12. Leipziger Diagnostik-Tagung Dermatologie 2013: Dermatologische Laboratoriumsdiagnostik – wissenschaftlich begründet, praxisrelevant und wirtschaftlich

12th Leipzig Diagnostics Congress Dermatology 2013: Dermatological Laboratory Diagnostics – Scientifically Justified, Relevant for Practice, and Economical

Autoren P. Nenoff[1], G. Hamm[2]

Institute
[1] Labor für medizinische Mikrobiologie, Mölbis
[2] Hautarztpraxis, Halle (Saale)

Bibliografie
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344397
Online-Publikation: 6.8.2013
Akt Dermatol 2013; 39: 336–346
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Pietro Nenoff
Haut- und Laborarzt/Allergologie, Andrologie
Labor für medizinische Mikrobiologie
Partnerschaft Prof. Dr. med. Pietro Nenoff & Dr. med. Constanze Krüger
Straße des Friedens 8
04579 Mölbis
nenoff@mykologie-experten.de

Einleitung

Am 19. Januar 2013 fand in Leipzig die inzwischen bereits 12. Leipziger Diagnostik-Tagung Dermatologie – „Laboratoriumsdiagnostik – wissenschaftlich begründet, praxisrelevant und wirtschaftlich" (früher unter dem Namen Leipziger Labor-Workshop) als Veranstaltung des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen statt. Herr Prof. Dr. Uwe-Frithjof Haustein, Leipzig, hat die Tagung wiederum erfrischend moderiert, es nahmen mehr als 80 Hautärzte aus Sachsen und dem gesamten Bundesgebiet teil (**Abb. 1** und **Abb. 2**).

Abb. 1 Referenten, Organisatoren und Moderator des Leipziger Labor-Workshops 2013 (von links nach rechts): Dieter Auch, Pietro Nenoff, Jörg Kleine-Tebbe, Berthold Rzany, Alexander Radtke (hinten), Uwe Paasch (vorn), Kirsten Jung (hinten), Gudrun Hamm, Steffen Gass, Uwe-Frithjof Haustein, Helmut Laaff

Abb. 2 Kirsten Jung und Gudrun Hamm, Referentin und Organisatorin; beide sind Landesvorsitzende bzw. stellvertretende Landesvorsitzende des Berufsverbands Deutscher Dermatologen in Thüringen bzw. Sachsen-Anhalt.

Psoriasis vulgaris – aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie basierend auf der deutschen S3-Leitlinie

B. Rzany

Leitlinien sind wichtig, weil sie das vorhandene Wissen bewerten und bündeln und in konziser Form den behandelnden Kollegen und den Patienten zur Verfügung stellen. Die deutsche Psoriasis-Leitlinie (zur Plaque Psoriasis) liegt mittlerweile in der zweiten Version (Nast et al. JDDG 2012; 10 S2: S1–S95) vor. Sie ist eine evidenz- und konsensusbasierte Leitlinie (nach der Stufeneinteilung der AWMF eine S3-Leitlinie) und leicht über das Internet (www.psoriasis-leitlinie.de) abrufbar. Wie kann diese Leitlinie im klinischen Alltag verwendet werden? Dies wird am Beispiel zweier ambulanter Patienten verdeutlicht. Zum einen einer (was die topische Therapie betrifft) wenig komplianten 89-jährigen Patientin mit schwerer Kopfhautbeteiligung und einem PASI von 12 und zum anderen eines mit Methotrexat behandelten 48-jährigen Patienten mit wenigen Einzelherden und einer Onychodystrophie, der eine Optimierung der Therapie wünschte. Hier erweist sich die Leitlinie als hilfreich bei der Über-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

prüfung von Dosierungen, Kontraindikationen und Laborkontrollen. Was fehlt? Die deutsche Leitlinie ist eine Leitlinie der Plaquepsoriasis. Wünschenswert wären weitere evidenzbasierte Leitlinien mit Schwerpunkt Kopfhautpsoriasis (hier gibt es nur eine nicht aktualisierte S1-Leitlinie – also ein unsystematischer Expertenkonsens) und Nagelpsoriasis (hier liegt nur ein Protokoll eines Cochrane Reviews vor).

Immunmodulierende und immunsuppressive Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis bei Patienten mit Hepatitis C- und TBC-Infektionen

▼

M. A. Radtke

Tuberkulose

Systemische Immunsuppressiva, die in der Dermatologie eingesetzt werden, sind Kortikosteroide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Cyclosporin A, Mycophenolatmofetil, hochdosierte intravenöse Immunglobuline und Biologika (z. B. TNF-alpha-Antagonisten). TNF-alpha ist die Zielstruktur zur Beeinflussung entzündlicher dermatologischer und rheumatologischer Erkrankungen. Infektiöse Erkrankungen, an erster Stelle die Tuberkulose, müssen vor Beginn der Behandlung mit Biologika, evtl. heute auch bei den anderen aufgeführten „klassischen" Immunsuppressiva, ausgeschlossen werden. Das Tuberkulose-Screening bewirkt eine effektive Risikoreduktion. Patienten vor einer TNF-α-Blockade sind zudem häufig bereits über Jahre immunsupprimiert. Ein Patient mit Psoriasis und Psoraisis-Arthritis hatte z. B. diverse Vortherapien mit Fumaderm, Methotrexat, Leflunomid und UV-Lichttherapien. Der BCG-Impfstatus war unbekannt, es lag keine Impfdokumentation vor. Anamnestisch kein Aufenthalt in Tuberkulose-Endemiegebieten. Die diagnostische Herausforderung besteht hierbei nicht nur im Ausschluss einer Tuberkulose, sondern bei positiven Tuberkulose-Tests in der Unterscheidung zwischen einer latenten Mykobakterien-Infektion und einer aktiven Lungentuberkulose.

Bei aktiver Lungentuberkulose ist der Tuberkulin-Hauttest oder γ-Interferon-Test positiv, das Röntgen der Lunge zeigt typische Zeichen einer Tuberkulose, es besteht Husten und B-Symptomatik, Blut im Sputum kann nachweisbar sein, in der Mikroskopie sind säurefeste Stäbchen nachweisbar, die PCR und ggf. die Mykobakterienkultur aus respiratorischen Proben sind positiv. Dagegen ist bei latenter Infektion der Haut- oder γ-Interferon-Test positiv, das Lungen-Röntgen ist negativ, es bestehen keine Symptome einer Tuberkulose, in den mikrobiologischen Proben lassen sich keine Erreger nachweisen.

Der Vorteil der modernen Tuberkulose-Ausschlussdiagnostik mittels Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) *in vitro* besteht darin, dass sehr spezifische Antigene zur Diagnostik eingesetzt werden. Es kommt nicht zur Boosterung, nur eine Patienten-Visite ist notwendig, die Laborkosten sind überschaubar, es besteht eine minimale Test-Variabilität und das Resultat liegt spätestens nach zwei Tagen vor. Testsysteme sind der QuantiFERON-Tb®-Gold-Test oder der T-Spot.TB®-Test. Der heute nicht mehr empfohlene Tuberkulose-Hauttest muss *in vivo* durchgeführt werden, es sind weniger spezifische Antigene, die zur Testung verwendet werden, es kommt zur Boosterung der Immunreaktion durch die Intrakutan-Testung, außerdem sind zwei Patienten-Visiten notwendig, dazu besteht eine höhere Test-Variabilität und das Resultat liegt erst in 2 – 3 Tagen vor.

Wenn eine latente Tuberkulose nachgewiesen wird, muss vor Biologika-Therapie mit einer tuberkulostatischen Prophylaxe begonnen werden. Dazu kommt Isoniazid (INH): 5 mg/kg KG, maximal 300 mg pro Tag über insgesamt 9 Monate zur Anwendung. Der Therapiebeginn mit den Biologika ist 4 Wochen nach Beginn der INH-Gabe möglich. Bei Resistenz oder Unverträglichkeit von INH kommt Rifampicin 600 mg/Tag zur Anwendung. Diese Therapie ist jedoch nicht ausreichend evaluiert, es muss über mindestens 4 Monate behandelt werden.

Hepatitis B und C

TNF-alpha spielt eine Rolle bei der Suppression der Virusreplikation, Hepatitis-B-Virus (HBV)-spezifische zytotoxische CD8+-T-Lymphozyten werden durch TNF-alpha stimuliert. Diese Lymphozyten sezernieren gleichfalls TNF-alpha und Interferon (IFN-gamma), die synergistisch zu einer Herabregulierung der Expression von HBV-Genen führten.

Die Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten kann eine Reaktivierung einer Hepatitis B hervorrufen. Die Reaktivierung ist bei Patienten mit Psoriasis beschrieben. Ein Screening auf Hepatitis ist deshalb vor jeder Einleitung einer TNF-alpha-Antagonisierung notwendig. HBs-Antigen- oder anti-HBc-Antikörper-positive Patienten sollten an einen Hepatologen oder spezialisierten Internisten überwiesen werden, ggf. ist dort eine antivirale Therapie einzuleiten. Eine Hepatitis B ist keine absolute Kontraindikation für eine Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten, sollte aber immer eine Einzelfallenscheidung nach gründlicher Risiko-Nutzen-Abwägung und interdisziplinärer Therapie bleiben.

Die Reaktivierung einer Hepatitis B ist mit einem Anstieg der Serum-HBV-DNA und der ALAT verbunden. Das klinische Spektrum ist sehr heterogen, die Erkrankung kann asymptomatisch bleiben, aber auch zum fulminanten Leberversagen führen. Prädiktoren für die Reaktivierung sind derzeit nicht identifiziert, jedoch korrelieren einzelne Faktoren mit einer erhöhten Reaktivierungsrate. Ein engmaschiges Labormonitoring – Hepatitis-Serologie, Transaminasen alle 3 Monate – ist notwendig. Eine interdisziplinäre Betreuung durch einen Internisten oder die „Leberambulanz" sollte gewährleistet sein.

Sicherheit der Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten bei gleichzeitig bestehender Hepatitis C

Eine retrospektive Sekundärdatenanalyse aus Florenz an 17 Patienten (13 Männer, 36 – 74 Jahre) mit Plaque-Psoriasis, von denen 11 eine Hepatitis-B-Infektion hatten, 5 eine chronische Hepatitis-C-Infektion, einer litt unter beiden Virusinfektionen, hat folgende Ergebnisse erbracht: Von den Patienten erhielten 14 Etanercept, 2 Adalimumab, 1 Adalimumab als zweites Biologikum. Es fanden sich keine Veränderungen der Leberenzymparameter oder der Viruslast. Letztlich kann gesagt werden, dass sowohl die Hepatitis B als auch die Hepatitis C relative Kontraindikationen für eine immunsuppressive Therapie mit einem TNF-alpha-Antagonisten darstellen.

Das Reaktivierungsrisiko unterscheidet sich jedoch bei beiden Hepatitis-Formen grundlegend voneinander. Eine Biologika-Therapie bei Hepatitis C scheint hinsichtlich des Reaktivierungsrisikos relativ sicher zu sein. Eine Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten ist bei Hepatitis B kontraindiziert und sollte einer Einzelfallentscheidung mit genauester Risiko-Nutzen-Abwägung, interdisziplinärem Therapiemanagement (Hepatologie) und prophylaktischer antiviraler Therapie vorbehalten bleiben.

Vor jedem Therapiebeginn mit Biologika ist eine Hepatitis-Serologie durchzuführen. Falls die Hepatitis-B-Serologie positiv ist,

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

sind Behandlungsalternativen abzuwägen, ein gemeinsames Therapiemanagement mit einem Hepatologen und ggf. eine gleichzeitige antivirale Therapie anzustreben. Regelmäßige Kontrollen der leberspezifischen Enzyme und der Viruslast nach Empfehlungen des Hepatologen sind notwendig.
Falls die Hepatitis-C-Serologie positiv ist, sind ebenfalls Behandlungsalternativen abzuwägen, auch hier ist ein gemeinsames Therapiemanagement mit dem Hepatologen anzustreben. Die Therapie ist relativ sicher. Regelmäßige Kontrollen der leberspezifischen Enzyme und der Viruslast nach Empfehlungen des Hepatologen sind essenziell, außerdem ein interdisziplinäres Management.

Andrologische Diagnostik in der Dermatologie – Interpretationen des Spermiogramms anhand von Praxisbeispielen

▼

U. Paasch

Die Andrologie gehört zum Fach „Haut- und Geschlechtskrankheiten", das in Deutschland medizinhistorisch die Mutterdisziplin dieses Spezialgebietes ist. Entsprechend wird in der neuen Musterweiterbildungsordnung der „Erwerb von Kenntnissen, Erfahrungen und Fertigkeiten in … der Erkennung andrologischer Störungen und Indikationsstellung zur weiterführenden Behandlung" gefordert. Die andrologische Diagnostik nur als Ejakulatanalyse aufzufassen, ist ärztlich nicht vertretbar. Die Infertilitätsdiagnostik umfasst immer die Anamnese, klinische Untersuchung, Ejakulatanalyse und Hormonbestimmungen sowie bedarfsweise erweiterte Labordiagnostik hinsichtlich Spermienfunktionen, Seminalplasma und Hodengewebe (▶ **Abb. 3**).
Die Ejakulatdiagnostik beinhaltet die makroskopische und mikroskopische Spermaanalyse, biochemische, immunologische und mikrobiologische Untersuchungen sowie ggf. die Durchführung spezieller Spermatozoenfunktionstests und Sonderverfahren. Zur Standardisierung der Ejakulatanalyse hat die WHO ein neues Laborhandbuch 2010 herausgegeben. In der Neuauflage des Handbuches sind Änderungen in vielen Referenzbereichen und auch der Nomenklatur berücksichtigt. Seit 2011 gelten die aktuellen Richtlinien der Bundesärztekammer, die sich insbesondere nach den Verfahren der Qualitätssicherung orientieren. Nach diesen Richtlinien ist eine Teilnahme an Maßnahmen zur internen und externen Qualitätssicherung verpflichtend. Wesentlicher Baustein einer qualitätsgesicherten Ejakulatanalyse ist die Dokumentation des Befundes und der Qualitätskontrollen sowie der ggf. eingeleiteten Maßnahmen zur Sicherung der Qualität.
Liegen einmal die Befunde der klinischen Untersuchung, der endokrinologischen Diagnostik und des Spermiogramms vor, sollten alle Parameter in die Evaluation einfließen. Anhand von theoretischen aber praxisrelevanten Fallbeispielen wurde die Vernetzung von Klinik, Endokrinologie und Spermatologie in einen alltagstauglichen Algorithmus integriert. Ausgehend vom Hodenvolumen, dem FSH, Inhibin B und den Basisvariablen des Spermiogramms, Zellzahl, Motilität und Morphologie, lässt sich eine sichere grundsätzliche Einordnung des männlichen Fertilitätsstatus erreichen.
Beispiel-Fall: Paar: ♀ 32 Jahre, ♂ 36 Jahre, Kinderwunsch seit 12 Monaten, GV 1×/Woche, in der Vorgeschichte Libido, Erektion, Ejakulation o. B., Patient vermutet „Kleinerwerden" der Hoden. Orchitiden nicht erinnerlich, Hypertonie, zunehmende Adipositas. Klinisch-andrologische Untersuchung mit normalen sekundären Geschlechtsmerkmalen, Skrotalinhalt vollständig, Hoden beidseits 5,0 ml (NB: > 12 ml) prallelastisch. Paraklinik: Testosteron 7,48 nmol/ml (NB: 8,24 – 24,83 U/l), FSH 0,27 U/L (NB: 1,5 – 12,4 U/l), LH 0,1 U/L (NB: 1,7 – 8,6 U/l) und Inhibin B 109 ng/l (NB: > 50 ng/l). Spermatologie: Volumen 4,0 ml, Azoospermie nach Anreicherung, Fruktose 68,4 µmol/Ejakulat (NB: > 13 µmol/Ejakulat). In Zusammenschau der Befunde ergibt sich die Diagnose eines (tertiären) sekundären hypogonadotropen Hypogonadismus. An Differenzialdiagnosen kommen in Frage: Idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus (IHH) oder ein Kallmann-Syndrom. Zur weiteren Abklärung wären anzuraten: Riechtest, Genetik, MRT, PRL (Prolaktin) und GnRH-Test. Therapieoptionen: Gabe von FSH und HCG.
Anhand des theoretischen Beispiels lässt sich das Zusammenspiel von Hypophyse und Hoden sehr anschaulich besprechen. Der hier, warum auch immer, fehlende FSH-Spiegel führt zum „Kleinerwerden" der Hoden infolge der sistierenden Spermatogenese, die sich im Spermiogramm als Azoospermie zeigt. Da die Fruktose nachweisbar ist, liegt aller Wahrscheinlichkeit nach kein Verschluss der Samenwege als wichtiges Differenzierungskriteri-

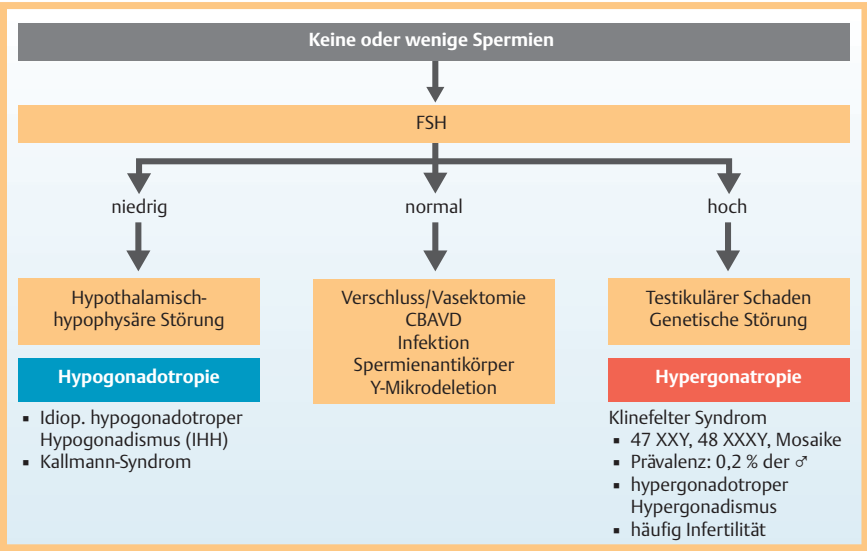

Abb. 3 Diagnostische Einheit von Labor und Spermiogramm.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

um zwischen Produktions- und Verschlussazoospermie vor. Die Substitution mit Testosteron bei marginal niedrigem Serum-Testosteron ist wahrscheinlich weniger effektiv als die Gabe von HCG zur Stimulation der Leydigzellen. Allerdings sollten vor der Einleitung der kombinierten HCG/FSH-Therapie wichtige Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden. Es könnte eine genetische und daher bisher unerkannte Ursache vorliegen, der Patient beschreibt aber das schmerzlose „Kleinerwerden" der Hoden, was ggf. auf eine erworbene Hypophyseninsuffizienz bei z. B. einem Prolaktinom o. ä. hinweisen könnte. Die Therapieerfolge sollten nach 12 Wochen kontrolliert werden. Wichtig ist die parallele Vorbereitung der Partnerin ggf. für eine assistierte Reproduktion oder zumindest die Aufklärung zur Anlage eines Kryodepots, sobald einmal die Spermatogenese in Gang gekommen ist. Nach Abschluss des Kinderwunschthemas sollten die Testosteronwerte jährlich kontrolliert werden, um bei gegebener Klinik und laborchemischem Defizit die Testosteronsubstitution bei Bedarf beginnen zu können.

Klinisch-pathologisches Potpourri – Bekanntes – Seltenes – Neues

▼

H. Laaff

Die histologische Untersuchung zur Diagnosefindung bei primär nicht erkannten oder zuzuordnenden Dermatosen und Hauttumoren ist ein ungemein spannendes und wichtiges Gebiet. Basierend auf dem klinischen Bild kann der Dermatohistologe zielgerichtet Differenzialdiagnosen erwägen. Ein Beispiel sind selten auftretende kutane Lymphome. Elevierte, plaqueartige, lividrote, hyperkeratotische Läsionen sollten Anlass sein, in diese Richtung zu denken (**Abb. 4 a – d**). Differenzialdiagnosen sind u. a. subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom (TCL), blastäres NK-CL, nasaler Typ eines extranodalen NK/TCL, epidermotropes CD8+-TCL, kutanes gamma/delta TCL, kutanes alpha/beta pleomorphes TCL, kutanes mittel-/großzelliges pleomorphes TCL NOS. Beim vorgestellten Patienten ließen sich im lymphozytären Infiltrat immunhistochemisch CD3- und CD8-T-Lymphozyten nachweisen (**Abb. 4 e u. f**). Die Polymerasekettenreaktion (PCR) mit Nachweis eines oligoklonalen bzw. biallelischen monoklonalen Musters im TCR-gamma-Gen hat hierbei die Diagnose eines epidermotropen CD8+-TCL ermöglicht.

Selten gedacht wird an die primär perforierenden Dermatosen. Das sind z. B. der M. Kyrle, die Elastosis perforans serpiginosa, die perforierende Follikulitis und die erworbene reaktiv perforierende Dermatose (**Abb. 5 a – c**).

Eine 46-jährige Patientin hatte submammär hyperpigmentierte, stark juckende Läsionen unter der klinischen Diagnose eines M. Darier (Dyskeratosis follicularis Darier). Weitere klinische Differenzialdiagnosen waren: transiente akantholytische Dermatose, M. Grover, M. Hailey-Hailey, Verrucae seborrhoicae und disseminierte Porokeratose. Erweiterte Differenzialdiagnosen waren M. Dowling-Degos, M. Kitamura und das Haber-Syndrom. Letztlich konnte vom Dermatohistologen die weniger bekannte Diagnose einer „umschriebenen retikulären Hyperpigmentierung", der M. Galli-Galli – eine autosomal dominante Erkrankung – gestellt werden. Die klinischen Clues zur Diagnose des M. Galli-Galli, die akantholytische Variante des M. Dowling-Degos, sind juckende Papeln und Lentigines in den großen Flexuren, oft mit netzartiger Hyperpigmentierung. Eine histologische Sicherung der Diagnose ist unabdingbar, wichtig ist auch die Familienanamnese. Die Erstbeschreibung des M. Galli-Galli datiert aus dem Jahr 1982, damals von H. Bardach im Journal „Der Hautarzt" publiziert.

Selten als Differenzialdiagnose bedacht ist die umschriebene palmoplantare Hypokeratose (Perez A et al. Circumscribed palmar or plantar hypokeratosis: A distinctive epidermal malformation of the palms or soles. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 21 – 27). Weitere seltene Dermatosen, bei denen die Histologie diagnoseweisend ist, sind die Porokeratose und das Friseurgranulom. Körperfremde Materialien, das sind z. B. Silikon und andere Füllmaterialien, Tattoofarbstoffe, Stacheln und Dornen, führen zu einer solchen granulomatösen Reaktion in der Haut. Körpereigene Stoffe, z. B. Haare, Nägel, Horn aus Retentionszysten, Natriumurat und Amyloid, führen zu gleichartigen Granulomen, wie hier beim Friseurgranulom. Haare können Auslöser von Fremdkörperreaktionen sein, das betrifft z. B. den Pilonidalsinus, Teratome, Pilus incarnatus und fremde Haare. Der gleiche Mechanismus liegt dem Melkergranulom zugrunde. Diese Dermatose sollte nicht mit den Melkerknoten verwechselt werden.

Trichogranulome treten auch peri- oder intraumbilikal auf. Differenzialdiagnosen der periumbilikalen Tumoren sind u. a. alle epithelialen, melanozytären und mesenchymalen Tumoren, Metastasen (Sister Mary Joseph's nodule), Endometriose, eruptive Syringome, Nabelsteine und Trichogranulome als Fremdkörperreaktion.

Ein 31-jähriger Patient hatte seit der Adoleszenz therapieresistente Hypopigmentierungen am Körperstamm und den Extremitäten. Letztlich konnte die Diagnose einer Incontinentia pigmenti achromians oder Hypomelanosis Ito gestellt werden. Das autosomal-dominante neurokutane Syndrom imponiert mit pigmentfreien Herden in den Blaschkolinien, die in der Regel seit Geburt bestehen. Darüber hinaus sind Anomalien des ZNS möglich. Es sind mehr Frauen als Männer betroffen, eine Therapie ist nicht bekannt.

Bei zwei Patienten mit der histologischen Diagnose Follikulitis und Epidermiszysten lag ein Naevus comedonicus vor.

Klinische Differenzialdiagnosen von nicht-juckenden umschriebenen papulösen und anulären Läsionen in den Achselhöhlen sind u. a. intertriginöses Ekzem, Psoriasis inversa, Acanthosis nigricans, granuläre Parakeratose, M. Dowling-Degos und intertriginöser Lichen ruber. Letzterer war im vorgestellten Fall die richtige Diagnose. Histologisch sieht man nur Orthokeratose, eine superfiziell oder superfiziell und tiefe lichenoide Dermatitis, markante hydropische Degeneration, wenig oder keine Akanthose, wenig oder keine Hypergranulose, eine bemerkenswerte Pigmentinkontinenz, außerdem finden sich keine Eosinophilen im Infiltrat.

Eine 71-jährige Patientin litt seit jetzt ca. 10 Monaten an einem nicht juckenden Hautausschlag an der linken Oberarminnenseite und an beiden vorderen Beckenkämmen. Es kam zur Ausbreitung des Hautausschlages auf beide Oberschenkelvorderseiten und auch unter den Axillen. Es bestand ein Morbus Crohn, der mit Mesalazin (Salofalk) oral behandelt wurde, außerdem eine mit L-Thyroxin behandelte euthyreote Struma. Eine fragliche rezidivierende Urtikaria in der Vorgeschichte wurde angegeben, ansonsten keine weitere Medikamenteneinnahme. Histologisch ergab sich die Diagnose einer interstitiellen granulomatösen Arzneimittelreaktion (auf Mesalazin).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

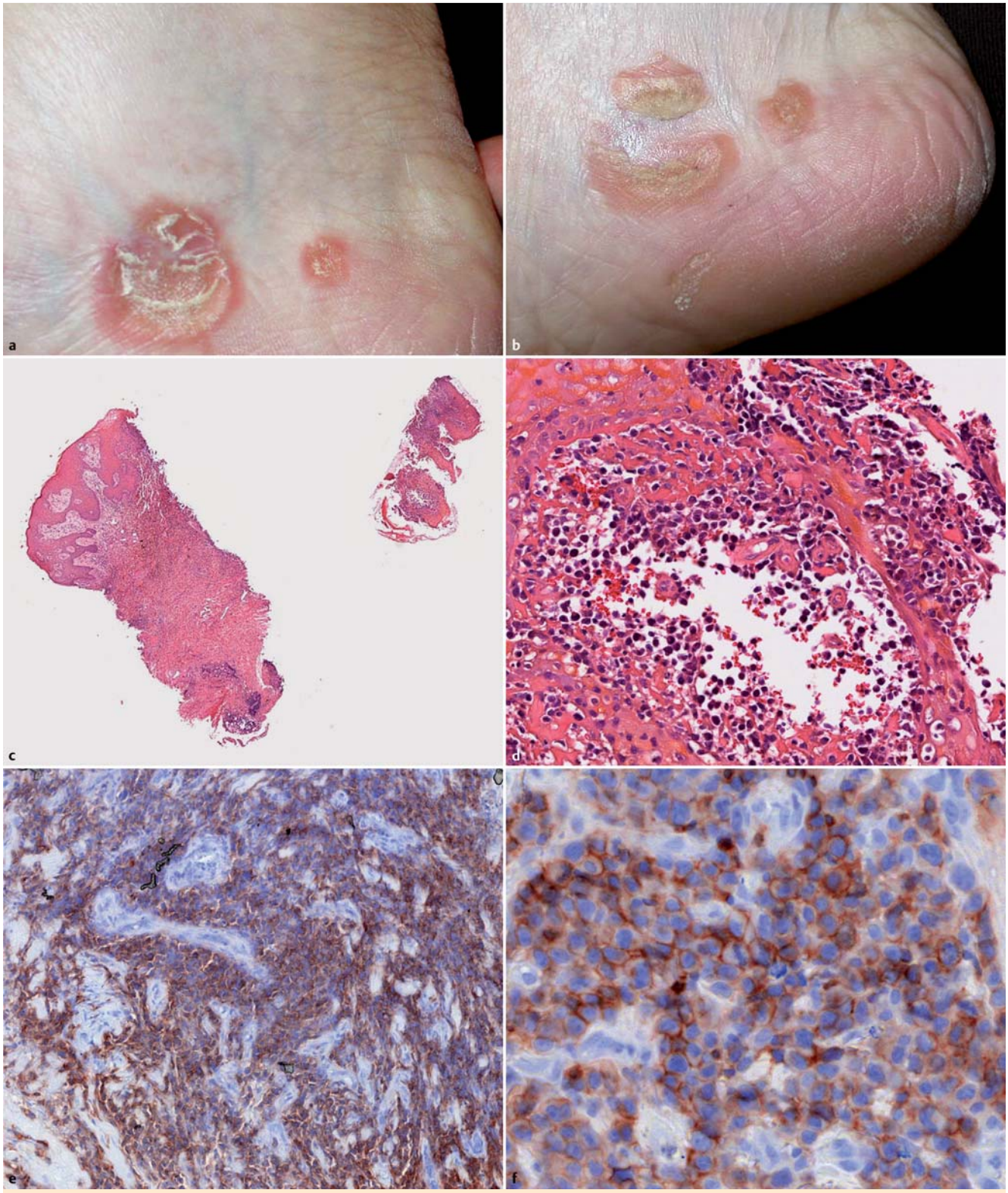

Abb. 4 **a** Elevierte, plaqueartige, lividrote, hyperkeratotische Läsionen eines epidermotropen CD8+-T-Zell-Lymphoms an der medialen Fußkante und im Bereich des Sprunggelenkes. **b** Auffällig sind die aufgeworfenen Randwälle der runden und ovalen livid-roten kutanen Infiltrate beim CD8+-T-Zell-Lymphom. **c** Histologisch erkennt man ein monomorphes lymphozytäres, epidermotropes Infiltrat (Übersichtspräparat, HE-Färbung, Vergrößerung 100-fach). **d** Monomorphes lymphozytäres, epidermotropes Infiltrat bei CD8+-T-Zelllymphom (HE-Färbung, Vergrößerung 400-fach). **e** Im lymphozytären Infiltrat lassen sich immunhistologisch CD3+-Lymphozyten nachweisen. **f** CD8+-Lymphozyten in der Immunhistologie.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

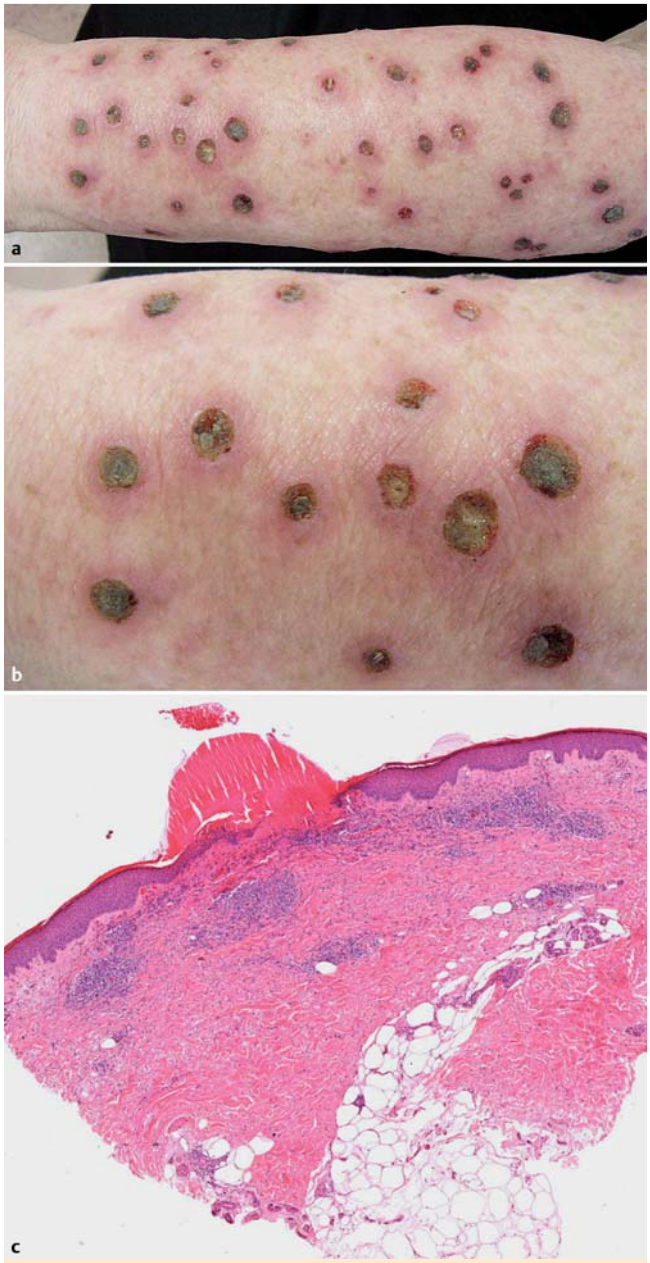

Abb. 5 **a** Erworbene reaktiv perforierende Dermatose: Klinisch sieht man an Ecthymata erinnernde hämorrhagische, verkrustete, ausgestanzte Ulzerationen. **b** Verkrustete Erosionen und Ulzerationen mit aufgelagerten Nekrosen. **c** Histologisch imponiert eine klar erkennbare Ulzeration mit lymphohistiozytärem Infiltrat sowie kollagener Exsudation und Verkrustung sowie Nekrosen (HE-Färbung, Vergrößerung 200-fach).

Bullöse Autoimmundermatosen

▼

G. Hamm

Die antigenen Zielstrukturen in der Haut bei bullösen Autoimmundermatosen sind in den letzten 15 Jahren immunbiochemisch recht genau charakterisiert worden. Darauf aufbauend sind in der Folge neue Tests entwickelt worden, die durch eine weitergehende Differenzierung des Antikörperprofils eine bessere Unterscheidung von Krankheitsvarianten erlauben (Beispiel: Pemphigus vulgaris vs. Pemphigus seborrhoicus). Die besseren diagnostischen Möglichkeiten haben gleichzeitig auch neue epidemiologische Untersuchungen initiiert und genauere klinische Kriterien herausarbeiten können: z. B. den signifikanten Anstieg des bullösen Pemphigoids (bP) im höheren Lebensalter, der nicht immer sofort mit Blasenbildung, wohl aber mit dem Leitsymptom „therapieresistenter Pruritus" verknüpft ist.

Der diesjährige Vortrag widmete sich anhand einer Kasuistik der Dermatitis herpetiformis DUHRING (DH). Vorgestellt wurde der Krankheitsverlauf eines heute 35-jährigen Krankenpflegers mit einem seit frühester Kindheit bestehenden schweren atopischen Ekzem. Wegen des typischen Hautbefundes mit Sebostase, eines nahezu unbeherrschbaren Pruritus, hohen Gesamt-IgE-Spiegeln sowie einer polyvalenten Sensibilisierung auf Baum- und Gräserpollen, Hausstaub und Nahrungsmittelallergene bestanden keine Zweifel an der Diagnose. Der Patient bot nach jahrzehntelangem Verlauf klinisch das Bild einer Prurigoform einer atopischen Dermatitis.

Im Herbst 2012 stellte sich der Patient im erneuten Schub mit für die atopische Dermatitis im Erwachsenenalter eher untypischen ekzematösen Hautläsionen an den Extremitätenstreckseiten sowie einem „bunten Nebeneinander" von lichenoiden, pruriginösen und exkoriierten Veränderungen im Schulter-, Rücken- und Gesäßbereich vor.

Zum differenzialdiagnostischen Ausschluss einer DH erfolgte eine Untersuchung auf Endomysium-IgA-Antikörper (EmA) mit einem überraschend hoch positiven Ergebnis (Titer: 1 : 640, ▶ **Abb. 6**). EmA sind krankheitsspezifische Auto-Antikörper gegen Endomysium, die Bindegewebshüllen glatter Muskel-

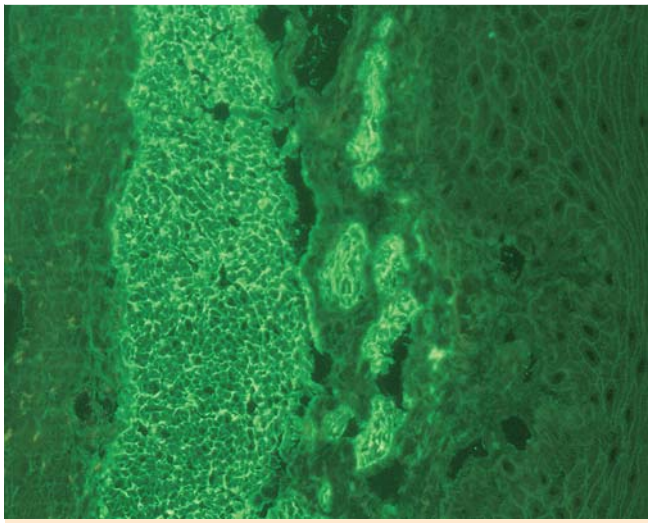

Abb. 6 Endomysium-IgA-Antikörper (EmA, Titer: 1 : 640) als diagnostisches Kriterium für eine Dermatitis herpetiformis Duhring (Immunfluoreszenz-Untersuchung).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

fasern, und kommen ausschließlich bei Zöliakie und DH vor. Die Erstbeschreibung der EmA geht auf Chorzelski 1984 zurück. EmAs ergeben in der indirekten Immunfluoreszenz an Affenösophagusschnitten ein typisches wabenartiges Fluoreszenzmuster.

1999 hat Dieterich durch ihre biochemischen Analysen das zugrunde liegende Auto-Antigen als Gewebstransglutaminase identifizieren können. Heute weiß man, dass Transglutaminasen eine Enzymfamilie sind, von denen 9 Enzyme schon genauer dargestellt werden konnten. Sie kommen ubiquitär in vielen Geweben vor. Gewebs-TG wird in der Fachliteratur synonym als TG2 geführt.

Bei Zöliakie besteht bekanntermaßen eine Glutenunverträglichkeit, die zum Auftreten von Gewebstransglutaminase-Antikörpern (aTG 2-AK) und zur Zottenatrophie im Dünndarm mit nachfolgender Malabsorption führt.

Als TG3 wird die epidermale TG bezeichnet, die 2002 Sardy beschrieben hat und die als Enzym der Keratinozytendifferenzierung eine wichtige Rolle spielt. Antikörper gegen TG3 sind in höheren Konzentrationen bei DH, aber auch bei Zöliakie nachgewiesen worden.

Eine serologische Differenzierung zwischen Zöliakie und DH ist weder mit dem Nachweis von EmA noch mit den kommerziell erhältlichen EIA sicher möglich. Die Zöliakie beginnt – im Unterschied zur DH – im Kleinkindalter und wird immer noch sehr oft übersehen. Bei DH besteht immer eine Zöliakie! – Aber: Nicht jede Zöliakie führt zu DH. Die DH wird deshalb als die kutane Manifestation einer Zöliakie aufgefasst.

Die DH ist heute sehr selten geworden – der Rückgang der Erkrankungszahlen lässt sich seit 1990 statistisch belegen. Klinisch wichtig ist das Manifestationsalter um das 30. bis 40. Lebensjahr. Bei der Diagnose sind Klinik und im Idealfall die Histologie hilfreich, der diagnostische Goldstandard bei DH ist aber die direkte Immunfluoreszenz (DIF) mit umschriebenen, seltener bandförmigen granulären IgA-Ablagerungen unterhalb der BMZ in der papillären Dermis.

Im vorgestellten Fall zeigte sich histologisch das Bild einer psoriasiformen Dermatitis. Immunhistologisch waren IgA-Ablagerungen in den dermalen Papillen nicht nachweisbar. Gastroenterologisch fand sich im Duodenum aber erwartungsgemäß eine ausgeprägte Zottenatrophie.

Schlussendlich konnte trotz einer verdächtigen Klinik bei dem Patienten eine DH nicht gesichert werden, wohl aber bei einem schweren atopischen Ekzem eine spät und neu entdeckte Zöliakie. Serologisch kann eine DH/Zöliakie einfach und schnell ausgeschlossen oder bestätigt werden. Die DH als bullöse AI-Dermatose ist sehr selten (geworden) – wird aber bei Atopikern mit unerkannter Zöliakie möglicherweise übersehen. Bei schwerer, therapeutisch ungenügend beeinflussbarer AD insbesondere im Erwachsenenalter sollte daher differenzialdiagnostisch häufiger auch an eine Zöliakie gedacht werden.

Patientennahe Labordiagnostik und begrenzte Vergütung

▼

D. Auch

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung wurde gebeten, im Rahmen der Tagung zu den Perspektiven labordiagnostischer Untersuchungen bei Eigenerbringern im Hinblick auf die Regelungen des § 25 Abs. 4a Bundesmantelvertrag-Ärzte ab dem Jahr 2014 auszuführen. Einleitend wurde die vertragsärztliche Honorarentwicklung der Fachärzte für Dermatologie 2010/2011 mit einer bundesdurchschnittlichen Zunahme des GKV-Honorarumsatzes je Arzt um 6,37 % als sehr positiv bewertet. Dies geschieht insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Anzahl der Behandlungsfälle lediglich um 1,34 % anstieg. Die Zunahme der effektiven Vergütung je Fall beträgt daher ca. 5 %.

Am 4. August 2008 wurde im Deutschen Ärzteblatt die Vereinbarung der Partner der Bundesmantelverträge zur Beschränkung der Erbringung und Abrechnung von laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen des Abschnitts 32.3 EBM („Speziallabor“) auf den Kern des Fachgebietes im § 25 Abs. 4a Bundesmantelvertrag-Ärzte und gleichlautend in § 28 Abs. 4a EKV veröffentlicht. In einer noch zu vereinbarenden Anlage mit Gültigkeit ab 1. Januar 2014 soll die Labordiagnostik bestimmt werden, die dem Kern des jeweiligen Fachgebietes zugerechnet wird. Im Vortrag wurde zu den Rahmenbedingungen, die dieser Entscheidung zugrunde liegen, ausgeführt. Dargestellt wurde eine kontinuierliche Zunahme des Leistungsbedarfs Labor mit dem Schwerpunkt der Dynamik im Bereich des Abschnitts 32.3 EBM anhand der Daten seit dem Jahr 2000. Insgesamt beträgt das Wachstum durchschnittlich 5 % pro Jahr und steigt daher stärker als die morbiditätsbedingte Gesamtvergütung.

Für die Frage, welche diagnostischen Laboruntersuchungen dem Kern des Fachgebietes zuzurechnen sind, ist neben den Inhalten der Musterweiterbildungsordnung auch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes zu berücksichtigen: Es muss sich um eine statusrelevante und prägende ärztliche Tätigkeit für das jeweilige Fachgebiet handeln.

Ein empirischer Vergleich zwischen Dermatologen, die in rein dermatologischen Praxen einerseits und in Medizinischen Versorgungszentren andererseits tätig sind, zeigt, dass die Anordnung und Ausführung labordiagnostischer Untersuchungen in Eigenerbringung in Medizinischen Versorgungszentren wirtschaftlicher zu sein scheint. Es werden weniger Laboruntersuchungen durchgeführt. Auch der Anteil der Ärzte in Medizinischen Versorgungszentren, die Laborleistungen selbst erbringen, ist deutlich niedriger als bei rein dermatologischen Praxen. So erbringen z. B. 68 % der Dermatologen in rein dermatologischen Praxen, aber nur 27 % der Dermatologen in einem MVZ mykologische Untersuchungen selbst. Damit werden Daten aus einer KV-übergreifenden Studie des Jahres 2008 zur Eigenerbringung bestätigt.

Eine häufig gestellte Abrechnungsfrage betrifft allergologische Untersuchungen nach der Gebührenordnungsposition 32427 „Untersuchung auf allergenspezifische Immunglobuline in Einzelansätzen (Allergene oder Allergengemische), je Ansatz“. Hier bereitet offenbar die Auslegung der Abrechnungsbestimmung „je Ansatz“ Schwierigkeiten. Im Kölner Kommentar zu den Bestimmungen des EBM wird hierzu ausgeführt: „Gleichzeitige Bestimmungen allergenspezifischer Immunglobuline mit einer festen Kombination mehrerer Allergene auf einem Träger stellen einen zusammenhängenden Untersuchungsgang dar, der nicht

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

zur mehrfachen Berechnung der Gebührenordnungsposition 32427 berechtigt". Wird eine derartige Untersuchung erbracht, ist die Gebührenordnungsposition 32427 einmal berechnungsfähig. Dies wird auch durch die Aufnahme der Gebührenordnungsposition 32429 zum 4. Quartal 2009 in den Anhang 4 EBM der nicht oder nicht mehr berechnungsfähigen Untersuchungen unterstrichen. Die nun nicht mehr berechnungsfähige Gebührenordnungsposition 32429 führte als obligaten Leistungsinhalt die Untersuchung auf allergenspezifische Immunglobuline mit mindestens 20 deklarierten Allergenen auf einem vorgefertigten Reagenzträger und Differenzierung nach Einzelallergenen auf. Mit der Aufnahme dieser Gebührenordnungsposition in den Anhang 4 des EBM haben die Partner der Bundesmantelverträge sich eindeutig gegen eine Mehrfachberechnung der Gebührenordnungsposition 32427, die unverändert blieb, bei einer festen Kombination mehrerer Allergene auf einen Träger positioniert.
Aktuell hat der Bewertungsausschuss zum 1. April 2013 die Berechnung des Labor-Wirtschaftlichkeitsbonus vom Arzt- auf den Behandlungsfall umgestellt. Fälle, für die eine Kennnummer der Präambel Nr. 6 des Abschnitts 32.2 eingetragen wird, werden von der Fallzählung der ambulant-kurativen Fälle für den Wirtschaftlichkeitsbonus ausgeschlossen. Das erste Halbjahr 2013 wird maßgeblich von der Diskussion zur Umsetzung zum Kern des Fachgebietes in den ärztlichen und gemeinsamen Gremien der Selbstverwaltung bestimmt sein. Hierzu ist eine Umfrage bei den vorwiegend betroffenen Berufsverbänden in Vorbereitung. Die Ergebnisse werden in die Beratung der ärztlichen Gremien einfließen.

2014 – Ende des Facharztlabors?

▼

S. Gass

Ab 1/2014 soll das OIII-Labor komplett abgeschafft werden. Das betrifft die Abschaffung des Einsendelabors für Nichtlaborärzte, also auch Hautärzte. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass das Eigenlabor dann jedoch weiter durchgeführt und abgerechnet werden kann, wenn es zum Kerngebiet des Faches gehört. In der Dermatologie betrifft das die mykologischen Untersuchungen (laut Weiterbildungsordnung Dermatologie sind das mykologische Untersuchungen einschließlich kultureller Verfahren und Erregerbestimmung, Abschnitt 32.3.9 EBM). Dazu kommen noch die gebietsbezogene Diagnostik sexuell übertragbarer Krankheiten (mikroskopischer und kultureller Nachweis von *Neisseria gonorrhoeae*, Abschnitt 32.2 EBM) und das Trichogramm (Abschnitt 32.3.1 EBM). Die allergologischen Untersuchungen sind nicht pauschal enthalten, möglicherweise ist die Subspezialisierung Allergologie die Voraussetzung für die Bestimmung des IgE (spezifisch und gesamt). Es ist davon auszugehen, dass das klassische Einsendelabor nach derzeitigem Sachstand unwiederbringlich verloren scheint. Die Definition „Kerngebiet des Faches" ist kein rechtlich definierbarer Begriff. Es gab und gibt massiven Protest aller Berufsverbände, außerdem Protest einzelner KVen. Ein Rechtsgutachten der Rheumatologen weist die Regelung als nicht rechtskonform aus. Interventionen bei den Kammern sind notwendig, um auch in der Dermatologie die Laborleistungen als Kerngebiet auszuweisen.

Urethritische Beschwerden – Syndromales vs. traditionelles Case management. Vor- und Nachteile?

▼

P. Nenoff

Klassischer Erreger einer Urethritis ist *Neisseria (N.) gonorrhoeae* (**Abb. 7**). Zahlenmäßig bedeutsamer ist wahrscheinlich die nicht-gonorrhoische Urethritis durch *Chlamydia trachomatis* (**Abb. 8**). Darüber hinaus spielen weitere Erreger eine Rolle: Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Trichomonas vaginalis, Ureaplasma urealyticum, Herpes-simplex-Virus, Adeno-Virus, nicht selten lässt sich kein Erreger nachweisen.
Global rechnet man mit ca. 106 Mio. Gonorrhoe-Fällen jährlich (WHO-Schätzung). Relevant ist die Zunahme der Resistenz von *N. gonorrhoeae* gegen Penicillin, Tetracyclin, Doxycyclin, Ciprofloxacin, aber auch Azithromycin und neuerdings sogar gegen orale Cephalosporine (Cefixim) und im Einzelfall gegen intravenös und intramuskulär zu applizierende Cephalosporine (Cef-

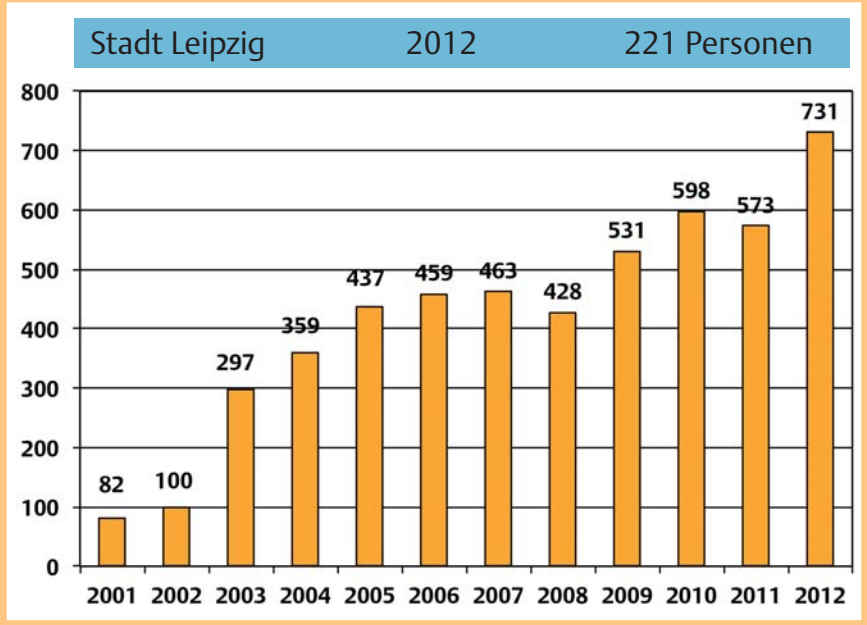

Abb. 7 Epidemiologische Situation der genitalen *Neisseria-gonorrhoeae*-Infektionen in Sachsen 2001 – 2012. Anzahl durch die Labore gemeldeter Infektionen durch *Neisseria gonorrhoeae* in Sachsen (freundlicherweise von Frau Dr. Aspasia Manos, SG Infektionskrankheiten und Prävention, Beratungsstelle für sexuell übertragbare Krankheiten, und AIDS, Gesundheitsamt Leipzig, zur Verfügung gestellt).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

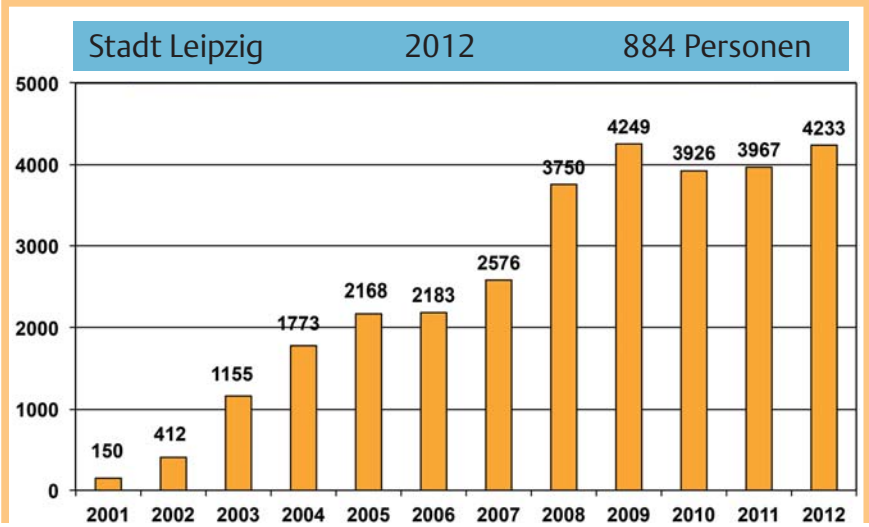

Abb. 8 Epidemiologische Situation der genitalen *Chlamydia-trachomatis*-Infektionen in Sachsen 2001 – 2012. Anzahl durch die Labore gemeldeter Infektionen durch *Chlamydia trachomatis* in Sachsen (freundlicherweise von Frau Dr. Aspasia Manos, SG Infektionskrankheiten und Prävention, Beratungsstelle für sexuell übertragbare Krankheiten, und AIDS, Gesundheitsamt Leipzig, zur Verfügung gestellt).

Abb. 9 In-vitro-Empfindlichkeit von *Neisseria gonorrhoeae* aus dem Labor Mölbis, entsprechend dem Einzugsbereich Leipzig Stadt und Landkreis Leipzig.
S: sensibel; I: intermediär empfindlich; R: resistent. 126 *N.-gonorrhoeae*-Stämme (2010 – 2012).

triaxon). Berichte über erhöhte Resistenzraten liegen insbesondere aus Fernost („Sextourismus", unkontrollierte Antibiotikatherapie, Selbstbehandlung) vor.

Erschreckend ist das Ergebnis einer Studie aus dem Raum Frankfurt am Main. Im 2-Jahres-Zeitraum 2008/2009 fanden sich unter MSM (men having sex with men, 79 % darunter waren HIV-positiv) mit Urethritis und Gonorrhoe insgesamt 64 % Ciprofloxacin-resistente *N.-gonorrhoeae*-Stämme, eine Doxycyclin-Resistenz fand sich bei 22 %, Azithromycin-Resistenz in 8 %. Die Rate Cefixim-resistenter Isolate lag bei 7 %.

Alarmierend ist der Nachweis eines hochresistenten *N.-gonorrhoeae*-Stammes aus Japan. Der sog. „Superbug"-Stamm („Superbazillus" von *N. gonorrhoeae*) war ein Zufallsbefund bei einer Routineuntersuchung von Prostituierten und wurde vom Pharynx isoliert. Der mutierte Stamm H041 ist gegenüber fast allen verfügbaren Antibiotika resistent, insbesondere eben auch gegenüber den Cephalosporinen, sowohl gegen Cefixim als auch Ceftriaxon. Damit würde die empirische Firstline-Therapie der Gonorrhoe bei diesen hochresistenten Isolaten von vornherein versagen. Es gibt Befürchtungen, dass die Gonorrhoe zu einer nicht behandelbaren Infektion werden könnte. Der mutierte *N.-gonorrhoeae*-Stamm H041 wies zumindest noch gegenüber den Carbapenemen (Meropenem und Ertapenem) sowie gegen die Kombination Aminopenicillin + ß-Lactamase-Inhibitor (Piperacillin/Tazobactam) relativ niedrige minimale Hemmkonzentrationen auf, sodass diese intravenös zu verabreichenden Antibiotika wahrscheinlich noch eine therapeutische Alternative für die Gonorrhoe darstellen.

Aufgrund der heutigen Resistenzlage kommen für die kalkulierte Antibiotika-Therapie der Gonorrhoe praktisch nur Cephalosporine in Betracht (vor allem Cefixim, Ceftriaxon und Cefotaxim (**Abb. 9**). Die Therapie der unkomplizierten Schleimhaut-Gonorrhoe ist im Allgemeinen kein Problem. Üblicherweise genügt eine Einmalgabe des Antibiotikums. Neuerdings wird wegen des potenziellen Therapieversagens der Einmalgabe eine höhere Dosierung von 2 × 400 mg Cefixim und eine längere Therapiedauer von 3 Tagen empfohlen, oder man entscheidet sich von vornherein für die parenterale Gabe von Ceftriaxon i. m. einmalig. Bei Patienten mit disseminierter Infektion ist eine längere intravenöse Antibiotika-Therapie nötig (7 – 10 Tage und länger).

Aktuell – im Jahr 2013 – gibt es eine neue Empfehlung zur Behandlung einer nachgewiesenen Gonorrhoe. Der Leitfaden wurde gerade von der DSTIG (Deutsche STI-Gesellschaft) herausgegeben (http://dstig.de/literaturleitlinienlinks/sti-leitfaden.html). Bei einer akuten Infektion kommt eine Kombination von Ceftriaxon (Mittel der ersten Wahl), 1 g i. m., und von Azithromycin, 1,5 g einmalig *per os*, zur Anwendung. Auf diese Weise soll jeder potenziell resistente Klon der Erreger eliminiert werden. Cefixim wird

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

als Mittel der zweiten Wahl nur als Alternativ-Cephalosporin angesehen. Inwieweit es sich hier um eine „Übertherapie“ handelt, sei dahingestellt.

Die von der WHO propagierte sog. syndromale Therapie beruht auf einem empirischen Ansatz und berücksichtigt alle relevanten Erreger einer Urethritis sowie die aktuell aus Studien und punktuellen Untersuchungen bekannte Resistenzlage. So wird aktuell bei Fluor urethralis des Mannes empfohlen, kombiniert mit Cefixim 400 mg einmalig (gegen Gonokokken) plus Doxycyclin 2× 100 mg für 7 Tage (gegen Chlamydien und Mykoplasmen/Ureaplasmen) zu behandeln. Bei persistierenden Beschwerden wird erneut Doxycyclin gegeben, plus Metronidazol 2 g einmalig (gegen Trichomonaden, Gardnerella vaginalis). Dem entspricht das pragmatische Vorgehen in den USA, wo das CDC bei Urethritis eine „first-line empiric therapy“ mit entweder Azithromycin oder Doxycyclin plus Ceftriaxone oder Cefixim empfiehlt. Auf die Partnertherapie wird explizit verwiesen.

Unter den Bedingungen der Dritten Welt, wenn mikrobiologisch-diagnostische Möglichkeiten nicht verfügbar sind, ist eine solche syndromale Behandlung ganz sicher unabdingbar und wird in der überwiegenden Zahl der Patienten auch zum Erfolg führen. Kritikpunkt ist jedoch die bei dieser „Übertherapie“ mit Antibiotika zu erwartende Resistenzentwicklung der relevanten Urethritis-Erreger, aber auch anderer Haut- und Schleimhaut-besiedelnder Bakterien. Nebenwirkungen der Antibiotika werden ebenfalls billigend in Kauf genommen. In den USA wird aus Kostengründen auf die teure Diagnostik verzichtet und zuerst empirisch behandelt. Erst bei ausbleibendem Erfolg schließt sich eine mikrobiologische Diagnostik an. Für Deutschland, wo eine suffiziente Labordiagnostik in den Hautarztpraxen und den angeschlossenen Laboren flächendeckend möglich ist und von den Krankenkassen getragen wird, sollte gezielt und erregerabhängig behandelt werden.

IgE-Bestimmung in der Hautarztpraxis: Qualitätssicherung entsprechend der RiliBäk 2012

▼

K. Jung

Die gesetzliche Grundlage zur Einführung der Richtlinien der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen der Bundesärztekammer Deutschlands RiliBÄK ist § 4 Medizinprodukte des Betreibergesetzes. Die RiliBÄK bestehen aus 6 Kapiteln von A bis G, von denen Kapitel A Allgemeine Bestimmungen und B, B1 quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen bereits 2008 publiziert wurden und in Kraft traten (**Abb. 10**). Für diese quantitativen Labormethoden wurde ein neuer Wert zur Abschätzung von Validität und des Laborparameters eingeführt, das s. g. QUAMM (Streuung der Einzelmesswerte vom Zielwert statt Mittelwert), indem der quadratische Mittelwert der Messabweichung, Anzahl der Einzelmessungen, i-ter Einzelmesswert und der Zielwert Berücksichtigung finden.

Im April 2012 wurden die letzten Änderungen zur RiliBÄK im Deutschen Ärzteblatt publiziert. Diese betreffen u. a. die Gruppe B2 – qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen. Hier wurde die Bestimmung des spezifischen IgE eingeordnet. Für diese Bestimmungen müssen zum einen interne Kontrollen durchgeführt werden. Ein wöchentlicher Lauf einer Kontrollprobe wird für das spezifische IgE verlangt (nachzulesen in Tabelle B2-1). Es gibt 12 Punkte, die dokumentiert werden müssen (Bezeichnung Labor, Bezeichnung Arbeitsplatz oder Analysegerät, Datum und ggf. Uhrzeit der Untersuchung, Untersuchung, Probenmaterial ggf. Einheit, Untersuchungsmethode, Kontrollprobenergebnis, Zielvorgaben des Kontrollprobe, Bewertung, Freigabe oder Sperrvermerk, ergriffene Korrekturmaßnahmen, Hersteller, Bezeichnung und Chargenbezeichnung der Kontrollprobe, Name/Namensverzeichnis oder Unterschrift des Untersuchers).

Gesetzliche Grundlage: § 4a Medizinprodukte-Betreiberverordnung 29. 7. 2009	
Kapitel A	Grundlegende Anforderungen
Kapitel B	Spezielle Teile:
	B1 Quantitative Untersuchungen
	B2 Qualitative Untersuchungen
	B3 Infektionserreger
	B4 Ejakulatuntersuchungen
	B5 Molekulargenetische u. zytogenetische Untersuchungen
Kapitel C	Beirat
Kapitel D	Fachgruppen
Kapitel E	Anforderungen an Referenzinstitutionen
Kapitel F	Übergangsregelungen
Kapitel G	Inkrafttreten

Abb. 10 Richtlinien zu laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen der Bundesärztekammer Deutschlands RiliBÄK.

Weiterhin muss zweimal im Jahr eine Teilnahme an einem Ringversuch (externe Qualitätskontrolle) erfolgen. Fünf Jahre lang muss die Dokumentation für die interne und externe Qualitätskontrolle aufbewahrt werden.

Die Richtlinien für das Kapitel B2 traten bereits zum 1. 7. 2011 in Kraft. Die dargelegten Anforderungen müssen bis spätestens 30. 6. 2013 erfüllt werden. Einzelheiten können auf der Internetseite der Bundesärztekammer eingesehen werden. Dem Zusammenwirken von Ärzteverband Deutscher Allergologen AeDA, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie und den Mitwirkenden bei der BÄK ist für diese in der Praxis lebbare Lösung zu danken.

In-vitro-Diagnostik bei Allergieverdacht

▼

J. Kleine-Tebbe

Bei Allergieverdacht (z. B. IgE-vermittelte Typ-1-Allergie) stehen Hauttests (Prick) zum Screening und Labortests zur Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper zur Verfügung. In seltenen Fällen, z. B. extrem niedriges Gesamt-IgE, können Stimulationstests mit basophilen Leukozyten indirekt eine IgE-vermittelte Sensibilisierung mit großer Empfindlichkeit nachweisen. Sämtliche Tests sind streng genommen „Sensibilisierungstests“, da sie nicht zwischen klinisch relevanten Allergien und stummen Sensibilisierungen unterscheiden können.

Bei frühkindlichen Nahrungsmittelallergien werden neben den bisher üblichen Extrakten (Kuhmilch, Hühnerei, Erdnuss, Soja, Nüsse, Weizen, Fisch) mittlerweile auch Einzelallergene eingesetzt, die als Risikomarker für schwere systemische Reaktionen gelten (**Tab. 1**). Sie können allerdings eine orale Provokation zur endgültigen Klärung nicht in jedem Fall ersetzen. Im Jugend- und Erwachsenenalter nehmen aufgrund der (Birken-)Pollenallergie auch assoziierte Kreuzreaktionen gegen pflanzliche Nahrungsmittel zu. Diese Kreuzreaktionen können sich serologisch und im Hauttest auf viele verschiedene Vertreter beziehen, ihre wirkliche Bedeutung wird allerdings ausschließlich klinisch er-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 1 Risiko- und Marker-Allergene für die spezifische IgE-Diagnostik.

Risiko-Allergene	**(Nahrungsmittel)**
Ara h 2	Erdnuss (Ara h 2 gilt als Marker für klinisch relevante Erdnussallergien)
Gly m 5/6	Sojabohne (Gly m 5/6 lösen als stabile Speicherproteine bevorzugt bei Säuglingen/Kleinkindern systemische Symptome aus)
Pru p 3	Pfirsich (Pru p 3 dient als Marker-Allergen für schwere Reaktionen nach pflanzlichen Nahrungsmitteln vor allem bei Pat. im Mittelmeerraum)
Tri a 19 (Omega-5-Gliadin)	Weizen (Tri a 19 gilt als Auslöser einer Anstrengungs-induzierten Weizen-Anaphylaxie/Urtikaria)
Major-Allergene (saisonal)	**Pflanzenfamilien und -spezies**
Bet v 1	Birkengewächse (Hasel, Erle, Birke, Hainbuche) und Buchengewächse (Buche, Eiche)
Ole e 1	Ölbaumgewächse (Esche, Ölbaum)
Phl p 1 u. Phl p 5	Süßgräser (inklusive Roggen)
Art v 1	Beifuß
Amb a 1	Ambrosia (Traubenkraut, Ragweed)

mittelt. Mit anderen Worten, der Patient braucht nur die Nahrungsmittel des Birkenpollen-Clusters (**Abb. 11**) zu meiden, die er wirklich nicht vertragen hat. Eine vom Bundesforschungsministerium geförderte Studie untersucht derzeit den Einfluss der Immuntherapie mit einer Faltungsvariante des Birkenpollen-Hauptallergens Bet v 1 auf die Birkenpollen-assoziierte Sojaallergie. Die Hautklinik im Universitätsklinikum Leipzig und weitere Zentren (Aachen, Berlin, Borstel, Buxtehude, Dresden, Hannover, Heidelberg, Kiel, Mainz, München, Münster, Tübingen, Zürich) in Deutschland provozieren zu diesem Zweck Birkenpollenallergiker mit bekannten Kreuzreaktionen und versuchen durch eine einjährige Hyposensibilisierung die orale Reaktionsschwelle auf das Sojaallergen zu verschieben.

Im Jugend- und Erwachsenenalter können multiple Reaktionen auf Pollenextrakte eine vermeintliche Multisensibilisierung vortäuschen. Bei 10% bis 20% der multireaktiven Pollenallergiker steckt allerdings eine Sensibilisierung auf ein Pollenpanallergen dahinter. Dazu gehören Profilin (in Pollen und Nahrungsmitteln) und Polcalcin (ausschließlich in Pollen). Bei zahlreichen positiven Hauttests auf Pollen sollte daher eine Sensibilisierung gegenüber diesen Minorallergenen im IgE-Test geprüft werden. Dazu genügt jeweils ein Vertreter (z. B. Lieschgras-Profilin Phl p 12, Lieschgraspollen-Polcalcin Phl p 7) dieser Panallergene. Sofern eines der beiden Panallergene positiv ist, kann nur eine gezielte Komponentendiagnostik mit den Spezies-spezifischen Einzelallergenen (**Tab. 1**) eine wirkliche Sensibilisierung gegenüber den zugrunde liegenden Pollenspezies bestätigen. So lassen sich häufig die für die spezifische Immuntherapie zu berücksichtigenden Pollen auf eine übersichtliche Anzahl beschränken.

Grundsätzlich gilt auch für die Verwendung der Einzelallergene, dass ein positives Testresultat einer Sensibilisierung/Kreuzreaktion entspricht und nur bei korrespondierenden Symptomen klinisch relevant ist. Ein negativer Test schließt allerdings eine allergische Sensibilisierung/Kreuzreaktion weitgehend aus, sofern

- das Gesamt-IgE hoch genug ist,
- das Allergen intakt und ausreichend vorhanden und
- das Testsystem analytisch optimiert ist.

Letztlich ermittelt der Arzt die klinische Relevanz einer allergischen Sensibilisierung/Kreuzreaktion und nicht der Test. Daher besitzen gezielte Provokationstests nach wie vor ihre Bedeutung, um in Zweifelsfällen die klinische Relevanz gewisser Allergene zu klären.

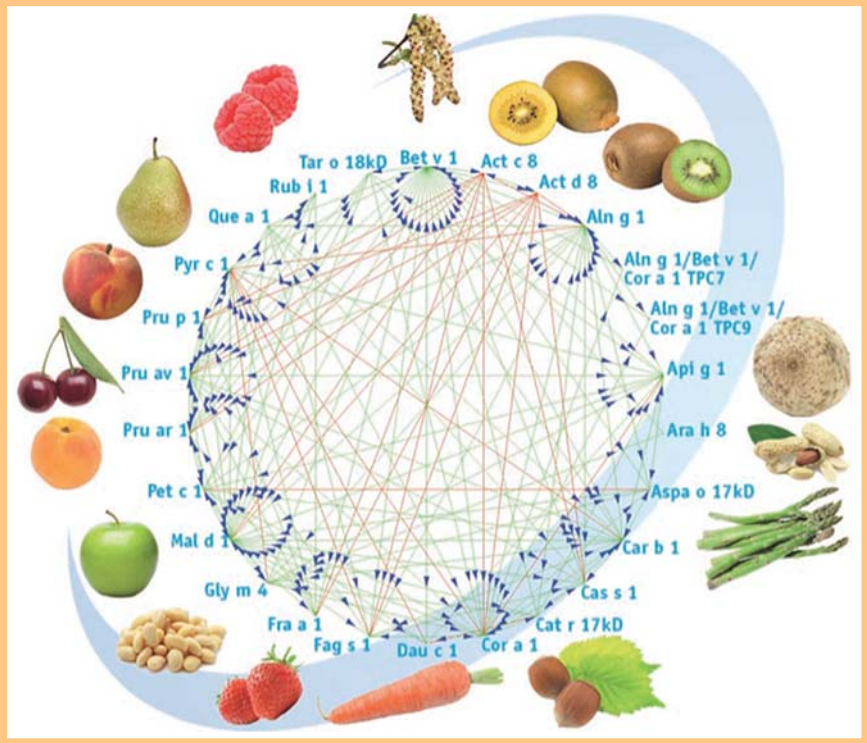

Abb. 11 Allergome des Birkenpollen-Hauptallergens Bet v 1: Strukturelle Ähnlichkeit (Pfeile) zwischen Bet v 1 und ähnlichen Proteinen in anderen Baumpollen, Obst- und Gemüsesorten als Grundlage der sogenannten Kreuzallergie (**Abb. 1** aus Allergo Journal 2010; 19: 251 – 263 auf der Grundlage eines O-Ringes von Bet v 1; dynamisch generiert in www.allergome.org).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.