erheblich in Abhängigkeit von der Menge des getrunkenen Alkohols und der Dauer des Trinkens. Viele Medikamente und Lebererkrankungen verursachen ebenfalls eine Erhöhung der GGT, welche in einer geringen diagnostischen Spezifität der GGT mündet. Die Sensitivität ist unter dreißig Jahren sowie bei Männern höher.

Ein weiterer biologischer Indikator für einen Alkoholkonsum steht mit dem Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT) zur Verfügung. Das Transferrin ist im unterschiedlichen Ausmaß mit Kohlenhydratanteilen, die Sialinsäure enthalten, verknüpft. Der chronische Missbrauch von etwa 60g Ethanol pro Tag führt zu einem Verlust von Kohlenhydratketten mit Sialinsäuren, wobei der Anteil an „kohlenhydrat-defizienten“ Glykoformen gegenüber dem Gehalt im Serum des Gesunden zunimmt. Der „Analyt“ CDT wurde in jüngster Zeit neu definiert und bezieht sich allein auf das Disialotransferrin. Ein patho-

logischer CDT-Wert wird nach etwa zwei Wochen chronischen Alkoholmissbrauchs erreicht. Die Halbwertszeit des CDT nach Abstinenz ist vom Ausgangswert abhängig und beträgt etwa 5–10 Tage, teilweise bis zu 14 Tage. Das Ausmaß des CDT-Anstiegs schwankt abhängig von verschiedenen Faktoren wie z. B. Alter, Trinkverhalten, Körpergewicht und Geschlecht.

Die diagnostischen Sensitivitäten und Spezifitäten von CDT unterscheiden sich wesentlich in Patientenkollektiven mit geringer Prävalenz und mit hoher Prävalenz. So werden in Kollektiven mit geringer Prävalenz unter Umständen $\geq 50\%$ der Alkoholiker nicht erkannt, das heißt, zum Screening des Alkoholkonsums ist CDT genauso wenig geeignet wie GGT. Selbst bei hoher Prävalenz werden mit CDT durchschnittlich 30% der Alkoholiker übersehen. Die Spezifität von CDT für Alkoholiker oder Hochrisikotrinker liegt in Kollektiven mit hoher Prävalenz im Mittel zwar über 85%, das bedeutet aber, dass unter Umständen 15% der Nichtalkoholiker oder mehr mit einem falsch positiven Ergebnis belastet werden. Falsch hohe CDT-Werte werden unter anderem bei chronisch aktiver Hepatitis, genetischen Transferrin-Varianten und dem CDG-Syndrom (Congenital Disorder of Glycosylation) beobachtet.

Die Ergebnisse der Alkoholmarker sollten daher nie isoliert, sondern immer im Kontext aller relevanten Faktoren wie dem klinischen Bild, der Anamnese und dem psychischen sowie physischen Gesundheitszustand betrachtet werden. ♦



Pharmakogenetik – Der aktuelle Stand Teil 1

————— *Richtlinie der* —————→

Gendiagnostik-Kommission (GEKO)

Das therapeutische Ansprechen eines Patienten auf eine medikamentöse Therapie und das Nebenwirkungsprofil eines Arzneimittels werden im Wesentlichen durch seine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften bestimmt, die wiederum durch eine Reihe verschiedener Faktoren wie beispielsweise Alter, Geschlecht, zugrundeliegende Erkrankungen, Leber- und Nierenfunktion, Komedikation und sogar Schwangerschaft sowie Lebensstil beeinflusst werden. Dabei wird der genetischen Prädisposition eines Individuums eine zunehmend wichtige Rolle für das Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil eines Arzneimittels zugeschrieben.

DR. MED. ATHANASIOS VERGOPOULOS

Etwa 30–50 % aller klinisch verwendeten Medikamente werden durch funktionell polymorphe Enzyme metabolisiert, einschließlich Phase-I-Cytochrom-P450-Enzymen und Phase-II-Enzymen. Die Pharmakogenetik befasst sich mit dem Einfluss der genetischen Variationen auf die Wirksamkeit (bzw. Therapieresistenz) und die Verträglichkeit von Arzneimitteln. Polymorphismen findet man bei vielen Genen, deren Produkte an der Absorption, Biotransformation, der Wirkung am Zielort, dem Abbau und der Ausscheidung von Medikamenten beteiligt sind.

Aktivitätsvermindernde (loss of function) Mutationen in den für den enzymatischen Medikamentenabbau verantwortlichen Genen haben zur Folge, dass Medikamente nur sehr langsam aus dem Körper eliminiert werden können, wodurch es zu Nebenwirkungen kommen kann. Es werden in der Regel ultraschnelle (ultra-rapid, UM), ausgeprägte (extensive, EM), intermediäre (IM) und langsame (poor, PM) Metabolisierer unterschieden. So können bei PM unerwartete Nebenwirkungen und Toxizität durch erhöhte Blutspiegel und bei UM fehlendes Ansprechen aufgrund subtherapeutischer Blutspiegel auftreten.

Sogenannte Prodrugs sind inaktive Vorstufen eines Arzneistoffs, die erst durch die Verstoffwechslung aktiviert werden. Beispiele hierfür sind Codein, Tamoxifen oder Clopidogrel, welche durch CYP2D6 bzw. CYP2C19 aktiviert werden. Langsame Metabolisierer sind nicht in der Lage, solche Prodrugs zu pharmakologisch aktiven Metaboliten umzubauen. So kann es zum Wirkverlust der Substanz kommen.

Somit können Behandlungen mit Medikamenten auf die individuellen Voraussetzungen und Bedürfnisse der Patienten im Sinne einer personalisierten Medizin zugeschnitten werden. Im besten Falle ist im Vorfeld einer pharmakogenetischen Untersuchung bereits durch TDM bekannt, ob der Serumspiegel des Wirkstoffs außerhalb des therapeutischen Bereichs liegt, wobei etwaige nicht genetische Ursachen dafür bereits ausgeschlossen werden konnten. Derzeit kommt die pharmakogenetische Diagnostik vorwiegend im Bereich der Tumorthherapie routinemäßig zum Einsatz. Hierbei wird zumeist das Tumormaterial auf Mutationen im drug target des Wirkstoffs untersucht. Auf solche für die Onkologie und Hämatologie spezifische, in Geweben auftretende somatische Muta-

Lesen Sie weiter auf Seite 8 >



Pharmakogenetik – Der aktuelle Stand (Teil 1)
Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)
> Fortsetzung von Seite 7

tionen und deren Companion Diagnostics wird nicht ausführlich in diesem Artikel eingegangen.

Bei der Auswahl einer pharmakogenetischen Untersuchung sind die Empfehlungen bzw. die Hinweise der pharmakologischen Fachgesellschaften [z. B. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA), U. S. Food and Drug Administration (FDA)], die Fachinformationen der Medikamente (drug labels) und die pharmakogenetischen Datenbanken mit Richtlinien und Dosierungsempfehlungen anhand des Genotyps, wie z. B. das Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) des US-amerikanischen PharmGKB Netzwerkes (Pharmacogenomics knowledge base, www.pharmgkb.org), die Royal Dutch Association for the advancement of Pharmacy-Pharmacogenetics Working Group (DPWG) und das Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS) zu berücksichtigen. In Deutschland wurden die GEKO-Richtlinie sowie die AGNP-Konsensus-Leitlinie für Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie unter Berücksichtigung der Pharmakogenetik entwickelt.

GEKO-RICHTLINIE

Die im Jahr 2016 von der Gendiagnostik-Kommission veröffentlichte Richtlinie befasst sich mit der Beurteilung genetischer Eigenschaften des Menschen in Hinblick auf die Anwendung von Arzneimitteln. Laut der Richtlinie werden die pharmakogenetischen Eigenschaften folgenden Bedeutungsstufen zugeordnet:

1. sehr hohe Bedeutung
2. hohe Bedeutung und
3. moderate oder geringe Bedeutung

Von sehr hoher Bedeutung bzw. beispielhaft für die obligate Integration der Pharmakogenetik in therapeutische Entscheidungen ist die Begleitdiagnostik von HLA-B*57:01 bei der Anwendung von Abacavir bei HIV-Infektion. Lebensbedrohliche Hautüberempfindlichkeitsreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom) können hierdurch zuverlässig vermieden werden.

Von sehr großer Relevanz sind ebenfalls bestimmte Mutationen des CFTR-Gens für die Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) mittels Ivacaftor. Bisher sind mehr als 1.900 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt, die mit der CF zusammenhängen können. Der Arzneistoff Ivacaftor greift sehr spezifisch nur bei einer bestimmten Mutation (Gly551Asp) im CFTR-Gen und ist laut Zulassungsunterlagen der EMA zur Therapie der CF bei Patienten ab sechs Jahren indiziert, die homozygote Träger dieser Mutation sind.

Als Beispiel von pharmakogenetischen Eigenschaften mit hoher Bedeutung wird das TPMT-Gen genannt. Das Phase-II-Enzym Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) ist in der Metabolisierung von Thiopyriminen (z. B. von Azathioprin und 6-Mercaptopurin) involviert. Es gibt eine trimodale Verteilung der TPMT-Aktivität in der kaukasischen Bevölkerung. 88,6% der Probanden weisen eine hohe TPMT-Enzymaktivität, 11,1% eine intermediäre Aktivität und 0,3% keine TPMT-Aktivität auf. Homozygote Träger der nicht aktiven TPMT-Variante (Nichtmetabolisierer) entwickeln bei normaler Dosierung einer Purinanaloga-Therapie regelhaft Leukopenien bis hin zur lebensbedrohlichen Panzytopenie.

Auch für Heterozygote ist das Risiko einer Myelosuppression mit einem damit einhergehenden erhöhten Infektions- und Blutungsrisiko im Vergleich zum Wildtyp deutlich erhöht. Die EMA, das CPIC und die DPWG empfehlen ausdrücklich, den TPMT-Status vor Therapiebeginn zu testen, um die Startdosis anpassen zu können. Die Thiopurin-induzierte Myelotoxizität wird ferner von einer Vielzahl weiterer Faktoren wie Alter, Nierenfunktion und Begleitmedikation beeinflusst. Nur ein Drittel dieser Patienten weist TPMT-Varianten auf. Daher ersetzt die TPMT-Diagnostik nicht die regelmäßige Bestimmung des Blutbildes zur Diagnostik einer Azathioprin- bzw. 6-Mercaptopurin-induzierten Myelotoxizität.



Darüber hinaus erklärt ein prävalentes Risikoallel im NUDT15-Gen einen Großteil der im koreanischen und asiatischen Raum auftretenden Thiopurin-assoziierten Leukopenien.

WEITERE ZYTOSTATIKA MIT RELEVANTER PHARMAKOGENETIK VON GERINGERER ROLLE

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) und 5-Fluorouracil: Das Enzym ist zu 80% für die Verstoffwechslung des Chemotherapeutikums 5-Fluorouracil (5-FU) und dessen Prodrugs Capecitabin verantwortlich. Das DPYD-Gen ist polymorph und Gen-Varianten, die zu einer DPD-Defizienz führen, können mit einer schweren bis tödlichen Toxizität (Mukositis, Diarrhö und Leukopenie) einhergehen. Auch wenn die Datenlage noch teilweise widersprüchlich ist, gibt es Empfehlungen von Fachgesellschaften sowie einen Hinweis in der Fachinformation von 5-FU bezüglich einer angepassten Dosierung aufgrund des Genotyps. Eine Genotyp-angepasste Therapie wird vom CPIC empfohlen.

UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) und Irinotecan: UGT1A1 ist am Abbau des Chemotherapeutikums Irinotecan beteiligt. Die Enzymaktivität bei Patienten mit kongenitalem UGT1A1-Mangel (Crigler-Najjar-Syndrom, Morbus Meulengracht) ist herabgesetzt. Bei diesen Patienten kann es zu hämatologischen Nebenwirkungen (z. B. Neutropenie) unter moderaten bis hohen Irinotecan-Dosen kommen. Daher sollte eine genaue Überwachung des Blutbildes erfolgen.

Diese Hinweise sind in die Fachinformation aufgenommen. Genotyp-basierte Dosisempfehlungen liegen ebenfalls vor. Neben einer Anpassung der Irinotecan-Dosis ist es in einigen Fällen mit neueren Substanzen, wie Cetuximab oder Bevacizumab bzw. mit einer Behandlung mit Kolonie-stimulierenden Faktoren vor dem ersten Chemotherapiezyklus zu kombinieren.

Weitere Beispiele mit laut GEKO hoher pharmakogenetischer Bedeutung betreffen die genetischen Eigenschaften der Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9), die zum Teil bei der interindividuell unterschiedlichen Metabolisierung von Antidepressiva und Antipsychotika eine Rolle spielen. Darauf wird im zweiten Teil dieser Arbeit im nächsten Heft eingegangen.

Für andere Medikamente, wie z. B. Metoprolol, sind Genvarianten der Cytochrom-Enzyme (CYP2D6) von geringerer Bedeutung. Ein klinischer Nutzen der pharmakogenetischen Untersuchung, z. B. für die Behandlung der Hypertonie oder Herzinsuffizienz ist zwar nicht nachgewiesen, die Feststellung dieser pharmakogenetischen Eigenschaften kann jedoch im Einzelfall zur Klärung unerwünschter Wirkungen beitragen. Für die Antiarrhythmika Propafenon und Flecainid gibt es Hinweise auf stark unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften in Abhängigkeit vom CYP2D6-Genotyp, eine Evaluierung der Dosisanpassung basierend auf dem Patientengenotyp in prospektiven Studien steht jedoch noch aus.

Als Beispiele mit moderater oder geringer Bedeutung werden von der GEKO Mutationen im SLCO1B1-Gen genannt. So weisen homozygote Träger der Variante c.521T>C im organischen Anionentransporter OATP1B1 (SLCO1B1) ein 17-fach erhöhtes Myopathierisiko unter Verabreichung vom 80 mg Simvastatin auf. Die EMA hat dies zum Anlass genommen, in der Zulassung von Simvastatin-haltigen Arzneimitteln auf diese Assoziation und die Existenz von entsprechenden Genotypisierungstests hinzuweisen. Die Fachinformation empfiehlt, wenn möglich eine Genotypisierung in die Therapieplanung einzubeziehen. ♦

Die Teile 2 und 3 dieses Artikels lesen Sie in den folgenden Ausgaben des Magazins von Labor 28.

Systemische Sklerose

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine heterogene Multiorganerkrankung unklarer Ätiologie, die durch eine entzündliche Fibrose der Haut und innerer Organe, Vaskulopathie und Autoimmunität gekennzeichnet ist. Sie zählt zu den klassischen immunologischen Bindegewebserkrankungen (Kollagenosen). Frauen sind häufiger betroffen als Männer.* Der mittlere Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

* Verhältnis ca. 5:1

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

2013 wurden vom American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) neue Klassifikationskriterien entwickelt (Sensitivität und Spezifität von ca. 90%). Diese legen ein Scoring-System zugrunde, bei dem zur Klassifikation der Systemischen Sklerose eine Gesamtpunktzahl von mindestens neun Punkten durch Addition der jeweils höchsten Punktwerte der einzelnen Kategorien erreicht werden muss (siehe Tabelle 1).

VARIANTEN DER SYSTEMISCHEN SKLEROSE

Die verschiedenen Varianten der Systemischen Sklerose unterscheiden sich hinsichtlich der Ausdehnung an Haut und dem muskuloskelettalem System:

- **Limitierte systemische Sklerose; CREST-Syndrom** (Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Ösophagusmotalitätsstörung, Sklerodaktylie, Teleangiektasien), Sclerosis sine scleroderma
- **Diffuse systemische Sklerose**
- **Overlap-Syndrom:** SSc in Verbindung mit Polymyositis, Systemischem Lupus erythematoses (SLE), Sjögren-Syndrom oder Rheumatoider Arthritis (RA); Mixed Connective Tissue Disease (MCTD; Sharp-Syndrom)
- **Undifferenzierte Systemische Sklerose**

Die Art und Intensität der Organmanifestation (v. a. Lunge, Gastrointestinaltrakt, Niere und Herz) ist prognostisch entscheidend. Die Therapie richtet sich nach der individuellen Krankheitsmanifestation.


Kriterien	Subkriterien	Punkte
Hautfibrose	• Ausdehnung an Fingern beider Hände, Befall über die Region proximal der Fingergrundgelenke hinaus	9
	• Schwellung der Finger	2
	• Sklerodaktylie der Finger	4
Läsionen der Fingerspitzen	• digitale Ulzera (DU) • grübchenförmige Narben	2 3
Teleangiektasien		2
Pathologische Kapillarmikroskopie		2
Pulmonal-arterielle Hypertonie und/oder interstitielle Lungenerkrankung	• PAH	2
	• ILD	2
Raynaud-Phänomen		3
SSc-assoziierte Autoantikörper	• Zentromere-AAK	3
	• Scl-70 (DNA-Topoisomerase I)-AAK	3
	• RNA-Polymerase III-AAK	3

Tabelle 1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der Systemischen Sklerose

LABORDIAGNOSTIK BEI VERDACHT AUF SYSTEMISCHE SKLEROSE

Als Basisuntersuchungen und für regelmäßige Verlaufskontrollen sind insbesondere die Untersuchung des gr. BB, von Leber- und Nierenfunktionsparametern, CK, systemischen Entzündungszeichen (CRP bzw. BSG), Komplementfaktoren (C3, C4), Urinstatus und Gesamteiweiß im Urin sowie NT-proBNP (als Suchtest für die PAH) indiziert.

Positive Autoantikörper (AAK) gehören zu den Schlüsselmerkmalen der Systemischen Sklerose. Antinukleäre Antikörper (ANA) liegen bei mehr als 90% der SSc-Patienten vor. Die für die systemische Sklerose spezifischen bzw. mit ihr assoziierten AAK, die große Bedeutung hinsichtlich der zu erwartenden Organmanifestation und Prognose haben, sind im entsprechenden Immunoblot nachweisbar (*siehe Tabelle 2*).

Bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung anderer Krankheitsbilder, die ebenfalls mit Hautfibrose einhergehen (z. B. Morphea, Eosinophile Fasziitis, Skleromyxödem, Diabetische Cheiropathie, nephrogene systemische Fibrose), kommen dem Muster der Hautbeteiligung, einem koexistenten Raynaud-Phänomen, der pathologischen Kapillarmikroskopie und dem AAK-Status eine große Bedeutung zu. 

IMPRESSUM

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: Dezember 2019



Gedruckt auf 100 % Altpapier
Aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft

AAK gegen	Prävalenz	Hautbeteiligung	Assoziierte Organbeteiligung/ Erkrankung bzw. wichtige Komplikationen
Scl-70	9,4–42 %	diffus (limitiert)	ILD, renale Krise, frühe DU
Zentromere	20–40 %	limitiert	PAH, späte DU; Vorkommen auch bei PBC (Primär biliärer Cholangitis)
RNA-Polymerase III	11 %	diffus	Tumorassoziation, renale Krise, rasch progrediente Hautfibrose
Fibrillarin (U3-RNP)	4–10 %	diffus/limitiert	ILD, PAH, renale Krise, Myokard-fibrose, gastrointestinale Beteiligung
U1-RNP	6–7 %	limitiert	MCTD; auch bei SLE, anderen Kollagenosen oder RA
Th/To	2–5 %	limitiert	ILD, PAH, renale Krise
PM-Scl	2 %	limitiert	Overlap mit Polymyositis
Ku	1,5–5 %	limitiert	Overlap mit Polymyositis; auch bei SLE

Tabelle 2: Immunoblot zum Nachweis von Autoantikörpern (AAK) bei Systemischer Sklerose

Literatur

- 1.) Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis. An ACR/EULAR Collaborative Initiative. Arthritis Rheum 2013;65(11):2737-2747
- 2.) Becker MO, Distler O, Maurer B. Systemische Sklerose – klinisches Bild, Diagnostik und Therapie. Z Rheumatol 2019;78:439-457
- 3.) Jendrek ST, Kahle B, Riemekasten G. Imitatoren der systemischen Sklerose. Z Rheumatol 2019;78:14-23



Die medizinischen Informationen und Diagnostischen Pfade von Labor 28 finden Sie stets aktuell auf unserer Website.



LABORINFORMATIONEN

ALLERGIE

- Allergiediagnostik bei Kindern
- Rekombinante Allergene
- Exogen-allergische Alveolitis
- CD 63-Aktivitätsmarker
- Pseudoallergie (Diaminoxidase als Marker der Histamin-Intoleranz)
- Trypsase

ENDOKRINOLOGIE/STOFFWECHSEL

Diabetes mellitus

- Standardisierung der Bestimmung von HbA_{1c}
- Diagnose Diabetes mellitus mit HbA_{1c}
- Autoantikörperdiagnostik beim Diabetes mellitus
- Glukoseunabhängiger Risikomarker bei Diabetes mellitus Typ 2
- Intaktes Proinsulin/Insulinresistenz

Schilddrüse

- Schilddrüse und Fertilität
- Schilddrüse und Schwangerschaft

Hypertonus

- Hypertonie-Zusammenfassung
- Katecholamine – Katecholaminmetabolite
- Primärer Hyperaldosteronismus

Fettstoffwechsel

- Fettstoffwechselstörungen
- Lipide Entscheidungsbereiche – Update 2015
- Zielwerte bei Hyperlipidämie
- Lipidelektrophorese
- Lipoprotein (a)
- Procam-Risiko-Score

Gynäkologische Endokrinologie

- Hormone bei gestörter Ovarfunktion
- Anti-Müller-Hormon (AMH)
- Diagnostik PCOS
- Adrenale Hyperandrogenämie
- Prolaktin
- Makroprolaktin
- Schilddrüse und Fertilität
- Schilddrüse und Schwangerschaft
- Präeklampsie
- HELLP-Syndrom

Andrologie

- Hypogonadismus des Mannes
- Gynäkomastie

Knochenstoffwechsel

- Osteoporose-Knochenstoffwechsel
- Vitamin D-Mangel/Parathormon

Wachstum

- IGF1, IGFBP-3

Wasserhaushalt

- CT-proAVP (Copeptin)

GASTROENTEROLOGIE

- Helicobacter pylori – Labordiagnostik
- Helicobacter pylori – Antigennachweis
- Rationelle Labordiagnostik bei akuter Pankreatitis
- Pankreasinsuffizienz
- Akute hepatische Porphyrie
- Interpretation pathologischer Leberwerte
- Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)
- Autoimmune Lebererkrankungen
- Morbus Wilson
- Hämochromatose
- α1-Antitrypsin (AAT)-Mangel
- Laktose-Intoleranz
- Zöliakie – Labordiagnostik
- Zöliakie – HLA-DQ2/DQ8-Bestimmung
- Calprotectin im Stuhl
- Prokollagen-III-Peptid

HÄMATOLOGIE

- Anämie/Eisenstoffwechsel
- Vitamin B12/HoloTC
- Retikulozytenproduktionsindex (RPI)
- Eosinophilie
- RDW

- Gezielte Anforderung eines manuellen Blutaussstrichs – wann indiziert?
- Kryoglobuline
- Kälteagglutinine
- Erythropoetin (EPO)
- Stufendiagnostik bei V. a. eine Hämoglobinopathie
- Thalassämie-Diagnostik
- Lymphom-Diagnostik
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

HÄMOSTASEOLOGIE

- Mildes Blutungsleiden bei Erwachsenen
- Verlängerte aPTT
- Quick-Test (TPZ) und INR
- Diagnostik von Thrombozytenfunktionsstörungen (PFA-100®)
- Pseudothrombozytopenie (PTP)
- Thrombozytenantikörper, Blutungsgefahr bei reifen Neugeborenen
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
- Update Thrombophiliediagnostik
- APC-Resistenz/Faktor V-Mutation
- Faktor II-Mutation
- Antiphospholipid-Syndrom (APS)
- Homocystein
- MTHFR-Mutation
- Thrombophiliediagnostik in der Schwangerschaft
- D-Dimer
- Fibrinolyse-System
- Anti-Faktor-Xa-Einheiten (Überwachung der NMH-Therapie)
- Überwachung der Therapie mit Fondaparinux
- Clopidogrel-/ASS-Non-Responder (Multiplate®)
- Einfluss neuer oraler Antikoagulantien auf Gerinnungsanalysen
- Dabigatran, Rivaroxaban: Neue Testverfahren zur Konzentrationsbestimmung

IMMUNOLOGIE/RHEUMATOLOGIE

- ANA
- Klassifikationskriterien der RA: Stellenwert der CCP-AK
- Rheumatologie
- Reaktive Arthritiden
- HLA-B 27
- Autoantikörperdiagnostik beim Diabetes mellitus
- Immundefekte
- IgG-Subklassen
- Bullöse Autoimmunerkrankungen der Haut
- Angioödem
- Sinnvolle Labordiagnostik beim sekundären Raynaud-Syndrom
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- C-reaktives Protein (CRP), wichtiger Entzündungsmarker
- Kapillarelektrophorese
- Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

MEDIKAMENTE/DROGEN

- Drogenscreening im Urin
- Alkoholabusus: Biomarker zur Diagnostik
- TDM-Psychofarmaka/Medikamenten-Tabelle
- Immunsuppressiva
- Anti-HIV-Medikamente (TDM)
- TNFα-Antagonisten
- Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) – ein pharmakogenetischer Biomarker

MIKROBIOLOGIE UND HYGIENE

- Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)
- Aspergillose – Serodiagnostik der invasiven Infektion
- Blutkultur-Diagnostik
- Bordetella pertussis (Keuchhusten)
- Borreliose
- Candida-Serologie

- Chlamydia trachomatis + Neisseria gonorrhoeae, Direktnachweise
- Chlamydieninfektionen – Serologie
- Clostridioides (Clostridium) difficile
- Cytomegalievirus (CMV)
- Epstein-Barr-Virus (EBV)
- FSME
- Harnwegsinfektionen – Mikrobiologische Diagnostik
- Mykosen (Haut, Nägel, Haare) – Gewinnung von Untersuchungsmaterial
- Helicobacter pylori – Labordiagnostik
- Helicobacter pylori – Antigennachweis
- Hepatitis: Virushepatitiden
- Hepatitis C – Serologie
- Hepatitis E
- HBV/HCV – PCR-Diagnostik
- HIV-viral load
- HIV – Labordiagnostik
- Humane Papillomviren – Nachweis und Charakterisierung
- Hygiene
- IL28B – prognostischer Marker der HCV-Therapie
- Influenza
- Legionellose
- Listeriose
- Lymphknotenschwellung – Lymphotrope Infektionserreger
- MRGN
- MRSA-Screening
- Norovirus
- Parodontitis
- Parvovirus B19-Infektion
- Parvovirus B19-Infektion in der Schwangerschaft
- Procalcitonin (PCT)-Update
- RSV – Antigennachweis
- Sexuell übertragbare Erkrankungen (STD, sexually transmitted diseases)
- MRSA
- Syphilis – Labordiagnostik
- Tbc – Mikrobiologische Diagnostik
- Tbc – QuantiFERON®-Test
- Toxoplasmose in der Schwangerschaft
- Trinkwasserverordnung
- Varizella Zoster-Virus – Labordiagnostik
- Varizella Zoster-Virus-Infektion in der Schwangerschaft

NEPHROLOGIE

- Harnstatus
- Mikroalbuminurie
- CKD-EPI-Formeln
- Diagnostik der Proteinurie
- Cystatin C
- Renale Anämie

NEUROLOGIE

- Liquor-Stufendiagnostik
- Laborkonstellation bei ZNS-Erkrankungen
- Multiple Sklerose
- Demenz
- Paraneoplastische Syndrome des ZNS
- Sinnvolle Labordiagnostik bei Polyneuropathie

ONKOLOGIE

- Tumormarker-Übersicht
- Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern
- Tumormarker in der Gynäkologie
- Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
- HE4: Tumormarker beim Ovarialkarzinom
- PSA/freies PSA
- PLAP (Seminom)
- Monoklonale Gammopathie
- Freie Leichtketten (Kappa, Lambda)
- Lymphom-Diagnostik
- Thymidinkinase
- Tumormarker S-100 (malignes Melanom)

- Biomarker bei Kolonkarzinom: Septin 9, M2-PK, Hämoccult, Hb-immunologisch
- NMP-22 (Blasenkarzinom)
- Neuroendokrine Tumoren (Karzinoide)

PRÄNATALDIAGNOSTIK

- FMF-Ersttrimester-Screening
- Integriertes Screening
- Quadruple-Test

PRÄVENTION/KARDIOLOGIE

- Troponin T high sensitive
- NT-pro-BNP
- CK-Isoenzym-Elektrophorese
- Hypertonie
- Zielwerte bei Hyperlipidämien
- CRP bei kardiologischer Fragestellung
- Homocystein
- Glukoseunabhängiger Risikomarker bei Diabetes mellitus Typ 2
- MTHFR-Mutation
- Mikroalbuminurie
- Procam-Risiko-Score
- Antioxidanzien

SPURENELEMENTE

- Schwermetalle als Spurenelemente und Schadstoffe
- Magnesium
- Zink
- Selen

DIAGNOSTISCHE PFADE

Akute Lymphknotenschwellung

Anämie – eine Übersicht

Antiphospholipid-Syndrom

Ausschluss einer Proteinurie

Blutungsneigung I

Blutungsneigung II

Diagnostik bei isolierter PTT-Verlängerung

Diagnostik IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie

Differenzierung Hämaturie

Endokriner Hypertonus

Erythrozytose

Essentielle Thrombozytose

Fieber unklarer Genese

Hämolytische Anämie

Hyperkalziämie

Hypokalziämie

Inhalationsallergie

Isolierte Quickwert-Verminderung

Lebererkrankung

Lymphozytose

Monoklonale Gammopathie

Monozytose

Morbus Wilson

Neutrophile Leukozytose

Reaktive Arthritis

Rheumatoide Arthritis

Schilddrüse – Hyperthyreose

Schilddrüse – Hypothyreose

Schilddrüse und Schwangerschaft

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Thrombose-Erstereignis

Unklare Ferritinerhöhung

Verdacht auf Hämoglobinopathie

Verdacht auf Insektenallergie – Biene/Wespe