



## Indikationsqualität als Kern ärztlichen Handelns

Bereits vor fünf Jahren, im Februar 2015, hat sich der Ausschuss für ethische und medizinisch-juristische Grundsatzfragen der Bundesärztekammer intensiv mit dem Thema „Medizinische Indikationsstellung und Ökonomisierung“ befasst und hierzu eine Stellungnahme erarbeitet, die nach Beschlussfassung im Vorstand im Mai 2015 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht wurde.

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

Dort heißt es in der Einführung:

„Die medizinische Indikation beruht auf einem aktiven Entscheidungsprozess, der sich definieren lässt als die Beurteilung eines Arztes, dass eine konkrete medizinische Maßnahme angezeigt ist, um ein bestimmtes Behandlungsziel zu erreichen. Der so verstandene Begriff kann zwar nicht losgelöst von soziokulturellen Kontexten verwendet werden. In der gegenwärtigen Situation einer weiter um sich greifenden ökonomischen Überformung der Medizin besteht aber die Tendenz, dass die Indikation zunehmend für das Ziel einer Optimierung der Erlöse zweckentfremdet wird.“

Zwar steht außer Frage, dass die Qualität der medizinischen Versorgung langfristig nur auf einer soliden finanziellen Grundlage gesichert werden kann und daher das Gebot der Wirtschaftlichkeit im Sinne der Vermeidung von Verschwendung zu berücksichtigen ist: Dadurch darf aber die Zielsetzung ärztlichen Handelns nicht in ein ökonomisch orientiertes Handeln umdefiniert werden. Vor diesem Hintergrund erscheint es wichtig, auf die Bedeutung der medizinischen Indikation als ‚Kernstück ärztlicher Legitimation‘ hinzuweisen und zu verdeutlichen, dass die

Indikationsstellung ein Kernelement ärztlicher Berufsausübung darstellt. Eine Kopplung der Indikation, die immer auf das Wohl des Patienten bezogen bleiben muss, mit vorrangig ökonomisch ausgerichteten Zielsetzungen erscheint in hohem Maße problematisch, weil damit das vertrauensvolle Arzt-Patient-Verhältnis als Voraussetzung für eine gute Therapie nachhaltig gefährdet würde.“ (Deutsches Ärzteblatt, Jg. 112, Heft 18, 01.05.2015, A836).

Uns Ärztinnen und Ärzten kann die gelegentliche Lektüre dieser wichtigen Positionierung unserer Interessenvertretung auf Bundesebene nur anempfohlen werden. Wir finden hier auch Hinweise darauf, wie wir eine ausgewogene Balance zwischen dem Primat der medizinisch und auf das Wohl des Patienten ausgerichteten Indikationsstellung und der für die Umsetzung verfügbaren Ressourcen finden können.

Unsere Patientinnen und Patienten vertrauen darauf, dass wir uns mit dieser Grundausrichtung dem Gemeinwohl insgesamt und dem jeweiligen individuellen Patientenbedürfnis zuwenden.

Lesen Sie weiter auf Seite 3 >

### IN DIESER AUSGABE

Indikationsqualität als Kern ärztlichen Handelns .....	1
Die Nahrungsmittelallergie .....	3
Update LDL-Cholesterin: Zielwerte 2019 .....	4
Membranöse Glomerulonephritis .....	5
Pharmakogenetik – Der aktuelle Stand (Teil II) Cytochrom P450-Enzyme .....	6
Dermatomykosen: Schneller und sensitiver Erregernachweis mittels Multiplex-PCR .....	10
Laborinformationen und Diagnostische Pfade .....	12



## Indikationsqualität als Kern ärztlichen Handelns

> Fortsetzung von Seite 1

Im Spannungsfeld dieser grundsätzlichen Betrachtung mit der Lebenswirklichkeit verlieren wir im Dschungel knapp bemessener Mittel für die Finanzierung der Versorgung, auch beeinflusst durch die innerärztlichen Auseinandersetzungen um die Honorarverteilung, den Blick auf diesen Kern ärztlichen Handelns. Wir nehmen Fehlentwicklungen wahr, die Anlass zur Sorge geben.

So stellen sich in den Laboren immer häufiger Patientinnen und Patienten vor, denen mit Hinweis auf die Budgets und Regeln einer „Laborreform“ labordiagnostische Versorgung verwehrt wird. Nach Einführung der so bezeichneten „Zweiten Stufe der Laborreform“ im Bereich der KV Berlin melden sich jetzt auch vermehrt erheblich verunsicherte ärztliche Kolleginnen und Kollegen, die besorgt fragen: „Was darf ich denn jetzt noch an Labor überweisen?“ Hier sind Hilfe und Unterstützung vonnöten.

Reformen dienen üblicherweise dazu, Dinge zu verbessern. Leider ist hier festzustellen, dass lediglich Beschlüsse nach Kasenlage getroffen wurden, ohne „das große Ganze“ im Blick zu haben, insbesondere die Versorgung von Patientinnen und Patienten, die durch die mehr als 8.000 vertragsärztlich tätigen Haus- und Fachärzte verantwortungsvoll und zum Wohle der Bevölkerung geleistet wird.

Auch hier spielt die Indikationsstellung eine wichtige Rolle. In der sich dynamisch entwickelnden Medizin, insbesondere auch in den Facharztgebieten der Labormedizin und Mikrobiologie, ist es der einzelnen Ärztin oder dem jeweiligen Arzt nicht mehr möglich, alles jederzeit wissen zu können. Deswegen unterstützen wir im Labor 28 seit fast sechs Jahren durch unser wissenschaftlich fundiertes Konzept der „Diagnostischen Pfade“: Mit regelmäßig aktualisierten Empfehlungen zu wichtigen diagnostischen Fragen helfen wir bei

der Entscheidungsfindung. Mehr als dreißig solcher Empfehlungen sind interdisziplinär unter Beteiligung von primär behandelnden Haus- und Fachärzten entstanden. In fast zwei Dutzend Fortbildungen mit etwa 2.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern wurden diese Pfade, häufig begleitet durch themenverwandte primär klinisch orientierte Vorträge, vorgestellt und diskutiert. In den hierzu seit drei Jahren jährlich durchgeführten Zufriedenheitsbefragungen erhalten wir außerordentlich viel Zuspruch. Die deutliche Mehrheit sieht das Angebot als Hilfe bei der Indikationsstellung, bei der Diagnosefindung und auch beim Therapiemonitoring.

Es bleibt zu hoffen, dass die Standsvertreter in den Gremien diese Erfahrungen und das Angebot der Berliner Labore nutzen, um im Sinne des oben genannten Papiers der Bundesärztekammer die Versorgung in Berlin ressourcenschonend zu verbessern. ♦



# Die Nahrungsmittelallergie

Nahrungsmittelallergien (NMA) sind meist Typ I-Reaktionen, das heißt, sie sind vorwiegend IgE-bedingt (> 85 % der Fälle einer Nahrungsmittelallergie). Bestätigt werden sie bei ca. 4 % der deutschen Bevölkerung. Eine Sensibilisierung kann primär über den Gastrointestinaltrakt erfolgen durch die Einwirkung hitzestabiler und magensäureresistenter Allergenkomponenten pflanzlicher oder tierischer Herkunft. Diese primären Allergien bilden den Hauptteil der Nahrungsmittelallergien bei Säuglingen und Kleinkindern.

DR. MED. ANDREAS WARKENTHIN

Als häufigste Allergenquellen **primärer NMA** sind die Folgenden zu nennen: **Erdnuss, Baumnüsse, Soja, Weizen, Kuhmilch, Hühnerei, Fische und Krustentiere**. Eine Sensibilisierung auf hitze- bzw. magensaftresistente Allergenkomponenten (Risikomarker) in den genannten Nahrungsmitteln prädisponiert zu einem hohen Risiko systemischer Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie und kann mit dem Nachweis von spezifischem IgE gegen diese molekularen Allergenkomponenten bestätigt werden:

**Pflanzliche Risikomarker** sind die Speicherproteine (z. B. Ara h1) und das Lipid-Transfer Protein (z. B. Pru p3), die vor allem in Nüssen und Obst vorkommen.

**Tierische Risikomarker** sind das Tropomyosin (z. B. in Weich- und Krustentieren), Parvalbumin (Fische) bzw. das alpha-Gal (rotes Nicht-Primatenfleisch).

Den überwiegenden Teil der Nahrungsmittelallergien im Erwachsenenalter machen **kreuzreaktiv bedingte (sekundäre) Nahrungsmittelallergien** aus. Den Sensibilisierungsweg bildet oft der Respirationstrakt (Pollen, Hausstaub), seltener die Haut (berufliche Exposition).

Bei den primär respiratorischen Sensibilisierungen ist v. a. die **Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie** bei den pflanzlichen Allergenen zu nennen. Hier führt eine Sensibilisierung auf Pollenbestandteile kreuzreaktiv zu Unverträglichkeit pflanzlicher Nahrungsmittel schon bei Erstkontakt. Da die typischen Pollenbestandteile, wie **PR10-Protein** und **Profilin** hitze- und säureinstabil sind und den unteren Gastrointestinaltrakt nicht in allergen wirksamer Form erreichen, werden die Symptome vor allem oropharyngeal

als orales Allergiesyndrom (OAS) erkennbar. Meist werden bei isolierten Sensibilisierungen gegen instabile Allergene gekochte oder geröstete Zubereitungen vertragen und lediglich der rohe oder unzureichend garte Genuss der Nahrungsmittel bereitet Beschwerden.

Insbesondere bei Mehrfachpositivität von Extrakt-Testergebnissen kann die Testung auf pflanzliche Panallergene wie Profilin, PR10-Protein oder CCD Hinweise auf etwaige fehlende klinische Relevanz oder auf eine leichtere sekundäre NMA (OAS) geben, sofern auf diese Panallergene eine isolierte Sensibilisierung besteht.

Auch eine **primär gastrointestinal erfolgte Sensibilisierung** mit stabilen Nahrungsmittelallergenen kann potenziell über Kreuzreaktionen zu einer durchaus klinisch relevanten **sekundären Nahrungsmittelallergie** führen. Beispiele für tierische Allergene ist die Unverträglichkeit verschiedener Fischarten bei primärer Dorschallergie über das kreuzreaktive **Parvalbumin (Gad c1)**. Bei primären Sensibilisierungen auf das stabile kreuzreaktive **Tropomyosin (Pen a1)**, z. B. über den Respirationstrakt durch Hausstaubmilben, kann sekundär eine Unverträglichkeit bei Genuss verschiedener Weich- und Krustentiere entstehen.

Stark kreuzreaktive instabile tierische Allergenkomponenten sind z. B. das **Serumalbumin**. Eine isolierte Sensibilisierung auf Serumalbumin kann die gleichzeitige Allergie auf rohe Kuhmilch und unzureichend gegartes Rindfleisch erklären. Beim **Schweinefleisch-Katzen-Syndrom** führt eine auf Katzenschuppen inhalativ erfolgte Serumalbuminsensibilisierung zu einer Schweinefleischunverträglichkeit. 🔥

## Literatur

- 1.) Trautmann A, Kleine-Tebbe J: Allergologie in Klinik und Praxis, Thieme-Verlag, 2. Auflage, 2006
- 2.) Kleine-Tebbe J, Jakob T: Molekulare Allergiediagnostik, Springer-Verlag 2015
- 3.) Allergo J Int 2015; 24:256, Seiten 38-75: Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien

# Update LDL-Cholesterin: Zielwerte 2019

Bereits drei Jahre nach der letzten Revision wurden von den europäischen Gesellschaften für Kardiologie (ESC) und Atherosklerose (EAS) neue Entscheidungsbereiche veröffentlicht.<sup>1</sup> Eine Risikostratifizierung anhand eines 10-Jahre Risikos (SCORE – Systematic Coronary Risk Estimation) wird empfohlen für alle asymptomatischen Personen über 40 Jahre ohne kardiovaskuläre Erkrankung (CVD), Diabetes mellitus (DM), chronische Niereninsuffizienz (CKD) oder LDL-Cholesterin (LDL-C) > 190 mg/dl (> 4,9 mmol/l).<sup>1,2</sup> \* siehe auch Laborinformation 200

DR. MED. HANS-ULRICH ALTENKIRCH | DR. MED. LARS TEMPLIN

Metaanalysen von > 170 000 Teilnehmern in 26 randomisierten kontrollierten Studien mit verschiedenen Statin-Therapie-regimen zeigten, dass bei einer Verringerung von LDL-Cholesterin um 39 mg/dl (1 mmol/l) das kardiale Risiko linear um 22 % sinkt. Zur Risikostratifizierung kardiovaskulärer Erkrankungen ist daher die zuverlässige und präzise Messung des LDL-Cholesterins von besonderer Bedeutung.

In die bisher im Labor 28 verwendete Formel für die Berechnung des LDL-Cholesterins nach Friedewald fließen drei Einzelmessungen ein. Somit kann sich unter Umständen der analytisch bedingte Messfehler dieser drei Bestimmungen addieren. Es besteht die Gefahr, dass das Ergebnis unpräziser als bei einer Direktbestimmung des LDL-Cholesterins ausfällt, insbesondere im unteren Messbereich.

Weitere Limitationen für die Verwendung der Friedewald-Formel ergeben sich aus dem Nüchterngebot des Patienten sowie der Voraussetzung einer Triglyceridkonzentration von < 400 mg/dl.

Aus diesen genannten Gründen wird die Berechnung des LDL-C nach Friedewald im Labor 28 nicht mehr durchgeführt. Wir berichten Ihnen das LDL-Cholesterin ausschließlich als Messwert. 

## ATHEROSKLEROTISCHES RISIKO

### Bei sehr hohem Risiko

- Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD)
- SCORE  $\geq$  10 %
- Familiärer Hypercholesterinämie (FH) mit ASCVD oder einem anderen bedeutenden Risikofaktor
- Schwere CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- DM mit Endorganschädigung oder drei bedeutsamen Risikofaktoren oder Typ1-DM länger als 20 Jahre

### Bei hohem Risiko

- SCORE  $\geq$  5 % und < 10 %
- Patienten mit bedeutsamen Einzelrisiken wie Gesamtcholesterin (TC) > 310 mg/dl (> 8 mmol/l), LDL-C > 190 mg/dl (> 4,9 mmol/l) oder RR > 180/110 mmHg
- Alle Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie (FH) ohne bedeutsamen Risikofaktor
- DM ohne Endorganschaden aber über 10 Jahre Dauer oder einen anderen Risikofaktor

### Bei moderatem Risiko

- SCORE  $\geq$  1 % und < 5 %
- Junger Patient (Typ1-DM < 35 Jahre, T2-DM < 50 Jahre) mit DM-Dauer unter 10 Jahren und ohne Risikofaktoren

### Bei niedrigem Risiko

- SCORE < 1 %

## LDL-CHOLESTERIN-ZIELWERT

### Unter 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) und Halbierung des Ausgangswerts

*Hinweis: Bei zweitem kardialen Ereignis innerhalb von zwei Jahren unter Therapie mit Lipidsenkern soll ein Zielwert von unter 40 mg/dl (< 1 mmol/l) in Betracht gezogen werden.*

### Unter 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) und Halbierung des Ausgangswerts

### Unter 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)

### Unter 116 mg/dl (< 3,0 mmol/l)

*Bei 116 bis 190 mg/dl (3,0–4,9 mmol/l) Lifestyle-Änderung und ggf. Gabe eines Lipidsenkern erwägen.*

# Membranöse Glomerulonephritis

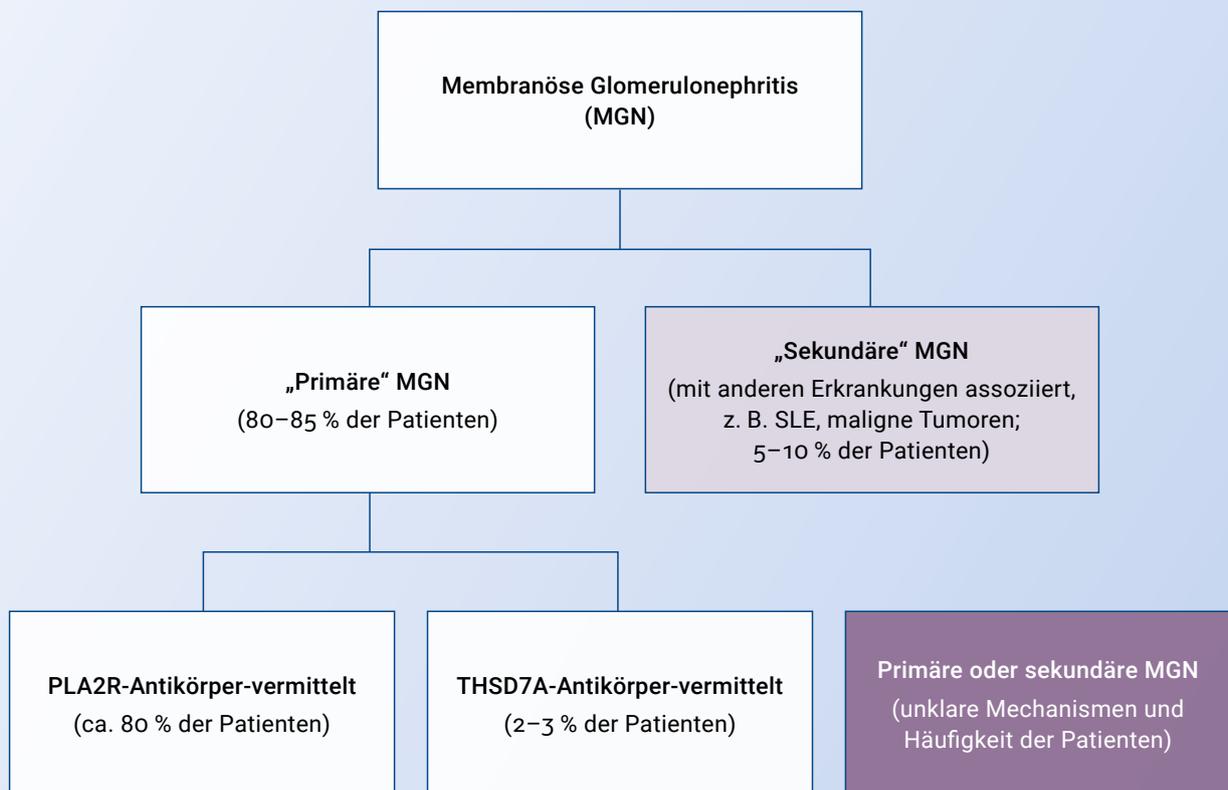
Die membranöse Glomerulonephritis (MGN) ist mit 30 % die häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms bei Erwachsenen in Europa. Der Altersgipfel der MGN liegt bei 50 bis 55 Jahren und das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 2:1. Klinisches Leitsymptom der MGN sind Ödeme, die in 50 % der Fälle von einer Hypertonie und einer Mikrohämaturie begleitet werden.

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

Der klinische Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Bei etwa 25 % der Patienten kommt es zu einer Spontanremission mit guter klinischer Prognose und Erhalt der Nierenfunktion. Patienten mit sehr großer Proteinurie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (ca. 20 %) erleiden indessen im weiteren Verlauf einen progressiven Funktionsverlust der Nieren trotz intensiver immunsuppressiver Therapie. Liegt initial eine normale Nierenfunktion und eine nur moderate Proteinurie vor, ist der weitere klinische Verlauf nur sehr schwer vorhersehbar.

## KLASSIFIKATION DER MGN – EINTEILUNG ENTSPRECHEND DER PATHOGENESE<sup>1</sup>

Die aktuelle Klassifikation der MGN berücksichtigt die „primäre (autoimmune)“ und die „sekundäre“ Form. Die **primäre MGN** ist eine Autoimmunerkrankung, verursacht durch Bindung von Antikörpern an Proteine auf glomerulären Podozyten. Die **sekundäre MGN** tritt in Begleitung von anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel dem Systemischen Lupus erythematoses (SLE), Hepatitiden oder malignen Tumoren auf (siehe Abbildung). *Lesen Sie weiter auf Seite 6 >*



**Abbildung:** Klassifikation der MGN, Einteilung entsprechend der Pathogenese<sup>1</sup>



## Membranöse Glomerulonephritis

> Fortsetzung von Seite 5

Der entscheidende Durchbruch für das bessere Verständnis der Pathogenese der MGN gelang in den vergangenen Jahren mit der Charakterisierung zweier wichtiger endogener podozytärer Antigene (Phospholipase-A2-Rezeptor [PLA2R] und Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A [THSD7A]), die bei etwa 85 % der Patienten für die Krankheitsentstehung verantwortlich sind. Der sensitive und spezifische Nachweis von AK gegen die Zielantigene PLA2R und THSD7A im Serum ist im Labor 28 als indirekter Immunfluoreszenztest (IFT) etabliert.

Die klinische Bedeutung der PLA2R- und THSD7A-Antikörper ist vielfältig. Sie dienen als nichtinvasive Parameter zur Differenzialdiagnose der MGN. Bei Entstehung einer primären MGN zeigt sich innerhalb weniger Wochen bis Monate eine sehr gute Korrelation zwischen dem AK-Nachweis im Blut und einer entsprechenden gesteigerten glomerulären Antigen-Färbung in der Nierenbiopsie.

Neben der sicheren Diagnose ermöglicht der weitere Antikörper-Verlauf eine individuelle Steuerung der Therapie und dient als Prädiktor für das Therapieansprechen und die Prognose hinsichtlich der Entwicklung der Nierenfunktion. Bei Patienten mit hohen AK-Spiegeln zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist eine längere und intensivere Immunsuppression erforderlich. Etwa drei bis sechs Monate nach Rückgang der AK-Spiegel ist eine Remission der Proteinurie zu erwarten. Das Ausmaß der histologischen Veränderungen korreliert hingegen weder mit dem Schweregrad der Erkrankung noch mit dem Ansprechen auf Immunsuppression.

Da bei THSD7A-AK-positiver MGN zu etwa 20 % maligne Tumore beobachtet werden, ist ein kausaler pathogenetischer Zusammenhang möglich. Beim Nachweis von THSD7A-AK sollte daher intensiv nach Tumoren gesucht werden. ♦

---

### Literatur

- 1.) Stahl RAK, Hoxha E. Membranöse Glomerulonephritis. Ein Beispiel für individualisierte Medizin in der Nephrologie. Internist 2019;6:440-449
- 2.) Keri KC, Blumenthal S, Kulkarni V et al. Primary membranous nephropathy: comprehensive review. Postgrad Med J 2019;95:23-31.
- 3.) Xian et al. Expression of THSD7A in neoplasm tissues and its relationship with proteinuria. BMC Nephrology 2019; 20:332



## Pharmakogenetik – Der aktuelle Stand Teil 2

### Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme

---

Die im Jahr 2016 von der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) 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. Beispiele mit laut GEKO hoher pharmakogenetischer Bedeutung betreffen u. a. die genetischen Eigenschaften der Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme, die zum Teil bei der interindividuell unterschiedlichen Metabolisierung von Antidepressiva und Antipsychotika eine Rolle spielen.

DR. MED. ATHANASIOS VERGOPOULOS

Die Verstoffwechslung von vielen Psychopharmaka wird unter anderem durch genetische Faktoren beeinflusst und resultiert analog in einem verminderten oder beschleunigten Abbau. Der Einfluss genetischer Varianten auf die Aktivität der Enzyme CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 ist mittlerweile gut charakterisiert. Die Feststellung einer genetischen Variante durch eine pharmakogenetische Untersuchung könnte das Risiko einer Über- bzw. Unterdosierung von vornherein vermeiden.

Hier existieren für verschiedene Wirkstoffe (Antipsychotika und Antidepressiva, insbesondere Trizyklika und SSRIs) bereits am Metabolisierungstyp orientierte Dosisempfehlungen des US-amerikanischen PharmGKB Netzwerkes **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium – CPIC** (*Pharmacogenomics knowledge base, [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)*) und der **Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy, Pharmacogenetics Working Group – DPWG**. Für andere Enzyme ist nicht hinreichend geklärt, inwieweit der Genotyp Einfluss auf den Spiegel einzelner Medikamente hat (z.B. CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5). Die Evidenzlage ist für diese Enzym-Gene nicht über-

zeugend genug, als dass davon Empfehlungen für die stratifizierte Dosierung abgeleitet werden können.

Die aktuelle Datenlage zur Individualisierung der Psychopharmaka-Therapie auf Basis der CYP2D6- und CYP2C19-Genotypen wurde maßgeblich von Prof. Julia Stingl (geb. Kirchheiner) mitgestaltet, die bereits 2001 Dosierungsanpassungen für eine ganze Reihe von Antidepressiva und Antipsychotika publizierte.

Das Transportprotein P-Glykoprotein (P-gp) vermittelt den Transport von Substanzen aus der Zelle und ist an zahlreichen physiologischen Barrieren exprimiert. Im Darm kontrolliert P-gp die Resorption von oral verabreichten Medikamenten und ist an deren biliärer und renaler Ausscheidung beteiligt. Zudem kommt der Transporter als Bestandteil der Blut-Hirnschranke vor und schützt das Gehirn vor toxischen Substanzen. Für den Polymorphismus c.3435C>T im für P-gp codierenden ABCB1 (MDR1)-Gen wurde gezeigt, dass er einen Einfluss auf die Expression des Transportmoleküls P-gp hat. Die klinische Relevanz wurde an verschiedenen P-gp-Substraten einschließlich Antidepressiva (Amitriptylin, Citalopram, Paroxetin, Venlafaxin) untersucht. Homozygotie für das

*Lesen Sie weiter auf Seite 8 >*



Pharmakogenetik – Der aktuelle Stand (Teil 2)  
Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme  
> Fortsetzung von Seite 7

T-Allel war mit einer verminderten P-gp-Aktivität und einer verstärkten Arzneistoffaufnahme sowie einem besseren Therapieansprechen assoziiert. Die Ergebnisse waren jedoch teilweise widersprüchlich, so dass derzeit eine therapeutische Konsequenz aus dem ABCB1-Genotyp nicht ableitbar ist.

In der Pharmakodynamik der Psychopharmaka gibt es derzeit vielversprechende Ansätze. Die beste Evidenz (Metaanalysen) für die Prädiktion des Therapieerfolgs und unerwünschter Arzneimittelwirkungen für Antidepressiva bzw. Neuroleptika gibt es für die Gene, die codierend für die Dopaminrezeptoren, den Serotoninrezeptor 5-HT<sub>2A</sub>, den Serotonintransporter 5-HTT sowie für das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) sind.

Das Vorgehen zur Individualisierung der Psychopharmakotherapie kann wie folgt dargestellt werden: Nach Erreichen des Steady State wird im Talspiegel Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) durchgeführt. Das TDM umfasst nicht nur die Konzentration des Wirkstoffs, sondern auch seines Hauptmetaboliten. Ergibt sich hieraus eine auffällige Metabolic Ratio, werden zunächst Artefakte, wie ein falscher Blutentnahmezeitpunkt oder eine Non-Compliance ausgeschlossen. Bleiben all diese Abklärungen unauffällig, so ist die Indikation für eine pharmakogenetische Untersuchung gegeben. Weist die Genotypisierung einen entsprechend langsamen (poor, PM) bzw. ultraschnellen (ultra-rapid, UM) Metabolisierungsstatus nach, kann anhand der verfügbaren Leitlinien die Dosis des Arzneistoffs angepasst oder ein alternatives Medikament ausgewählt werden.

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.

#### WEITERE PHARMAKOGENETISCHE CYTOCHROM P450-ANSÄTZE

**Tamoxifen und CYP2D6:** Seit wenigen Jahren lautet die Hypothese, dass der CYP2D6-Genotyp auf die Wirksamkeit von Tamoxifen einen Einfluss hat. Patientinnen mit herabgesetzter CYP2D6-Aktivität zeigen ein schlechteres Ansprechen auf Tamoxifen (Prodrug), da zu wenig aktiver Metabolit (Endoxifen) gebildet wird. Verschiedene Studien haben eine höhere Gesamtsterblichkeit bei Patientinnen mit eingeschränkter CYP2D6-Aktivität gezeigt. Es gibt allerdings auch gegensätzliche Ergebnisse, die berichten, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem CYP2D6-Genotyp und dem Gesamtüberleben gibt.

Die ersten vielversprechenden Ergebnisse haben sich nicht bestätigt, sodass sich eine allgemeine Genotypisierungsempfehlung vor Behandlungsbeginn bei postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs nicht durchgesetzt hat.

Die **U. S. Food and Drug Administration (FDA)** und das **Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS)** haben inzwischen die genetische Testung von Patientinnen vor dem Einsatz von Tamoxifen empfohlen. In Europa ist man hier deutlich zurückhaltender. Die DPWG und das CPIC empfehlen postmenopausalen Frauen mit einem PM- oder IM-Genotyp die alternative Anwendung von Aromatasehemmern. Sollte bei IM-Patientinnen eine Tamoxifen-Therapie durchgeführt werden, wird empfohlen die gleichzeitige Gabe starker CYP2D6-Inhibitoren



(z. B. Paroxetin, Fluoxetin) zu vermeiden. Mit höheren Tamoxifen Dosen konnten die Endoxifen-Plasmakonzentrationen erhöht werden. Ob Dosisanpassungen anhand des Genotyps die Prognose von Brustkrebspatientinnen verbessern kann, muss in prospektiven Studien geklärt werden.

**Opioide und CYP2D6:** Opioide wie Codein und Tramadol werden erst über CYP2D6 in die aktiven Metaboliten Morphin und O-Demethyltramadol umgewandelt. Patienten mit einem Ultra-rapid-Metaboliser-Genotyp haben ein erhöhtes Risiko für opiattypische Nebenwirkungen und Überdosierung (wie Atemdepression) und profitieren von einer Dosisreduktion, da erst durch CYP2D6 der aktive Metabolit gebildet wird. Bei PM und UM wird vom CPIC, DPWG und CPNDS eine alternative Therapie wegen fehlender Wirkung bzw. Toxizität empfohlen.

**Eliglustat und CYP2D6:** Eliglustat wird in der Therapie des Morbus Gaucher eingesetzt. Die Substanz wird in der Leber über Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert und inaktiviert. Die vergleichsweise geringe therapeutische Breite macht eine Dosisanpassung entsprechend der individuellen Metabolisierungs-Geschwindigkeit notwendig. Die Plasmakonzentrationen sind wesentlich von der CYP2D6-Aktivität abhängig (auch von CYP3A). Gemäß dem Zulassungstext in der Fachinformation ist Eliglustat nur für Patienten mit M. Gaucher zugelassen, die in Bezug auf CYP2D6 langsame, intermediäre oder extensive Metabolisierer sind. Für sehr schnelle Metabolisierer ist es nicht zugelassen. Analog wird die Dosierung nach dem CYP2D6 festgelegt. IM oder EM dürfen nicht gleichzeitig einen starken oder mäßig starken CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitor einnehmen; langsame Metabolisierer dürfen keinen starken (z. B. Clarithromycin, Itraconazol) oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor (z. B. Erythromycin, Fluconazol) einnehmen. Die Forderung einer Genotypisierung als Voraussetzung für die Anwendung einer Medikation ist ein absolutes Novum im deutschen Gesundheitssystem.

**CYP2C19:** Weitere Substrate von CYP2C19 sind außer den Psychopharmaka (z. B. Amitriptylin, Venlafaxin, Sertralin) der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel und die Protonenpumpen-Inhibitoren. Die genetische Untersuchung des CYP2C19-Gens hat in den letzten Jahren im Rahmen der Therapie mit Clopidogrel an Bedeutung gewonnen. CYP2C19 vermittelt die Prodrug-Aktivierung des Wirkstoffs. Eine herabgesetzte Aktivität kann zu niedrigen Spiegeln des aktiven Metaboliten führen. Eine Dosisindividualisierung basierend auf dem CYP2C19-Metabolisierstatus erscheint sinnvoll, prospektive Studien existieren jedoch noch nicht.

**CYP2C9:** Das Enzym CYP2C9 ist für den Metabolismus von verschiedenen Medikamenten verantwortlich, darunter Cumarinderivate, Antiepileptika (Phenytoin), NSARs (Celecoxib, Piroxicam) und Antidiabetika (Glibenclamid, Glimepirid). CYP2C9 ist am Abbau von Cumarinderivaten wie Warfarin und Phenprocoumon beteiligt. Die Fachinformation für Phenprocoumon enthält derzeit Hinweise zur Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen, die die CYP2C9-Aktivität betreffen. Informationen zum Einfluss des Genotyps sind jedoch nicht aufgenommen.

Für Warfarin und Phenprocoumon wurden Dosierungsalgorithmen entwickelt, welche genetische Informationen (CYP2C9- und VCORC1-Varianten), Umgebungsfaktoren (Komedikation, Diät) und demographische Faktoren (Alter, Geschlecht, Ethnizität) berücksichtigen. Es bleiben Verfeinerungen der Algorithmen und weitere Studienanalysen abzuwarten, ehe zu einer routinemäßigen Genotyp-unterstützten Vitamin K Antagonisten-Therapieeinstellung geraten werden kann. ♦

*Teil 3 dieses Artikels lesen Sie in der folgenden Ausgabe des Magazins von Labor 28.*

# Dermatomykosen: Schneller und sensitiver Erregernachweis mittels Multiplex-PCR

Dermatomykosen sind Pilzinfektionen der Haut und der Hautanhangsgebilde wie Nägel und Haare. Die Infektionen werden meist durch Dermatophyten verursacht, jedoch spielen auch opportunistische Sprosspilze (Hefen) und Schimmelpilze („DHS-System“) v. a. bei Abwehrschwäche oder Superinfektionen bei vorgeschädigtem Gewebe eine Rolle. Dermatophyten-Infektionen der Haut werden meist als Tinea (z. B. Tinea pedis, Tinea capitis oder Tinea corporis), Nagelinfektionen durch Dermatophyten und/oder Hefen bzw. Schimmelpilze als Onychomykose bezeichnet.

PROF. DR. MED. RALF IGNATIUS

Zu den humanpathogenen Dermatophyten zählen vor allem die Gattungen Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum und Nannizzia, wobei sich die Taxonomie in den letzten Jahren aufgrund molekulargenetischer Untersuchungen immer wieder leicht geändert hat<sup>1</sup>. Die meisten Dermatophyten-Infektionen werden durch anthropophile Spezies der Gattung Trichophyton verursacht; T. rubrum wird weltweit am häufigsten nachgewiesen. Infektionen durch zoophile, also bei Tieren (vor allem Haustieren) vorkommende Erreger (z. B. Trichophyton verrucosum oder Microsporum canis) können mit erheblichen Entzündungsreaktionen einhergehen.

Die konventionelle mykologische Labordiagnostik bei Patienten mit v. a. Dermatomykosen beruht auf der lichtmikroskopischen Beurteilung von KaOH-Präparaten hinsichtlich des Vorliegens von Hyphen, welche allerdings keine Differenzierung der Pilze erlaubt, sowie dem Versuch der kulturellen Anzucht. Wesentlicher Nachteil des Kulturnachweises von Dermatophyten ist die sehr langsame Wachstumszeit der Pilze, so dass Endbefunde oft erst vier Wochen nach Probeneingang erstellt werden können. Außerdem sind die nicht seltenen Mischinfektionen von Dermatophyten und Hefen oder Schimmelpilzen bei unterschiedlichen Wachstumsgeschwindigkeiten der beteiligten Erreger kulturell manchmal schwer zu erfassen.

Moderne PCR-Verfahren erlauben den Nachweis erregerspezifischer DNA oder RNA, ggf. sogar von mehreren Erregern in einem Ansatz (sog. Multiplex-PCRs). Studien haben gezeigt, dass Multiplex-PCRs deutlich sensitiver als die Kultur hinsichtlich des Nachweises von Dermatophyten sind, was vor allem bei Mischinfektionen und anbehandelten Patienten bedeutsam ist. Außerdem verkürzen sie die Zeit bis

zur Diagnosestellung erheblich (auf Stunden bis wenige Tage). Wir haben jetzt im Labor 28 einen Multiplex-PCR Assay etabliert, der 23 Dermatophyten und 6 Hefen/Schimmelpilze sicher erkennt (*siehe Tabelle*).

Zusätzlich werden in dem neu etablierten Assay mittels „universeller Dermatophyten-Sonden“ auch Trichophyton soudanense sowie 26 geophile Dermatophyten der Gattungen Nannizzia, Lophophyton, Arthroderma, Paraphyton und Ctenomyces detektiert. Leider ist die Untersuchung momentan noch keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen, das heißt, sie kann zunächst nur für Privatpatienten bzw. als IGeL-Leistung angefordert werden.



## DERMATOPHYTEN

- *Trichophyton tonsurans* . . . . . (a)
- *Trichophyton equinum* . . . . . (z)
- *Trichophyton interdigitale* . . . . . (a)
- *Trichophyton mentagrophytes* . . . . . (z)
- *Trichophyton quinckeanum* . . . . . (z)
- *Trichophyton schoenleinii* . . . . . (a)
- *Trichophyton simii* . . . . . (z)
- *Trichophyton concentricum* . . . . . (a)
- *Trichophyton bulbosum* . . . . . (a)
- *Trichophyton benhamiae* . . . . . (z)
- *Trichophyton erinacei* . . . . . (z)
- *Trichophyton verrucosum* . . . . . (z)
- *Trichophyton eriotrephon* . . . . . (z)
- *Trichophyton rubrum* . . . . . (a)
- *Trichophyton violaceum* . . . . . (a)
- *Epidermophyton floccosum* . . . . . (a)
- *Microsporum canis* . . . . . (z)
- *Microsporum audouinii* . . . . . (a)
- *Microsporum ferrugineum* . . . . . (a)
- *Nannizia fulva* . . . . . (g)
- *Nannizia gypsea* . . . . . (g)
- *Nannizia incurvata* . . . . . (g)
- *Nannizia persicolor* . . . . . (z)
  
- *anthropophil* . . . . . (a)
- *zoophil* . . . . . (z)
- *geophil* . . . . . (g)

## HEFEN/SCHIMMELPILZE

- *Candida albicans*
- *Candida parapsilosis*
- *Candida guilliermondii*
- *Fusarium solani*
- *Fusarium oxysporum*
- *Scopulariopsis brevicaulis*

**Tabelle:** Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze, die in der Multiplex-PCR erkannt werden

### Literatur

- 1.) De Hoog GS et al. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. *Mycopathologia* 2017; 182:5-31.
- 2.) Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Pilzinfektionen Teil I. Präanalytik, Analytik; 2001.

### 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: März 2020



Gedruckt auf 100 % Altpapier aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft

## PROBENGEWINNUNG

Für die Probengewinnung<sup>2</sup> sollten nur sterile Instrumente (Skalpelle, Epilationspinzette, scharfer Löffel, Schere etc.) sowie sterile Transportgefäße verwendet werden.

**Bei V. a. eine Mykose der Haut** werden verdächtige Krankheitsherde mit einem Tupfer desinfiziert und Auflagerungen sowie lose anhaftende Hautschuppen entfernt. Anschließend werden mit einem Skalpell oder scharfem Löffel vom Rand des Herdes möglichst viele (20–30) Schuppchen abgelöst.

**Bei V. a. Nagelmykose** wird der Nagel desinfiziert und evtl. leicht ablösbare oder bröckelige Teile entfernt. Anschließend wird geeignetes Material mit einem Skalpell oder scharfen Löffel aus den befallenen Arealen der Nagelplatte (Rand der Läsion) – ggf. unter Einbeziehung der tieferen Nagelpartien nahe dem Nagelbett und von den subunguealen Hyperkeratosen – abgelöst. Mit der Schere abgeschnittene Nagelteile sind meist nicht geeignet! Bei weißer, oberflächlicher Onychomykose wird das Material durch Abkratzen oder Fräsen der weißen Flecken gewonnen.

**Bei V. a. eine Mykose der Haare** werden evtl. vorhandene Krusten oder grobe Schuppen entfernt und ggf. die Entnahmestelle mit 70%igem Ethanol gereinigt. Anschließend werden einige Haarstümpfe mit Haarwurzel, bevorzugt von auffälligen Haaren (grau oder entfärbt, glanzlos oder weißlich, abgebrochen), mit einer Epilationspinzette entnommen. Bei auf Kopfhautniveau abgebrochenen Haaren werden ggf. die Haarstümpfe mit einem Skalpell oder scharfem Löffel „ausgegraben“. Bei Favus sollten die Scutula (Borken mit Hyphen und ggf. Konidien) eingesandt werden. ♦



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



## LABORINFORMATIONEN

### ALLERGIE

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

### ENDOKRINOLOGIE/STOFFWECHSEL

#### Andrologie

- Gynäkomastie
- Hypogonadismus des Mannes

#### Diabetes mellitus

- Autoantikörperdiagnostik beim Diabetes mellitus
- Diagnose Diabetes mellitus mit HbA<sub>1c</sub>
- Intaktes Proinsulin/Insulinresistenz
- Standardisierung der Bestimmung von HbA<sub>1c</sub>

#### Fettstoffwechsel

- Fettstoffwechselstörungen
- Lipide Entscheidungsbereiche – Update 2019
- Lipidelektrophorese
- Lipoprotein (a)

#### Gynäkologische Endokrinologie

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

#### Hypertonus

- Hypertonie-Zusammenfassung
- Katecholamine – Katecholaminmetabolite
- Primärer Hyperaldosteronismus

#### Knochenstoffwechsel

- Osteoporose-Knochenstoffwechsel
- Vitamin D-Mangel/Parathormon

#### Schilddrüse

- Schilddrüse und Fertilität
- Schilddrüse und Schwangerschaft

#### Wachstum

- IGF1, IGFBP-3

#### Wasserhaushalt

- CT-proAVP (Copeptin)

### GASTROENTEROLOGIE

- $\alpha$ 1-Antitrypsin (AAT)-Mangel
- Akute hepatische Porphyrie
- Autoimmune Lebererkrankungen
- Calprotectin im Stuhl
- Hämochromatose
- Helicobacter pylori – Antigennachweis
- Helicobacter pylori – Labordiagnostik
- Interpretation pathologischer Leberwerte
- Laktose-Intoleranz
- Morbus Wilson
- Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)
- Pankreasinsuffizienz
- Prokollagen-III-Peptid
- Rationelle Labordiagnostik bei akuter Pankreatitis
- Zöliakie – Labordiagnostik
- Zöliakie – HLA-DQ2/DQ8-Bestimmung

### HÄMATOLOGIE

- Anämie/Eisenstoffwechsel
- Eosinophilie
- Erythropoetin (EPO)
- Gezielte Anforderung eines manuellen Blutaussstrichs – wann indiziert?
- Kälteagglutinine
- Kryoglobuline
- Lymphom-Diagnostik

- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
- RDW
- Retikulozytenproduktionsindex (RPI)
- Stufendiagnostik bei V.a. eine Hämoglobinopathie
- Thalassämie-Diagnostik
- Vitamin B12/HoloTC

### HÄMOSTASEOLOGIE

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

### IMMUNOLOGIE/RHEUMATOLOGIE

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

### MEDIKAMENTE/DROGEN

- Alkoholabusus: Biomarker zur Diagnostik
- Anti-HIV-Medikamente (TDM)
- Drogenscreening im Urin
- Immunsuppressiva
- TDM-Psychopharmaka/Medikamenten-Tabelle
- Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) – ein pharmakogenetischer Biomarker
- TNF $\alpha$ -Antagonisten

### 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

- CMV-Infektion in der Schwangerschaft
- Cytomegalievirus (CMV)
- Epstein-Barr-Virus (EBV)
- FSME
- Harnwegsinfektionen – Mikrobiologische Diagnostik
- HBV/HCV – PCR-Diagnostik
- Helicobacter pylori – Antigennachweis
- Helicobacter pylori – Labordiagnostik
- Hepatitis C – Serologie
- Hepatitis E
- Hepatitis: Virushepatitiden
- HIV – Bestimmung der Viruslast mittels PCR
- HIV – Labordiagnostik
- Humane Papillomviren – Nachweis und Charakterisierung
- Hygiene
- IL28B – prognostischer Marker der HCV-Therapie
- Influenza
- Legionellose
- Listeriose
- Lymphknotenschwellung – Lymphotrope Infektionserreger
- MRGN
- MRSA
- MRSA-Screening
- Mykosen (Haut, Nägel, Haare) – Gewinnung von Untersuchungsmaterial
- Norovirus
- Parodontitis
- Parvovirus B19-Infektion
- Parvovirus B19-Infektion in der Schwangerschaft
- Procalcitonin (PCT)-Update
- RSV – Antigennachweis
- Sexuell übertragbare Erkrankungen (STD, sexually transmitted diseases)
- 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

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

### NEUROLOGIE

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

### ONKOLOGIE

- Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
- Freie Leichtketten (Kappa, Lambda)
- HE4: Tumormarker beim Ovarialkarzinom
- Lymphom-Diagnostik
- Monoklonale Gammopathie
- Neuroendokrine Tumoren (Karzinoid)
- NMP-22 (Blasenkarzinom)
- PLAP (Seminom)
- PSA/freies PSA
- Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern
- Thymidinkinase
- Tumormarker in der Gynäkologie
- Tumormarker S-100 (malignes Melanom)
- Tumormarker-Übersicht

### PRÄNATALDIAGNOSTIK

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

### PRÄVENTION/KARDIOLOGIE

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

### SPURENELEMENTE

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

## 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