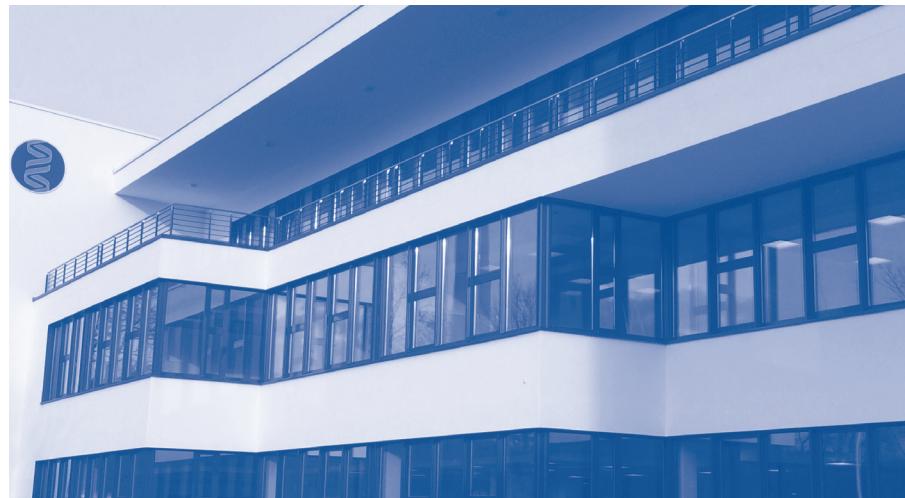


## Laborreform 2018 – erste Erfahrungen und Bewertungen nach fast zwei Quartalen Laufzeit

**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. Einheitig 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 durchgeföhrte 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 konsenterter 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.

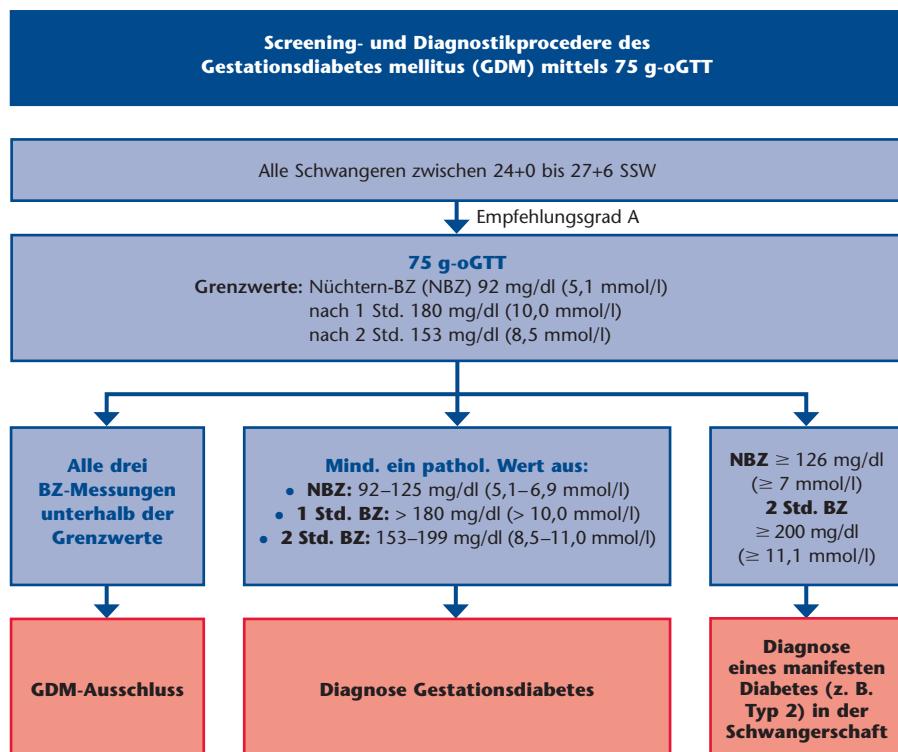
Der u. a. verbesserten Sensitivität des 75 g-oGTT stehen der erhöhte **infrastrukturelle und personelle Aufwand** sowie die **Mehrbelastung für die Schwangere** gegenüber:

Konnte 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

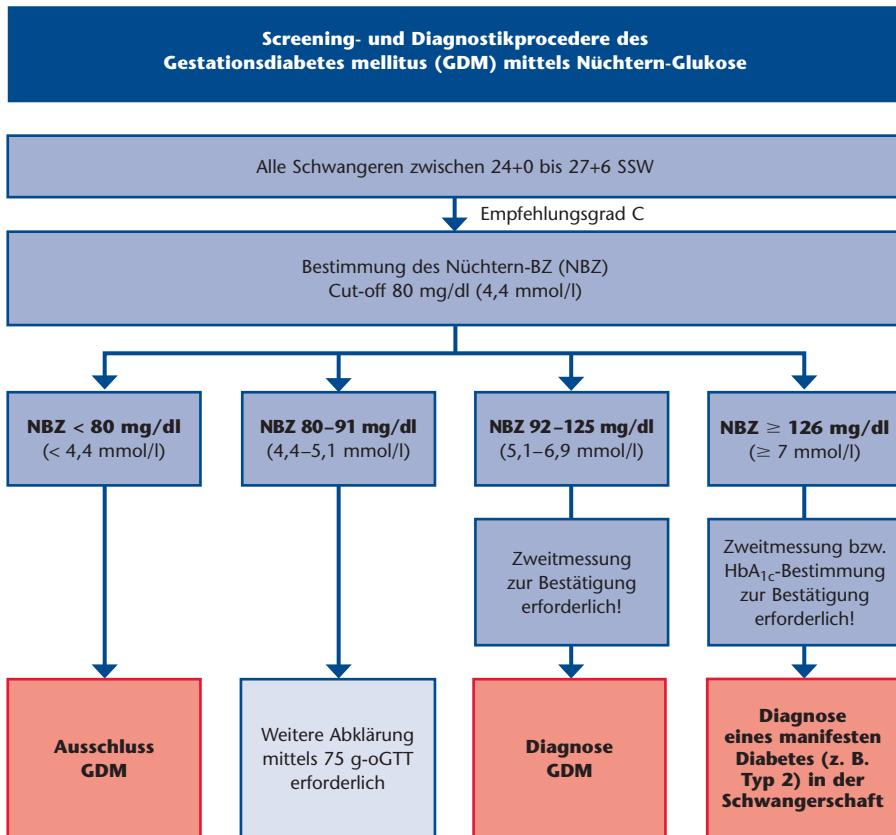
Herausgeber und verantwortlich für den Inhalt:  
Dr. med. Michael Müller  
Facharzt für Laboratoriumsmedizin  
Geschäftsführer  
der Labor 28 Management GmbH  
Mecklenburgische Str. 28  
14197 Berlin  
Telefon 030. 820 93-330  
Telefax 030. 820 93-301  
info@labor28.de  
www.labor28.de



SONIC  
HEALTH CARE  
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 Nüchternglukose eine gute Korrelation mit dem feto-maternalen Outcome zeigt, wird bei Durchführung eines **50 g-oGTT bei unauffälligem Ergebnis die ergänzende Bestimmung der Nüchternglukose empfohlen**. Das anschließende Vorgehen ist analog zu Diagramm 2.

Die Autoren der Leitlinie weisen erneut darauf hin, dass zur Blutentnahme ein Entnahmefäß 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

- Leukozytentzahl
- Erythrozytentzahl
- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Erythrozytenindices (MCV, MCH, MCHC)
- Thrombozytentzahl

### 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 Zell-differenzierung 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 geschlossenen 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.

Bild: Labor 28



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 Blutausschlags ange- schlossen.

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 maschi- nellen Differenzialblutbild** (z. B. Verdacht auf Blasen, unreife Granulozyten, atypische oder reaktivierte Lymphozyten etc. oder auch ausgeprägte Granulozytose, Monozytose, Lymphozytose) werden erkannt und automa-

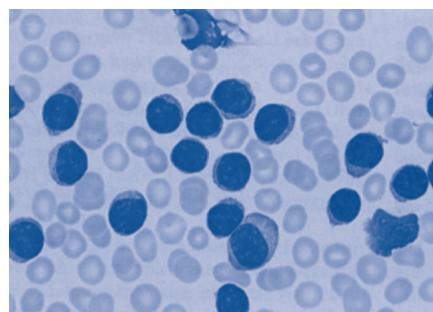
tisch ein Blutausschlag (Färbung nach Pappenheim) veranlasst.

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.

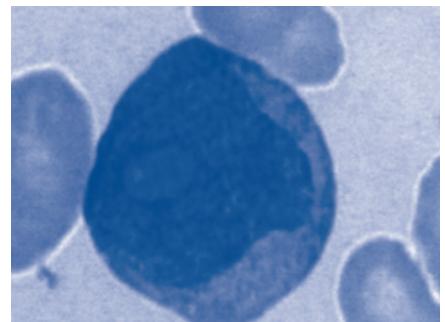
Chronisch lymphatische Leukämie

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); Kugelzellanaémie; Thrombozytopathien mit auffälliger Thrombozytenmorphologie; Rezidiv einer akuten Leukämie mit extrem wenigen Blasen.

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:

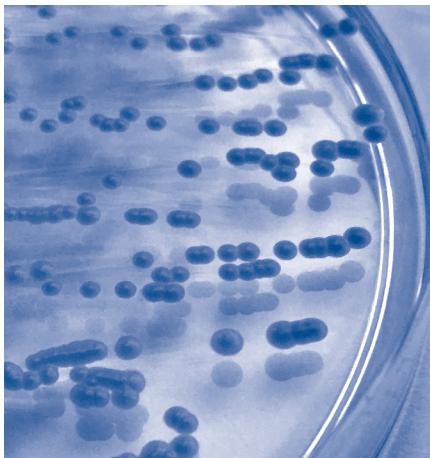
*C. auris* kann durch Schmierinfektion von Mensch zu Mensch übertragen werden und Wochen bis Monate auf Oberflächen überleben. Diese Eigenschaft hat es *C. auris* ermöglicht, bereits in mehreren Ländern schwer kontrollierbare nosokomiale Ausbrüche zu verursachen (u. a. in Großbritannien, Spanien, USA,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

Kolonien von *Candida auris* auf chromogenem Agar.  
Bild: Labor 28



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 multi-drug-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 multi-drug-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, Autoimmunkrankheiten, 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 Nukleinäuresynthese. 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 (Homozygote 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-Methylmercaptopurin (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-Dosierempfehlungen 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 Metabolikonzentrationen (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 (Thiopurine-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. Therapieresponse.

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/ärzneimittel/>). 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 Analyseverzeichnis auf unserer Homepage: [http://labor28.de/einsender/leistungsverzeichnis/allergiediagnostik/Bestimmung\\_von\\_zellulärer\\_Antigen-Stimulation/CD63-Aktivierung\\_\(EDTA-Bla](http://labor28.de/einsender/leistungsverzeichnis/allergiediagnostik/Bestimmung_von_zellulärer_Antigen-Stimulation/CD63-Aktivierung_(EDTA-Bla)).

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 Provokations- testung 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 idiopathic Arthritis

**Beschwerden am Bewegungsapparat treten bei Kindern und Jugendlichen zahlreich auf und sind nach Infektions- erkrankungen 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 idiopathic 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 idiopathic Arthritis (SJIA, Still-Syndrom)	5–10 %	Fieberspitzen, Exanthem, Perikarditis, Hepato-/Splenomegalie, Lymphknotenschwellung
Rheumafaktor-negative Polyarthritis	20–25 %	Chronische Uveitis, Tendovaginitis
Rheumafaktor-positive Polyarthritis	ca. 3 %	Rheumaknoten, Tendovaginitis, erosiver Verlauf
Persistierende Oligoarthritis	40 %	Chronische Uveitis
Enthesitis-assoziierte Arthritis	15–20 %	Sehnenansatzentzündung, Sakroilitis, 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.] Hinze C, Kubasch AS, Berner R, Föll D. Systemische juvenile idiopathic Arthritis. Monatsschr Kinderheilkd https://doi.org/10.1007/s00112-018-0493-3



# Aufstellung unserer LaborInfos

<b>ALLERGIE</b>	<b>Nr.</b>	
Allergiediagnostik bei Kindern	65	
Rekombinante Allergene	130	
Exogen-allergische Alveolitis	160	
CD 63-Aktivitätsmarker	111	
Pseudoallergie (Diaminooxidase als Marker der Histamin-Intoleranz)	157	
Tryptase	158	
<b>ENDOKRINOLOGIE/STOFFWECHSEL</b>	<b>Nr.</b>	
<b>Diabetes mellitus</b>		
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	
<b>Schilddrüse</b>		
Schilddrüse und Fertilität	104	
Schilddrüse und Schwangerschaft	95	
<b>Hypertonie</b>		
Hypertonie-Zusammenfassung	8	
Katecholamine – Katecholaminmetabolite	15	
Primärer Hyperaldosteronismus	88	
<b>Fettstoffwechsel</b>		
Fettstoffwechselstörungen	50	
Lipide Entscheidungsbereiche – Update 2015	200	
Zielwerte bei Hyperlipidämie	74	
Lipidelektrophorese	54	
Lipoprotein (a)	40	
Procam-Risiko-Score	126	
<b>Gynäkologische Endokrinologie</b>		
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	
<b>Andrologie</b>		
Andrologie	46	
Gynäkomastie	41	
<b>Knochenstoffwechsel</b>		
Osteoporose-Knochenstoffwechsel	19	
Vitamin D-Mangel/Parathormon	122	
<b>Wachstum</b>		
IGF1, IGFBP-3	51	
<b>Wasserhaushalt</b>		
CT-proAVP (Copeptin)	185	
<b>GASTROENTEROLOGIE</b>	<b>Nr.</b>	
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	
<b>HÄMATOLOGIE</b>	<b>Nr.</b>	
Anämie/Eisenstoffwechsel	145	
Vitamin B <sub>12</sub> /HoloTC	151	
Retikulozytenproduktionsindex (RPI)	27	
Eosinophilie	194	
RDW	169	
Gezielte Anforderung eines manuellen Blutausstrichs – wann indiziert?	197	
Kryoglobuline	180	
Kälteagglutinine	182	
Erythropoetin (EPO)	28	
Stufendiagnostik bei V. a. eine Hämoglobinopathie	203	
Thalassämie-Diagnostik	6	
<b>HÄMOPATHOLOGIE</b>	<b>Nr.</b>	
Lymphom-Diagnostik	59	
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	192	
<b>HÄMOSTASEOLOGIE</b>	<b>Nr.</b>	
Blutungsleiden	37	
Verlängerte aPTT	148	
Quick-Test (TPZ) und INR	42	
Diagnostik von Thrombozytenfunktionsstörungen (PFA-100®)	58	
Pseudothrombozytopenie (PTP)	66	
Thrombozytenanteriorkörper, 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 Antikoagulanzen auf Gerinnungsanalysen	183	
Dabigatran, Rivaroxaban: Neue Testverfahren zur Konzentrationsbestimmung	186	
<b>IMMUNOLOGIE/RHEUMATOLOGIE</b>	<b>Nr.</b>	
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	
Angiodem	195	
Sinnvolle Labordiagnostik beim sekundären Raynaud-Syndrom	199	
Blutkörperchenenkungsgeschwindigkeit (BSG)	23	
C-reaktives Protein (CRP)	97	
Kapillarelektrophorese	179	
Familiares Mittelmeerfeieber (FMF)	204	
<b>MEDIKAMENTE/DROGEN</b>	<b>Nr.</b>	
DrogenScreening im Urin	84	
Alkoholabusus: Biomarker zur Diagnostik	190	
TDM-Psychopharmaka	135	
TDM-Psychopharmaka/Medikamenten-Tabelle	135 a	
Immunsuppressiva	143	
Anti-HIV-Medikamente (TDM)	155	
TNFα-Antagonisten	202	
Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) – ein pharmakogenetischer Biomarker	204	
<b>MIKROBIOLOGIE UND HYGIENE</b>	<b>Nr.</b>	
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	
Chlamydiensinfektion/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 C/Virushepatitiden	1	
Hepatitis C/Serologische Diagnostik	10	
Hepatitis E-Virus	174	
HBV- und HCV-Diagnostik mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	14	
HIV-viraler load	25	
HIV-Diagnostik	201	
<b>SPURENELEMENTE</b>	<b>Nr.</b>	
Schwermetalle als Spurenelemente und Schadstoffe	9	
Magnesium	149	
Zink	159	
Selen	64	