

## Laborreform 2018 – erste Erfahrungen und Bewertungen nach fast zwei Quartalen Laufzeit

**Seit dem 1. April ist die „erste Stufe“ der Laborreform in Kraft. Das Ziel war eine wirksamere Mengensteuerung für Laborleistungen, wobei eine Mengenreduktion angestrebt ist. Beachtenswert ist dabei, dass die aktuell für die Patientenversorgung in Anspruch genommene Menge an Laboruntersuchungen nach eigenen Auswertungen der KBV den Versorgungsnotwendigkeiten entsprechen, also den tatsächlichen medizinischen Bedarf widerspiegeln.**

Wir haben als Labor 28 einige Informationsveranstaltungen zu den Inhalten dieser ersten Stufe der Laborreform durchgeführt und dabei eine ebenso gute wie konstruktive inhaltliche und sachbezogene Diskussion unter Haus- und Fachärzten erlebt. Hier gab es den sonst vielfach „herbeigeredeten“ Konflikt zwischen den beiden großen Gruppen gar nicht. Einhellig war die überwiegende Mehrheit der Teilnehmer der Auffassung, dass es noch eine Reihe handwerklicher Fehler in der Reform gibt, die es zu korrigieren gilt.

Diese Änderungswünsche betreffen vor allem die sog. Ausnahmeindikationen und die hier zugeordneten Ziffernkränze. Es gab wenig Verständnis dafür, dass eine erhebliche Anzahl an medizinisch notwendigen Laboruntersuchungen in den Ziffernkränzen keine Berücksichtigung findet und damit einer bewussten Mengensteuerung unterzogen werden soll.



Im Nachgang ist eine Fragebogenaktion entstanden, bei der wir Sie um Ihre Einschätzung und konkreten Anpassungsvorschläge gebeten haben. Diese auch von vielen anderen fachärztlichen Laboren in Deutschland durchgeführte Aktivität wird zurzeit ausgewertet. Wir sehen in den zahlreichen Rückläufern eine klare Bestätigung der obigen Position. In den Antworten stützen die haus- und fachärztlichen Kolleginnen und Kollegen die Bemühungen aus dem Labor heraus, sich für die Etablierung interdisziplinär erarbeiteter und konsentierter Diagnostischer Pfade für die Labormedizin zur Verbesserung der Indikationsstellung einzusetzen. Dieser Haltung fühlen wir uns im Labor 28 seit mehreren Jahren bereits verpflichtet und haben hier bereits mehr als 30 solcher Pfade zusammen

mit Ihnen erarbeitet und publiziert. Uns freut in dem Zusammenhang sehr, dass die Bewertung dieses Vorgehens in der jährlichen Befragung zur „Kundenzufriedenheit“ auch 2018 insgesamt sehr positiv ausgefallen ist und dass die Mehrheit von Ihnen die Diagnostischen Pfade als hilfreich für die Stellung einer Diagnose und auch für die Einschätzung bzw. Bewertung einer Therapie ansehen.

Als ein ärztlich verantwortetes „Konditionalfach“ sind die fachärztlichen Disziplinen der Laboratoriumsmedizin sowie der Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie eine wichtige Grundlage für ein verantwortungsvolles und modernes Gesundheitswesen. Prävention und Früherkennung von Krankheiten, richtige Diagnosen als Voraussetzung einer optimalen Therapie und deren Steuerung sind insbesondere durch eine zeitgerecht und auch in strukturschwachen ländlichen Gebieten, flächendeckende und qualitätsgesicherte verfügbare fachärztlich verantwortete Labordiagnostik gesichert, deren Kompetenz und Innovationsbereitschaft auch ausreichend wertgeschätzt werden sollte. Dabei stehen wir Fachärztinnen und Fachärzte im Labor auch heute schon für einen verantwortungsvollen Umgang mit den begrenzt zur Verfügung stehenden Geldern zur Finanzierung dieses Bedarfs an Patientenversorgung aus dem Labor. „Medical Leadership“, eine bestmögliche me-

Inhalt:	Seite
Laborreform 2018 – erste Erfahrungen und Bewertungen nach fast zwei Quartalen Laufzeit . . . . .	1
Geänderte Empfehlungen zu Screening und Diagnostik des Gestationsdiabetes . . . . .	2
Das Blutbild (BB) – Untersuchung oft aufwändiger als allgemein angenommen . . . . .	3
Candida auris: ein multi-resistenter Hefepilz mit dem Potenzial für nosokomiale Ausbrüche . . . . .	4
Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) – ein pharmakogenetischer Parameter zur Therapieoptimierung vor Einsatz von Thiopurinen . . . . .	5
Diagnostik der Medikamentenallergie vom Soforttyp (Typ I, IgE vermittelt) . . . . .	6
Juvenile idiopathische Arthritis . . . . .	7
Aufstellung unserer LaborInfos . . . . .	8

dizinische Patientenversorgung auf medizinisch-ärztlichem wie wissenschaftlich und technisch höchstem Stand, steht für uns an oberster Stelle, auch unter den sich abzeichnenden, für uns erheblich belastenden äußeren Rahmenbedingungen.

Unsere Position ist unverändert, dass eine wirtschaftliche Verordnung bzw. Veranlassung von Laborleistungen darin zu sehen ist, dass bei der ärztlichen Indikationsstellung für

Labor allein medizinisch-ärztliche Fragestellungen bedeutsam sind und die für die Versorgung medizinisch richtigen und benötigten Laboruntersuchungen ausgewählt werden. Hierzu wollen wir durch Entwicklung von solchen Standards für die wichtigsten Indikationen beitragen. Es ist ausdrücklich zu begrüßen, dass die KBV ihren begonnenen Workshop von Hausärzten, Internisten und Laborärzten zur Verbesserung der Indikationsstellung für Laboruntersuchungen weiterführt.

Insofern empfehlen wir auch weiterhin, die Laboruntersuchungen zu erbringen bzw. zu veranlassen, die ärztlich-medizinisch indiziert sind. Es wird auch darauf ankommen, dass wir hier arztgruppenübergreifend dafür einstehen, dass die Patienten das erhalten, was für ihre Behandlung medizinisch-ärztlich notwendig und richtig ist. Das gilt für alle Arztgruppen gleichermaßen.

## Geänderte Empfehlungen zu Screening und Diagnostik des Gestationsdiabetes

**Die im Februar 2018 veröffentlichte 2. Auflage der S3-Leitlinie zum Gestationsdiabetes (GDM)<sup>1</sup> empfiehlt allen Schwangeren zwischen 24+0 und 27+6 SSW die Durchführung eines oralen Glukosetoleranz-Tests mit 75 g Glukose (75 g-oGTT).**

Der in den Mutterschaftsrichtlinien vorgesehene 50 g-Screeningtest wird u. a. aufgrund mangelnder Sensitivität von den Fachgesellschaften explizit nicht mehr empfohlen. Durch den erhöhten Aufwand für den 75 g-oGTT bleibt die Akzeptanz im Praxisalltag abzuwarten.

Als weitere Gründe für die Ablehnung des 50 g-Screeningtests nennen die AG Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) sowie die AG Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) die mäßige Reproduzierbarkeit und die fehlende Validierung der Grenzwerte an perinatalen Endpunkten. Das aktuell in der S3-Leitlinie

empfohlene diagnostische Vorgehen zeigt Diagramm 1.

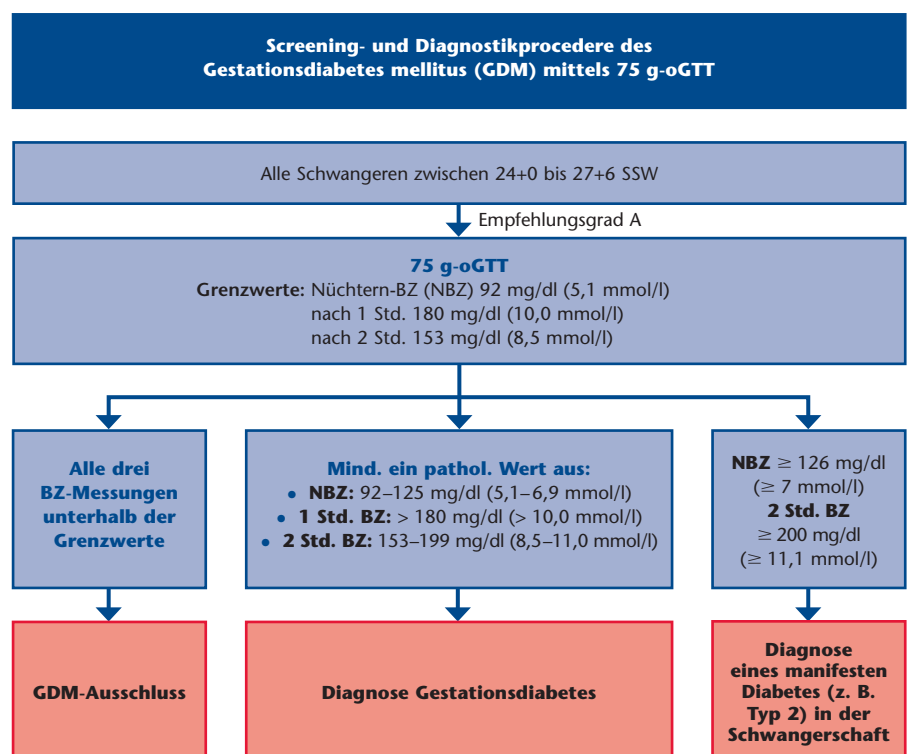
Der u. a. verbesserten Sensitivität des 75 g-oGTT stehen der erhöhte **infrastrukturelle und personelle Aufwand** sowie die **Mehrbelastung für die Schwangere** gegenüber:

Könnte der 50 g-Screeningtest zu einer beliebigen Tageszeit an der nicht-nüchternen Patientin mit lediglich einer Blutentnahme durchgeführt werden, so sind zur korrekten Durchführung des 75 g-oGTT drei Blutentnahmen erforderlich. Zusätzlich muss die Schwangere zwingend nach Einhaltung einer Nüchtern-

periode von mind. 8 Stunden zum Test erscheinen und sollte mit dem Test zwischen 6 und 9 Uhr beginnen. Die Wartezeit der Patientin in der Praxis verdoppelt sich zudem beim 75 g-oGTT gegenüber dem 50 g-Screeningtest von einer auf zwei Stunden.

So weisen bspw. die *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft* sowie die *Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin* in der *Nationalen VersorgungsLeitlinie zum Typ 2 Diabetes*<sup>2</sup> darauf hin, dass der „orale Glukose-Toleranz-Test [...] in der hausärztlichen Praxis wegen des hohen Aufwandes [...] keine wesentliche Rolle“ (mehr) spielt.

Diagramm 1 (modifiziert nach <sup>1)</sup>, © MVZ Labor28 GmbH)



### Impressum

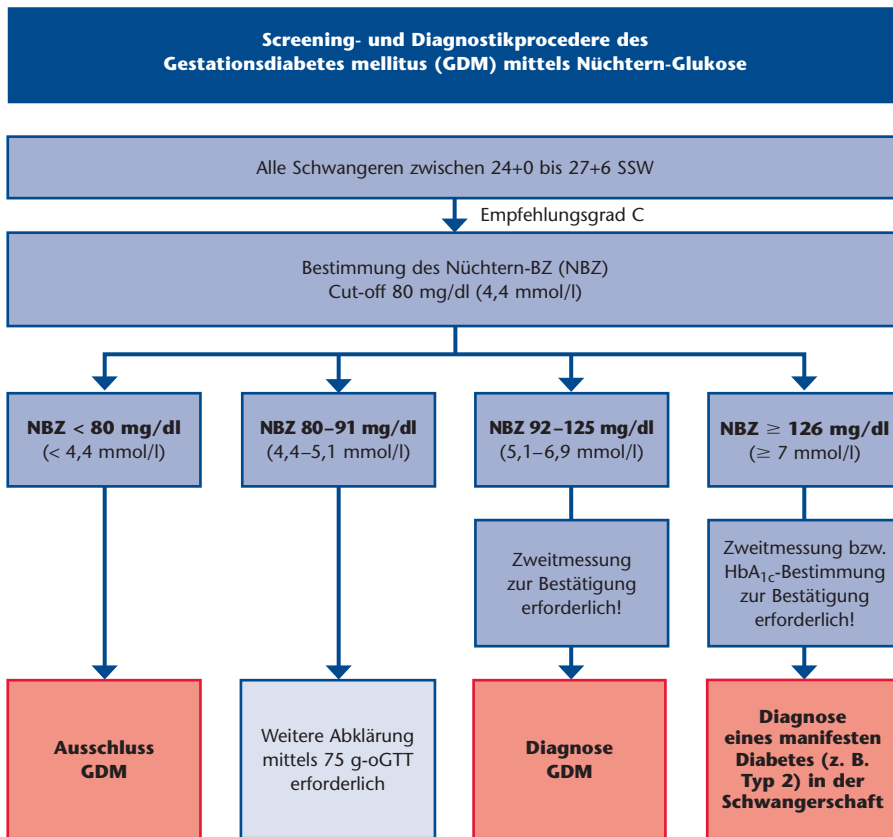
Herausgeber und verantwortlich für den Inhalt:  
Dr. med. Michael Müller  
Facharzt für Laboratoriumsmedizin  
Geschäftsführer  
der Labor 28 Management GmbH  
Mecklenburgische Str. 28  
14197 Berlin  
Telefon 030. 82093-330  
Telefax 030. 82093-301  
info@labor28.de  
www.labor28.de



SONIC  
HEALTHCARE  
GERMANY

Erscheinungsweise:  
3 Ausgaben im Jahr  
Auflage: 2000 Stück

Diagramm 2 (modifiziert nach <sup>1)</sup>, © MVZ Labor28 GmbH)



Die Situation in gynäkologischen Praxen dürfte sich ähnlich präsentieren. Daher ist die Praktikabilität der Umsetzung der aktuellen Empfehlungen bei allen Schwangeren in überwiegend gynäkologischen Praxen fraglich.

Als mögliche Alternative nennt die neue S3-Leitlinie das **Screening mittels Nüchtern-**

**glukose**, wobei ein solches Vorgehen nur dem „Empfehlungsgrad C“ entspricht (s. Diagramm 2).

Bei einem **Cut-off von 80 mg/dl (4,4 mmol/l)** kann auf eine weitergehende Abklärung mittels 75 g-oGTT bei ungefähr der Hälfte der Schwangeren verzichtet werden. Un-

komfortabel für Arzt und Patientin ist hierbei das zweizeitige Vorgehen, welches innerhalb eines relativ kurzen Zeitraumes von max. 4 Wochen abgeschlossen sein sollte.

Da die Nüchtern glukose eine gute Korrelation mit dem fetomaternalen Outcome zeigt, wird bei Durchführung eines **50 g-oGTT bei auffälligem Ergebnis** die **ergänzende Bestimmung der Nüchtern glukose empfohlen**. Das anschließende Vorgehen ist analog zu Diagramm 2.

Die Autoren der Leitlinie weisen erneut darauf hin, dass zur Blutentnahme ein Entnahmegefäß mit dem „Zusatz eines sofort (z. B. Citrat/Citratpuffer) und verzögert wirkenden Glykolysehemmers (NaF)“ verwendet werden sollte. Solche Röhrchen stellen wir Ihnen für die Diagnostik des Gestationsdiabetes wie bisher gerne zur Verfügung: Für Kunden, die das Sarstedt-System verwenden, bieten wir das **GlucoEXACT®-Röhrchen** an. Anwender des BD Vacutainer®-Systems können die **VACUETTE® FC Mix Tube** bestellen. Bitte beachten Sie bei beiden Entnahmesystemen die Entnahmehinweise, die der Röhrchen-Lieferung beiliegen.

#### Literatur:

- [1.] S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Auflage 2018. AG Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes Gesellschaft und AG Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.
- [2.] Nationale VersorgungsLeitlinie – Therapie des Typ-2-Diabetes. 1. Auflage; Fassung vom November 2014. Bundesärztekammer, KBV und AWMF.

## Das Blutbild (BB) – Untersuchung oft aufwändiger als allgemein angenommen

Bei der Laboranforderung „**kleines bzw. großes Blutbild**“ wird das von Ihnen eingesendete EDTA-Blut taggleich mittels hochmoderner Hämatologie-Geräte (in unserem Labor XN-Geräte der Firma Sysmex) untersucht und folgende Parameter ermittelt:

#### Kleines BB

- Leukozytenzahl
- Erythrozytenzahl
- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Erythrozytenindices (MCV, MCH, MCHC)
- Thrombozytenzahl

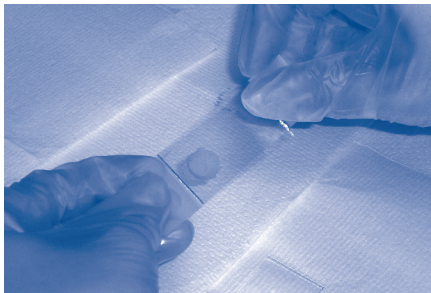
#### Großes BB

- = kleines BB plus Leukozytendifferenzierung
- neutrophile Granulozyten
- eosinophile Granulozyten
- basophile Granulozyten
- Lymphozyten
- Monozyten

Der Vorteil der seit Jahren allgemein üblichen automatisierten Messung von Blutbildern ist zum einen die Schnelligkeit der Methode, zum anderen wird bei der maschinellen Zelldifferenzierung eine weitaus größere Menge an Blutzellen ausgewertet, verglichen mit der manuellen Methodik.

Die Geräte sind aber nicht nur in der Lage oben genannte Parameter sicher zu analysieren, sondern auch atypische Zellen, wie z. B. Blasten, zu erkennen. Mit Hilfe einer angeschlossenen hochkomplexen Software, basierend auf internationalen Konsensus-Empfehlungen, werden sowohl Blutproben mit pathologischen Zellen als auch anderen Auffälligkeiten aussortiert und einer weiteren Abklärung zugeführt.

Selbst wenn „nur“ ein kleines Blutbild angefordert wird, können z. B. Normoblasten identifiziert werden, was eine weitere manuelle mikroskopische Abklärung erfordert.



Oder es ergibt sich der V. a. Kälteagglutinine und das kleine BB muss nach Erwärmen der Probe erneut nachgemessen werden.

Bei Auffälligkeiten der Thrombozyten (Thrombozytenaggregate, Thrombozytopenien) wird eine erneute Analyse mittels Fluoreszenzmessung, ggf. auch eine manuelle Zählung in der Zählkammer oder die mikroskopische Beurteilung eines gefärbten Blutausstrichs abgeschlossen.

Eine automatische Auftragserweiterung zum großen Blutbild durch unser Labor erfolgt in der Regel nicht, ein solches kann aber durch den Einsender am gleichen Tag noch nachgefordert werden.

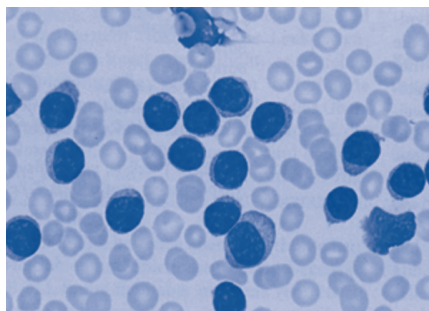
**Proben mit Auffälligkeiten im maschinellen Differenzialblutbild** (z. B. Verdacht auf Blasten, unreife Granulozyten, atypische oder reaktivierte Lymphozyten etc. oder auch ausgeprägte Granulozytose, Monozytose, Lymphozytose) werden erkannt und automa-

tisch ein Blutausstrich (Färbung nach Pappenheim) veranlasst.

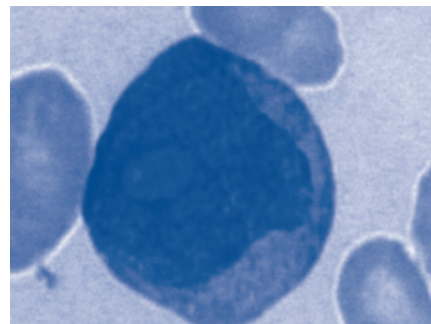
Die manuelle mikroskopische Beurteilung erfolgt durch speziell ausgebildete, erfahrene MTLA. Bleiben Unklarheiten bestehen, wird eine Laborärztin oder ein Laborarzt zur Mikroskopie hinzugezogen, gelegentlich auch einer unserer vor Ort tätigen Hämatologen. So werden ca. 10 % der Differenzialblutbilder im Anschluss an die maschinelle Untersuchung noch manuell nachdifferenziert und nicht selten wird z. B. als Zufallsbefund eine chronisch lymphatische Leukämie entdeckt, seltener aber auch akute Leukämien.

Bei solchen lebensbedrohlichen Befunden wird immer eine Laborärztin oder ein Laborarzt hinzugezogen. Durch sie oder ihn erfolgt dann generell die telefonische Benachrichtigung des veranlassenden Einsenders, damit eine zeitnahe Klinikeinweisung und Therapie des Patienten erfolgen kann.

Chronisch lymphatische Leukämie  
Bild: Labor 28



Blast bei akuter Leukämie  
Bild: Labor 28



Nur bei einigen wenigen Verdachtsdiagnosen sollte **primär ein manuelles Differenzialblutbild** angefordert werden, da die auftretenden Veränderungen auch mit den modernen Hämatologie-Geräten nicht sicher erkannt werden. Dies sind insbesondere: Plasmodien bei Malaria; Fragmentozyten, z. B. bei Thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP); Kugelzellanämie; Thrombozytopathien mit auffälliger Thrombozytenmorphologie; Rezidiv einer akuten Leukämie mit extrem wenigen Blasten.

Durch den Einsatz von hochqualifiziertem Personal und diesem zum Teil sehr aufwändigen diagnostischen Vorgehen wird eine optimale zeitnahe Diagnostik und Übermittlung pathologischer Befunde gewährleistet.

Demgegenüber steht eine im Vergleich ausgesprochen geringe Vergütung! Im EBM wird ein kleines BB mit 0,50 Euro, ein großes BB mit 1,10 Euro und eine manuelle Nachdifferenzierung mit 0,40 Euro vergütet.

## Candida auris: ein multi-resistenter Hefepilz mit dem Potenzial für nosokomiale Ausbrüche

**Seit seiner Erstbeschreibung in Japan 2009 hat der Hefepilz *Candida auris* (*C. auris*) großes Interesse, nicht nur in wissenschaftlichen Kreisen, sondern auch in der Boulevardpresse als „mysteriöser Killerpilz“ gewonnen. Retrospektive Untersuchungen datieren die erste Isolierung inzwischen in das Jahr 1996 in Südkorea zurück. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO), das amerikanische und europäische „Center for Disease Prevention and Control“ (CDC und ECDC) sowie das deutsche Nationale Referenzzentrum für invasive Mykosen (NRZMyk am Hans-Knöll-Institut in Jena) haben Informationskampagnen gestartet, um die Aufmerksamkeit für diese neu entdeckte *Candida*-Spezies zu erhöhen, nachdem es in den letzten Jahren weltweit zu mehreren nosokomialen Ausbrüchen mit hoher Letalität (ca. 33–57 %) bei invasiven Infektionen gekommen war. Wir haben deshalb für Sie im nachfolgenden Text den aktuellen Wissensstand zu *C. auris* zusammengefasst:**

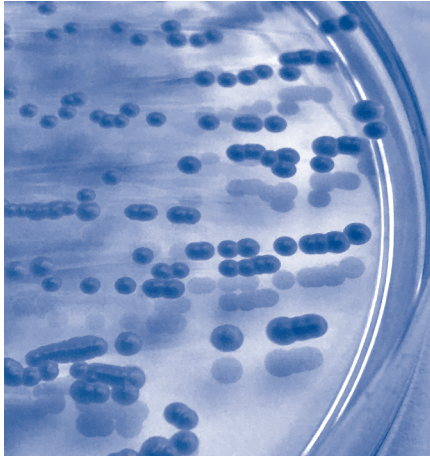
*C. auris* kann durch Schmierinfektion von Mensch zu Mensch übertragen werden und Wochen bis Monate auf Oberflächen überleben. Diese Eigenschaft hat es *C. auris* ermöglicht, bereits in mehreren Ländern schwer kontrollierbare nosokomiale Ausbrüche zu verursachen (u. a. in Großbritannien, Spanien, USA, Indien). Die epidemiologischen Daten werden regelmäßig auf der Homepage des

CDC und ECDC aktualisiert. Einzelfälle wurden mittlerweile aus Ländern aller fünf Kontinente berichtet.

Ein großes Problem stellt die häufige Multiresistenz von *C. auris* dar, die die Therapieoptionen limitieren. In den USA waren 93 % der getesteten Isolate resistent gegen Fluconazol, 35 % resistent gegen Amphotericin-B und

7 % resistent gegen Echinocandine. Resistenzen gegen zwei Antimykotika-Klassen zeigten 41 % der Isolate und weitere 3 % waren resistent gegen alle drei Antimykotika-Klassen. Es gibt jedoch bislang keine validierten Grenzwerte zur Resistenzbestimmung und die klinischen Daten lassen noch keine wissenschaftlich fundierte Aussage zum optimalen Therapieregime zu.





Bis dato ist unklar, ob und welche Pathogenitätsfaktoren *C. auris* virulenter machen als andere *Candida*-Spezies. Wie *Candida albicans* besitzt *C. auris* Eigenschaften, die es ihm ermöglichen, invasive Infektionen zu verursachen. Invasive Infektionen durch *C. auris* sind allerdings durch die häufige Multiresistenz schwerer therapierbar. Wie bei *C. albicans* sind vor allem Patienten mit schweren Grunder-

krankungen gefährdet, eine Infektion mit *C. auris* zu entwickeln: Patienten mit Malignomen, nach chirurgischen Eingriffen, Intensivpatienten, Neugeborene, Patienten unter Immunsuppression, mit Diabetes mellitus oder mit invasiven Plastikmaterialien (zentralvenöse Katheter, Urinkatheter, Beatmungstubus) gehören zu den Risikogruppen. Bei vielen Todesfällen bleibt es unklar, ob die schwere Grunderkrankung, das fehlende Therapieansprechen oder eine Kombination aus beidem zum Tod der Patienten geführt hat. Für gesunde Menschen stellt eine Besiedelung mit *C. auris* keine Gefahr dar, sie können allerdings als Überträger des Erregers auf vulnerable Patientengruppen fungieren.

Eine große Herausforderung war und ist zum Teil weiterhin, dass die herkömmlichen biochemischen Identifizierungssysteme *C. auris* nicht oder fehlerhaft identifizieren. Molekularbiologische oder massenspektrometrische Verfahren, wie sie auch im Labor 28 zur Speziesbestimmung eingesetzt werden, haben inzwischen ihre Datenbank um *C. auris* erweitert, so dass eine Identifizierung zuverlässig möglich ist.

In Deutschland wurde *C. auris* bislang nur in sieben Einzelfällen nachgewiesen, ein nosokomialer Ausbruch ist bisher nicht dokumentiert (Stand der Information: Juli 2018). Die nationalen und internationalen Gesundheitsbehörden befürchten, dass sich *C. auris* in den nächsten Jahren zu einem nosokomialen Infektionserreger wie MRSA oder Carbapenemase-bildende gramnegative Bakterien entwickeln könnte. Da es sich um eine neue *Candida*-Spezies handelt, können sich die oben genannten Informationen zu *C. auris* ändern, je mehr Isolate identifiziert und untersucht werden.

#### Quellen:

- [1.] <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/index.html>. Stand: 26.07.2018
- [2.] Chowdhary A, Shama C, Meis JF: *Candida auris: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally*. PLoS One Pathogens. 2017 May 18; 13(5):e1006290.
- [3.] European Centre for Disease Prevention and Control. *Candida auris in healthcare settings – Europe – first update*, 23 April 2018. Stockholm: ECDC;2018
- [4.] Sekyere JO: *Candida auris: A systematic review and metaanalysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen*. microbiologyOpen.2018;e578. <https://doi.org/10.1002/mbo3.578>. First published 18 January 2018
- [5.] Kurzai O et al.: NRZMyk Kurzinfo: *Candida auris*. 05.09.2017

## Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) – ein pharmakogenetischer Parameter zur Therapieoptimierung vor Einsatz von Thiopurinen

**Thiopurine** (Azathiopurin, 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin) werden als Immunsuppressiva oder auch als Zytostatika bei akuten Leukämien, Autoimmunerkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen und in der Organtransplantation eingesetzt. Die aktiven Metaboliten von diesen Wirkstoffen (6-Thioguanin-Nukleotide, 6-TGN) werden als Substratanaloga in DNA- und RNA-Moleküle eingebaut und inhibieren somit die Nukleinsäuresynthese. Das Enzym **Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)** katalysiert die S-Methylierung von Thiopurinen und trägt damit zu deren Inaktivierung bei. Beeinträchtigungen der Enzymaktivität, basierend auf Mutationen im TPMT-Gen, haben eine Akkumulation von Thioguanin-Nukleotiden mit schwerwiegenden hämatologischen Nebenwirkungen (z. B. Leukopenie bis hin zu Panzytopenie durch Myelosuppression) sowie weiteren unerwünschten Wirkungen wie Hepatitis und Pankreatitis zur Folge. Die Bestimmung der TPMT-Aktivität vor Therapiebeginn mit Thiopurinen ist sinnvoll. Bei par-

tieller TPMT-Defizienz wäre die Standarddosis der Thiopurin-Medikamente anzupassen, um solche Nebenwirkungen zu verhindern. Bei kompletter Defizienz sollten auch alternative Medikamente in Erwägung gezogen werden.

#### Genetik

Das **TPMT-Gen** ist auf Chromosom 6 (6p22.3) lokalisiert. Das Allel mit normaler TPMT-Aktivität (Wildtyp, uneingeschränkte Enzymaktivität) wird als TPMT\*1 bezeichnet.

Einige Varianten des TPMT-Gens führen zu einer verminderten Aktivität des Enzyms. Die am häufigsten vorkommenden TPMT-Mangelallele sind: TPMT\*2, TPMT\*3A, TPMT\*3B und TPMT\*3C. Bei etwa 10–15 % der Bevölkerung ist die TPMT-Aktivität reduziert (Heterozygotie, Mutation auf einem Allel) während eine völlige TPMT-Defizienz mit einer Häufigkeit von bis zu 1:200 gefunden wird (Homozygotie oder Compound-Heterozygotie, Mutationen auf beiden Allelen).

#### Empfohlene Diagnostik vor Therapiebeginn

##### TPMT-Genotypisierung (Real-time PCR)

**Material:** EDTA-Vollblut (normaler Postversand) und Einwilligung zu genetischen Untersuchungen nach GenDG

##### TPMT-Aktivitätsbestimmung/TPMT-Phänotypisierung (LC-MS)

**Material:** EDTA-Vollblut (normaler Postversand)

#### Diagnostik zur Therapie-Überwachung

##### 6-Thioguanin-Nukleotide, 6-Methylmercaptapurin (LC-MS)

**Material:** EDTA-Vollblut (tiefgefroren)

### TPMT-Genotyp vs. TPMT-Aktivitätsbestimmung (TPMT-Phänotyp) – Diagnostische und therapeutische Überlegungen

Mit Hilfe der TPMT-Genotypisierung können die häufigsten genetischen Varianten im TPMT-Gen ermittelt werden, die zu weniger aktiven bzw. inaktiven Enzymen führen. Bei Untersuchung der häufigsten Mangelallelen wird eine Sensitivität von 90–95 % im Falle der partiellen Defizienz bzw. 100 % im Falle der kompletten Defizienz erreicht.

Die TPMT-Phänotypisierung durch Messung der TPMT-Aktivität in Erythrozyten ist ebenfalls möglich, wobei bei Bluttransfusionen innerhalb der letzten drei Monate die Genotypisierung die Methode der Wahl ist. Weitere Faktoren, wie z. B. Alter, Geschlecht, Ethnizität sowie die Lebensdauer der Erythrozyten, beeinflussen die TPMT-Aktivität und sollten bei der Interpretation des TPMT-Phänotyps berücksichtigt werden. Darüber hinaus können auch Arzneimittelwechselwirkungen durch Begleitmedikation eine TPMT-Aktivitätsbeeinflussung bewirken. Aminosalicyl-derivate, wie Mesalazin oder Sulfasalazin, inhibieren das

TPMT-Enzym, während Thiopurine selbst die TPMT-Aktivität induzieren und zu einer eigenen Wirkverstärkung führen. Allopurinol inhibiert das Abbauenzym Xanthinoxidase und potenziert damit die Wirkung der Thiopurine.

Während die TPMT-Genotypisierung ständig an Bedeutung und Praktikabilität in der alltäglichen Praxis gewinnt, stehen Thiopurin-Dosierungsempfehlungen für die einzelnen nachgewiesenen Genotypen in der Datenbank PharmGKB ([www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)) zur Verfügung. Für heterozygote Träger eines defizienten Allels wird eine reduzierte Dosis (30–70 % der Standarddosis) empfohlen, für Träger zweier defizienter Allele ist eine stark verringerte Dosis (10 % der Standarddosis) zu verwenden bzw. eine alternative immunsuppressive Therapie zu erwägen.

Man sollte zwischen genetisch bedingten und idiosynkratischen Nebenwirkungen unter der Therapie mit Thiopurinen unterscheiden. Da nur ein Teil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die genetisch bedingte TPMT-Defizienz erklärt werden kann, sind parallele engmaschige Blutbildkontrollen sowie Bestimmungen der Leberwerte, Nierenwerte

und Amylase unerlässlich. Die Untersuchung der Muttersubstanzen Azathioprin und 6-Mercaptopurin (sehr instabil) ist weniger geeignet zur Therapie-Überwachung als die Bestimmung der Metabolitkonzentrationen (6-Thioguanin-Nukleotide, 6-TGN und 6 Methylmercaptopurin, 6-MMP). Nur so sind bestimmte Fragestellungen (Compliance, Anpassung der Erhaltungsdosis, Entscheidungen über Begleitmedikation) zu beantworten.

#### Literatur:

- [1.] Asadov et al. "Thiopurine S-methyltransferase as a pharmacogenetic biomarker: significance of testing and review of major methods." *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)* 15.1 (2017): 23–30.
- [2.] 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;60:472–5
- [3.] Relling et al. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Thiopurine Methyltransferase Genotype and Thiopurine Dosing: 2013 Update.* *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93(4):324–5
- [4.] Deufel et al. Richtlinie: Labormedizinische Diagnostik bei der Therapie mit TPMT (Thiopurin-S-Methyltransferase)-abhängigen Pharmaka. *J Lab Med* 2004;28(6):477–82
- [5.] The Pharmacogenomics Knowledge base (<http://www.pharmgkb.org>).

## Diagnostik der Medikamentenallergie vom Soforttyp (Typ I, IgE vermittelt)

**Medikamentenallergien können sich, abhängig vom Reaktionstyp (Typ I bis IV nach Coombs und Gell), vielfältig äußern.**

Vorherrschend sind die Typ I-Sofortreaktion (IgE-vermittelt) und die Typ IV-Spätreaktion (T-Zell-vermittelt). Abgesehen von klinischer Diagnostik (Hauttest, stationär überwachte Provokationstestung) ergibt sich vor allem für **Typ I** die Möglichkeit einer in-vitro-Verifizierung mit der Bestimmung von Allergen-spezifischen IgE-Antikörpern.

Allen voran muss zum Zwecke der zu planenden Diagnostik eine ausführliche **Anamnese** erhoben werden, d. h. Abklärung der Latenz bis zum Symptomeintritt, beteiligte Organsysteme, Morphologie der Hautbefunde, Inhaltsstoffe und Dosierung der Medikamente, ggf. Therapieantwort.

Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen vom IgE-vermittelten **Typ I** manifestieren sich sofort bzw. binnen 6 Stunden. Sie sind typi-

scherweise gekennzeichnet von Urtikaria bzw. makulösem Exanthem, ggf. auch von respiratorischer Symptomatik bzw. Anaphylaxie.

Eine Diagnostik auf IgE-Antikörper sollte möglichst vier Wochen bis sechs Monate nach der vermuteten allergischen Reaktion durchgeführt werden im Hinblick auf eine danach deutlich sinkende Sensitivität der Nachweisbarkeit (Absinken der Antikörperspiegel).

Für wenige Medikamente sind Verfahren zum Nachweis spezifischer **Serum-IgE-AK** kommerziell verfügbar. Dies betrifft vor allem Beta-Laktamantibiotika und Insuline (siehe dazu Kapitel Allergiediagnostik im Analysenverzeichnis auf unserer Homepage: <http://labor28.de/einsender/leistungsverzeichnis/allergiediagnostik/arzneimittel/>). Der Serum-IgE-AK-Nachweis zeichnet sich durch eine hohe Testspezifität (ca. 80–100 %) aus bei Sensitivitäten von ca. 40–75 %, abhängig u. a. von der Höhe der induzierten Antikörperspiegel.

Die Serum-Konzentration der spezifischen IgE-Antikörper gegen Medikamente ist oft niedrig. Alternativ kann versucht werden, **zellgebundene IgE-AK** auf basophilen Leukozyten nachzuweisen.

Durch Allergene spezifisch stimulierte **basophile Leukozyten** (taggleiches EDTA-Blut unter vorheriger telefonischer Anmeldung erforderlich) exprimieren einen durchflusszytometrisch erfassbaren **Oberflächen-Aktivitätsmarker: CD63**. Hier führt die Bindung der Medikamentenallergene an die zellständigen IgE-Moleküle zur Zellaktivierung mit anschließender Zelldegranulation. Obwohl Serum-IgE-AK ggf. unter der Nachweisgrenze liegen, können zellständige IgE vorhanden sein. Somit ist der CD63-Test eine sinnvolle Ergänzung bzw. die einzige in-vitro Option. Er ist für eine Reihe verschiedener **Arzneimittelgruppen** verfügbar: für verschiedene Antibiotika (Beta-Laktame, Makrolide, Lincosamide, Tetracycline, Fluorchinolone, Sulfonamide, Rifampicin), für Schmerzmittel, Muskelrelaxantien, Lokalanästhetika, Protonenpumpen-

hemmer, Beta-Blocker und für den ACE-Hemmer Ramipril (siehe Kapitel Allergiediagnostik im Analysenverzeichnis auf unserer Homepage: [http://labor28.de/einsender/leistungsverzeichnis/allergiediagnostik/Bestimmung\\_von\\_zellulärer\\_Antigen-Stimulation/CD63-Aktivierung\\_\(EDTA-Blut\)](http://labor28.de/einsender/leistungsverzeichnis/allergiediagnostik/Bestimmung_von_zellulärer_Antigen-Stimulation/CD63-Aktivierung_(EDTA-Blut))).

Bei einer diagnostischen Spezifität von ca. 90–100 % ist die Sensitivität mit ca. 36–92 % abhängig vom zu untersuchenden Medikamententyp sehr variabel.

Bei positiver Anamnese spricht ein in-vitro-IgE-Nachweis für eine Typ I-Allergie, ein fehlender

IgE-Nachweis schließt sie aber nicht sicher aus. Hier sind klinische Untersuchungen (z. B. Hauttest) komplementär in die Bewertung einzubeziehen. Sollten bei unklarer oder verdächtiger Anamnese die Ergebnisse von Hauttest bzw. in-vitro-Test negativ bzw. nicht aussagekräftig sein, kann ggf. eine Provokationstestung unter klinischer Überwachung die Verdachtsdiagnose einer immunologischen Reaktion stützen. Aber auch ein negativer **Provokationstest** schließt eine Überempfindlichkeit nicht mit letzter Sicherheit aus (negativer prädiktiver Wert > 95 %).

Gelegentlich können Medikamenten-induzierte Sofortüberempfindlichkeitsreaktionen zwar

dem IgE-Typ gleichen, aber IgE-unabhängig bedingt sein. Solche **Pseudoallergien** können mit dem **CD63-Test** für die genannten Medikamentengruppen erkannt werden, da er auch nicht IgE-vermittelte Basophilenaktivierungen erfasst.

#### Literatur:

- [1.] Leitlinie Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. In *Allergo J Int* 2015; 24:94
- [2.] Schnyder B: Pathomechanismen der Medikamentenallergie; in: *Pädiatrische Allergologie* 13; 1/2010; S. 9–11
- [3.] Wedi B: Lokalanästhetikaüberempfindlichkeit; in *Allergo J* 2017; 26(5); S. 14–7

## Juvenile idiopathische Arthritis

**Beschwerden am Bewegungsapparat treten bei Kindern und Jugendlichen zahlreich auf und sind nach Infektionskrankungen die zweithäufigste Ursache für die Konsultation eines Kinderarztes. Bei einer Gelenkentzündung, die länger als 6 Wochen anhält, spricht man von einer chronischen Arthritis. Sie wird gemäß der ILAR (International League of Associations for Rheumatology) als juvenile idiopathische Arthritis (JIA) klassifiziert, wenn sie länger als 6 Wochen im selben Gelenk persistiert, der Erkrankungsbeginn vor dem vollendeten 16. Lebensjahr liegt und andere Ursachen ausgeschlossen werden konnten.**

Unter dem Begriff JIA werden heterogene Erkrankungen mit unterschiedlichem klinischen Verlauf und differenter Prognose subsummiert, deren gemeinsames Merkmal die chronische Gelenkentzündung unklarer Genese ist.

An der schweren systemischen Verlaufsform der JIA (**SJIA**), historisch nach ihrem Erstbeschreiber George Frederic Still auch **Morbus Still** genannt, erkranken Jungen und Mädchen gleich häufig mit einem Altersgipfel im 2.–5. Lebensjahr. Leitsymptome sind **intermittierendes Fieber**, das über zwei Wochen andauert, eine **chronische Arthritis** und **zumindest ein extraartikuläres Symptom** (z. B. flüchtiges Exanthem, generalisierte Lymphadenopathie, Hepato-/Splenomegalie oder Serositis). Selten tritt diese Erkrankung auch bei Erwachsenen auf (**AOSD, adult onset Still's disease**).

#### ILAR-Subklassifikation der juvenilen idiopathischen Arthritis

JIA-Kategorie	Anteil	Klinische Charakteristika
Systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA, Still-Syndrom)	5–10 %	Fieberspitzen, Exanthem, Perikarditis, Hepato-/Splenomegalie, Lymphknotenschwellung
Rheumafaktor-negative Polyarthrit	20–25 %	Chronische Uveitis, Tendovaginitis
Rheumafaktor-positive Polyarthrit	ca. 3 %	Rheumaknoten, Tendovaginitis, erosiver Verlauf
Persistierende Oligoarthrit	40 %	Chronische Uveitis
Enthesitis-assoziierte Arthritis	15–20 %	Sehnenansatzentzündung, Sakroiliitis, akute Uveitis, Überwiegen des männlichen Geschlechts
Psoriasis-Arthritis	10–15 %	Psoriasis, distal interphalangealer Gelenkbefall (DIP), chronische Uveitis
Nichtklassifizierbare JIA	5–15 %	–

Die Ätiologie der SJIA ist trotz zunehmender Kenntnisse unklar. Pathogenetisch wird sie als autoinflammatorische Systemerkrankung verstanden. Ihr individueller Krankheitsverlauf ist variabel und zeigt bei früher Therapieeinleitung deutlich bessere Behandlungsergebnisse. Sie wird **überwiegend klinisch diagnostiziert und durch bildgebende Verfahren gestützt. Labordiagnostisch** zeigt sich eine ausgeprägte Akutphasereaktion mit stark beschleunigter BSG, hohem CRP-Wert, Leukozytose bis 50.000 mm<sup>3</sup>, Thrombozytose und erhöhtem Fibrinogen. Mit Fortdauer der Entzündung entwickelt sich eine mikrozytäre Anämie. Erhöhte Serumspiegel für Ferritin und S100A8/9 (Synonym: MRP8/14 bzw. Calprotectin i. S.) können weitere diagnostisch hilfreiche Biomarker sein.

Die SJIA stellt eine **Ausschlussdiagnose** dar, wobei fieberhaft verlaufende Infektionserkrankungen, entzündlich rheumatische Erkrankun-

gen, Immundefekte und Malignome zu den wichtigsten **Differenzialdiagnosen** zählen. Zu deren Abgrenzung können von Laborseite bspw. infektionsserologische Untersuchungen (z. B. AK gegen Borrelien, Mykoplasmen, Bartonellen oder andere Erreger), Blutkulturen (bei V. a. Endokarditis oder Sepsis), immunologische Parameter (z. B. IgM-RF, CCP-AK, ANA, ENA, dsDNA-AK, ANCA, C3- und C4-Komplement, HLA-B27, Immunglobuline, großer Lymphozytenstatus, Tetanus und ggf. Pneumokokken-Impfantikörper) oder Urinuntersuchungen einschließlich der Proteinurie-Diagnostik sinnvoll sein.

#### Literatur:

- [1.] Horneff G. Entzündliche Gelenkerkrankungen. *Monatsschr Kinderheilk* 2018;166:572–84
- [2.] Hedrich CM, Günther C, Aringer M. Morbus Still im Kindes- und Erwachsenenalter. *Hautarzt* 2017;68: 497–511
- [3.] Hinz C, Kubasch AS, Berner R, Föll D. Systemische juvenile idiopathische Arthritis. *Monatsschr Kinderheilkd* <https://doi.org/10.1007/s00112-018-0493-3>



# Aufstellung unserer LaborInfos

ALLERGIE	Nr.
Allergiediagnostik bei Kindern	65
Rekombinante Allergene	130
Exogen-allergische Alveolitis	160
CD 63-Aktivitätsmarker	111
Pseudoallergie (Diaminoxidase als Marker der Histamin-Intoleranz)	157
Tryptase	158
ENDOKRINOLOGIE/STOFFWECHSEL	Nr.
Diabetes mellitus	
Standardisierung der Bestimmung von HbA <sub>1c</sub>	166
Diagnose Diabetes mellitus mit HbA <sub>1c</sub>	178
Autoantikörperdiagnostik beim Diabetes mellitus	152
Glukoseunabhängige Risikomarker bei Diabetes mellitus Typ 2	33
Intaktes Proinsulin/Insulinresistenz	144
Schilddrüse	
Schilddrüse und Fertilität	104
Schilddrüse und Schwangerschaft	95
Hypertonus	
Hypertonie-Zusammenfassung	8
Katecholamine – Katecholaminmetabolite	15
Primärer Hyperaldosteronismus	88
Fettstoffwechsel	
Fettstoffwechselstörungen	50
Lipide Entscheidungsbereiche – Update 2015	200
Zielwerte bei Hyperlipidämie	74
Lipidelektrophorese	54
Lipoprotein (a)	40
Procam-Risiko-Score	126
Gynäkologische Endokrinologie	
Hormone bei gestörter Ovarfunktion	101
Anti-Müller-Hormon (AMH)	162
Diagnostik PCOS	106
Adrenale Hyperandrogenämie	103
Prolaktin	99
Makroprolaktin	85
Schilddrüse und Fertilität	104
Schilddrüse und Schwangerschaft	95
Präeklampsie	176
HELLP-Syndrom	127
Andrologie	
Andrologie	46
Gynäkomastie	41
Knochenstoffwechsel	
Osteoporose-Knochenstoffwechsel	19
Vitamin D-Mangel/Parathormon	122
Wachstum	
IGF1, IGFBP-3	51
Wasserhaushalt	
CT-proAVP (Copeptin)	185
GASTROENTEROLOGIE	Nr.
Helicobacter	137
Helicobacter pylori-Stuhltest	71
Rationelle Labordiagnostik bei akuter Pankreatitis	118
Pankreasinsuffizienz	113
Akute hepatische Porphyrie	191
Interpretation pathologischer Leberwerte	17
Nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH)	86
Autoimmune Lebererkrankungen	165
Morbus Wilson	167
Hämochromatose	49
α1-Antitrypsin (AAT)-Mangel	196
Laktose-Intoleranz	119
Zöliakie – Labordiagnostik	163
Zöliakie – HLA-DQ2/DQ8-Bestimmung	198
Calprotectin im Stuhl	170
Prokollagen-III-Peptid	63
HÄMATOLOGIE	Nr.
Anämie/Eisenstoffwechsel	145
Vitamin B <sub>12</sub> /HoloTC	151
Retikulozytenproduktionsindex (RPI)	27
Eosinophilie	194
RDW	169
Gezielte Anforderung eines manuellen Blutaussstrichs – wann indiziert?	197
Kryoglobuline	180
Kälteagglutinine	182
Erythropoetin (EPO)	28
Stufendiagnostik bei V. a. eine Hämoglobinopathie	203
Thalassämie-Diagnostik	6

Lymphom-Diagnostik	59
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	192
HÄMOSTASEOLOGIE	Nr.
Blutungsleiden	37
Verlängerte aPTT	148
Quick-Test (TPZ) und INR	42
Diagnostik von Thrombozytenfunktionsstörungen (PFA-100®)	58
Pseudothrombozytopenie (PTP)	66
Thrombozytenantikörper, Blutungsgefahr bei reifen Neugeborenen	67
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)	189
Update Thrombophiliediagnostik	98
APC-Resistenz/Faktor V-Mutation	20
Faktor-II-Mutation	44
Antiphospholipid-Syndrom (APS)	164
Homocystein	24
MTHFR-Mutation	60
Thrombophiliediagnostik in der Schwangerschaft	105
D-Dimer	38
Fibrinolyse-System	22
Anti-Faktor-Xa-Einheiten (Überwachung der NMH-Therapie)	177
Überwachung der Therapie mit Fondaparinux	188
Clopidogrel-/ASS-Non-Responder (Multiplate®)	156
Einfluss neuer oraler Antikoagulantien auf Gerinnungsanalysen	183
Dabigatran, Rivaroxaban: Neue Testverfahren zur Konzentrationsbestimmung	186
IMMUNOLOGIE/RHEUMATOLOGIE	Nr.
ANA	121
Klassifikationskriterien der RA: Stellenwert der CCP-AK	83
Rheumatologie	52
Reaktive Arthritiden	123
HLA-B 27	120
Autoantikörperdiagnostik beim Diabetes mellitus	152
Immundefekte	138
IgG-Subklassen	29
Bullöse Autoimmunerkrankungen der Haut	57
Angioödem	195
Sinnvolle Labordiagnostik beim sekundären Raynaud-Syndrom	199
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)	23
C-reaktives Protein (CRP)	97
Kapillarelektrophorese	179
Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)	204
MEDIKAMENTE/DROGEN	Nr.
Drogenscreening im Urin	84
Alkoholabusus: Biomarker zur Diagnostik	190
TDM-Psychopharmaka	135
TDM-Psychopharmaka/Medikamenten-Tabelle	135a
Immunsuppressiva	143
Anti-HIV-Medikamente (TDM)	155
TNFα-Antagonisten	202
Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) – ein pharmakogenetischer Biomarker	204
MIKROBIOLOGIE UND HYGIENE	Nr.
Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)	91
Aspergillose	125
Blutkultur-Diagnostik	3
Bordetella pertussis (Keuchhusten)	43
Borreliose	77
Candida-Serologie	128
Chlamydia trachomatis + Neisseria gonorrhoeae, Direktnachweis	11
Chlamydieninfektion/Antikörperdiagnostik	31
Clostridium difficile	131
Cytomegalievirus (CMV)	76
Epstein-Barr-Virus (EBV)	80
ESBL	89
FSME	147
Harnwegsinfektionen	7
Haut- und Nagelmykosen/Gewinnung von Untersuchungsmaterial	12
Helicobacter pylori-Labordiagnostik	137
Helicobacter pylori-Stuhltest	71
Hepatitis: Virushepatitiden	1
Hepatitis C/Serologische Diagnostik	10
Hepatitis E-Virus	174
HBV- und HCV-Diagnostik mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	14
HIV-viral load	25
HIV-Diagnostik	201

Humane Papilloma-Viren (HPV)	13
Hygiene	173
IL28B – prognostischer Marker der HCV-Therapie	175
Influenza-Virus	72
Legionellose	36
Listeriose	153
LK-Schwellung – Lymphotrope Erreger	154
MRGNE	193
MRSA-Screening	134
Norovirus	116
Parodontitis-Markerkeime	62
Parvovirus B19-Infektion	55
Parvovirus B19-Infektion und Schwangerschaft	139
Procalcitonin bei Atemwegsinfektionen	4
RS-Virus	184
Sexuell übertragbare Erkrankungen (STD, sexually transmitted diseases)	18
Staphylococcus aureus – MRSA	73
Syphilis	109
Tbc-Diagnostik	21
TBQuantIFERON® Tuberkulose	133
Toxoplasmose in der Schwangerschaft	205
Trinkwasserverordnung	132
Varizella Zoster-Virus	92
Varizella Zoster-Virus-Infektion in der Schwangerschaft	93
NEPHROLOGIE	Nr.
Harnstatus	150
Mikroalbuminurie	5
CKD-EPI-Formeln	140
Diagnostik der Proteinurie	114
Cystatin C	117
Renale Anämie	181
NEUROLOGIE	Nr.
Liquor-Stufendiagnostik	141
Laborkonstellation bei ZNS-Erkrankungen	141e
Liquoruntersuchungen bei ZNS-Infektionen	110
Multiple Sklerose	168
Demenz	136
Paraneoplastische Syndrome des ZNS	146
Sinnvolle Labordiagnostik bei Polyneuropathie	100
ONKOLOGIE	Nr.
Tumormarker-Übersicht	75
Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern	129
Tumormarker in der Gynäkologie	102
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs	48
HE4: Tumormarker beim Ovarialkarzinom	187
PSA/freies PSA	32
PLAP (Seminom)	82
Monoklonale Gammopathie	124
Freie Leichtketten (Kappa, Lambda)	94
Lymphom-Diagnostik	59
ZAP-70 – Prognosemarker für die B-CLL	142
Thymidinkinase	69
Tumormarker S-100 (malignes Melanom)	34
Septin 9, M2-PK, Hämoccult, Hb-immunologisch	172
NMP-22 (Blasenkarzinom)	87
Neuroendokrine Tumoren (Karzinoide)	79
PRÄNATALDIAGNOSTIK	Nr.
FMF-Ersttrimester-Screening	70
Integriertes Screening	112
Quadruple-Test	115
PRÄVENTION/KARDIOLOGIE	Nr.
Troponin T high sensitive	171
NT-pro-BNP	81
CK-Isoenzym-Elektrophorese	108
Hypertonie	8
Zielwerte bei Hyperlipidämien	74
hs-CRP	90
Homocystein	24
Glukoseunabhängige Risikomarker bei Diabetes mellitus Typ 2	33
Molekulare Diagnostik der MTHFR-Mutation	60
Mikroalbuminurie	5
Procam-Risiko-Score	126
Antioxidanzien	30
SPURENELEMENTE	Nr.
Schwermetalle als Spurenelemente und Schadstoffe	9
Magnesium	149
Zink	159
Selen	64