



## Labornachrichten Januar 2016

### **NMP 22**

Das oberflächliche Blasenkarzinom ist die häufigste Form des Blasentumors: jährlich erkranken in Deutschland rund 30.000 Menschen an Blasenkrebs, davon etwa drei Viertel Männer. Zu den Risikogruppen zählen Raucher, Menschen mit beruflicher Exposition an verschiedenen Giftstoffen wie Teer und Bitumen, Beschäftigte der Chemie-, Farb- und Lederindustrie, ebenso aber auch Patienten mit chronischen Blasenentzündungen oder radiogener Zystitis. Beim Mann ist mittlerweile der Blasenkrebs der zweithäufigste urologische Tumor.

Der Tumor erscheint in ca. 70% der Erstdiagnosefälle als oberflächlicher Tumor, welcher in der Regel gut endoskopisch behandelbar ist. Die Rezidivrate ist sehr ausgeprägt, sodass nach der Entfernung eine regelmäßige Nachsorge notwendig ist.

Die schmerzlose Makrohämaturie ist das häufigste Primärsymptom bei einem Harnblasenkarzinom. Weitere Anzeichen für eine Tumorerkrankung können wiederkehrende Blasenentzündungen, Dysurie, Pollakisurie und Harndrang sein. Eine regelmäßige Vorsorgeuntersuchung des Harns auf eine Hämaturie ist bei Patienten ab dem 40. Lebensjahr mit erhöhtem Risiko indiziert.

Ein Tumormarker für die Diagnose und Nachsorge des Übergangszellkarzinom war lange Zeit nicht verfügbar. Das Nukleäre Matrix Protein 22 (NMP22) gehört zu den Strukturproteinen des Zellkerns jeder normaler Zelle und erfüllt Funktionen in der Organisation der Chromosomen. Es wird allerdings auch von Tumorzellen 10-100fach häufiger exprimiert und ist an der Chromosomenpositionierung während der Zellteilung beteiligt. Mit dem NMP22 Test ist es nun möglich, das im Urin freigesetzte NMP22 Protein zu messen.

Bei Patienten mit Risiko oder verdächtigen Symptomen kann der Test unterstützend zu den Standarddiagnoseverfahren zur Diagnostik und Verlaufskontrolle des Übergangszellkarzinoms der Blase eingesetzt werden.

Sensitivität und Spezifität liegen bei über 80%, allerdings muss das Testergebnis durch andere Diagnoseverfahren bestätigt werden. Da der NMP22® Test nur sehr geringe Mengen des NMP22 Proteins im Zellkern nachweist, muss eine gewisse Verweildauer des Urins in der Blase sichergestellt sein (optimale Abnahmezeit zwischen 0-12 Uhr), zu kurze Verweilzeit kann das Testergebnis verfälschen.

Positive Befunde werden sinngemäß auch bei Übergangszellkarzinomen in anderen Teilen des Harntrakts erhoben.

Auch ohne nachgewiesene Tumoren des Harntrakts werden (gelegentlich transitorisch) erhöhte Spiegel des NMP22-Antigens im Urin beobachtet: unmittelbar nach extremer sportlicher Betätigung (Joggen über lange Strecken), bei interstitieller und bakterieller Zystitis, bei Patienten mit Nierenkrebs, systemischer Chemotherapie, totaler Zystektomie und weniger als fünf Tage nach einem invasiven Blaseneingriff wie Zystoskopie oder Katheterisierung/Dauerkatheter der Urethra.

Für diese Analyse sollte nur Urin verwendet werden, der mit dem NMP22-Urindestabilisator stabilisiert wurde – diesen schicken wir Ihnen zusammen mit der Gebrauchsanleitung auf Anfrage gerne zu. Für weitere Fragen steht Ihnen Frau Dr. Herzum unter 0211-4978-189 zur Verfügung.

### **Vitamin B<sub>2</sub>**

Vitamin B<sub>2</sub>, auch bekannt als Riboflavin, bildet mit den Vitaminen B<sub>1</sub> (Thiamin), B<sub>3</sub> (Niacin), B<sub>5</sub> (Panthotensäure), B<sub>6</sub> (Pyridoxin), B<sub>7</sub> (Biotin), B<sub>9</sub> (Folsäure) und B<sub>12</sub> (Cobalamin) den

sogenannten *Vitamin B-Komplex*. B-Vitamine sind im Allgemeinen bedeutende Regulatoren im Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel und regen aufgrund dieser Funktion den Stoffwechsel besonders an.

Neben Riboflavin, bestehend aus dem trizyklischen Isoalloxazin gebunden an den Zuckeralkohol Ribitol, spielen der Phosphorsäureester Flavinmononukleotid (*FMN*) und der Ester des Adenosindiphosphats, Flavin-Adenin-Dinukleotid (*FAD*), eine physiologisch zentrale Rolle.

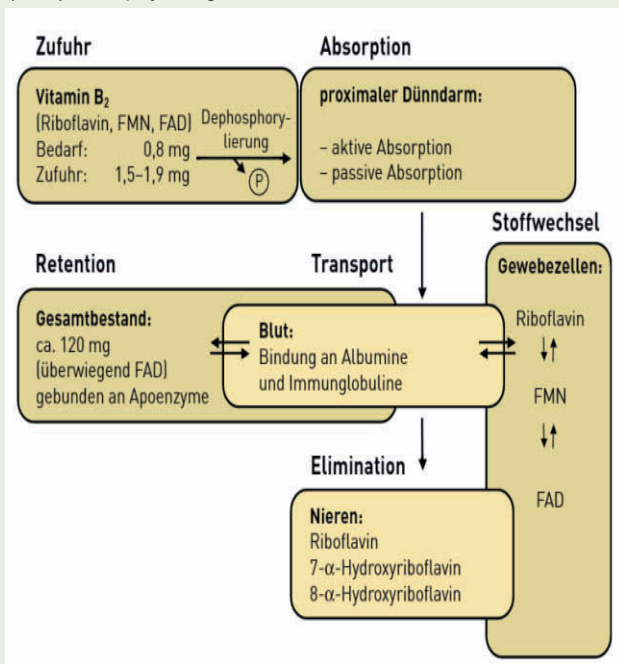


Abbildung 1: Resorption und Stoffwechsel von Vitamin B<sub>2</sub>. [Quelle: Prof. Dr. Helmut Heseke: Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin) – Physiologie, Vorkommen, Analytik, Referenzwerte und Versorgung in Deutschland. Ernährungs Umschau 10/08 (S.621).

Die Aufnahme von Vitamin B<sub>2</sub> erfolgt hauptsächlich über die Nahrung als Flavoprotein (FMN-, FAD-Protein). Milch und Milchprodukte stellen dabei hierzulande eine der wichtigsten Aufnahmequellen dar. Neben Milchprodukten enthalten auch Lebensmittel tierischen Ursprungs (insbesondere Innereien), Getreideprodukte und dunkelgrünes Gemüse, wie Spinat oder Brokkoli, einen hohen Gehalt an Vitamin B<sub>2</sub>. Ein weiterer Teil des täglichen Riboflavinbedarfs wird über die Riboflavinsynthese einiger Darmbakterien gedeckt.

Die Resorption und der Stoffwechsel von Vitamin B<sub>2</sub> ist in der nebenstehenden Abbildung (Abb. 1) dargestellt. Die aufgenommenen Flavoproteine werden im Magen zu freiem Riboflavin überführt, welches im Folgenden zellulär aufgenommen

werden kann. Intrazellulär erfolgt dann die Umwandlung von Riboflavin zu FAD und FMN. Dieses findet hauptsächlich in der Leber, Niere und im Herzen statt, weshalb diese Gewebe besonders reich an Riboflavin sind.

Derzeit sind bei Säugetieren mehr als 60 Enzyme bekannt, an denen Vitamin B<sub>2</sub> als Coenzym in Form von FAD und FMN beteiligt ist. Als Coenzyme sind Flavoproteine an Oxidations-Reduktions-Reaktionen beteiligt und somit von essentieller Bedeutung für den menschlichen Stoffwechsel. Sie beeinflussen das Wachstum von Haut und Haaren, die Zellregeneration, die Sehkraft und die Schilddrüsenfunktion. Riboflavin spielt auch bei der Synthese und Aktivierung weiterer Vitamine wie Niacin, Vitamin B<sub>6</sub>, Folsäure und Vitamin K eine bedeutsame Rolle.

Ein Vitamin B<sub>2</sub> Mangel ist bei gesunden Menschen aufgrund der guten Versorgung mit reichhaltigen Vitamin B<sub>2</sub> Produkten in westlichen Industrieländern eher selten zu beobachten. Die empfohlene tägliche Zufuhr ist abhängig von unterschiedlichen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Hormonstatus und Lebensstil und kann zwischen 0,3 mg/d (Säuglinge) und 2,3 mg/d (stillende Frau) variieren. Besonders werdende Mütter ab dem 4. Monat, Frauen in der Stillzeit, ältere Menschen und Menschen die zu einem erhöhten Alkoholkonsum neigen, bilden eine Risikogruppe für einen Vitamin B<sub>2</sub> Mangel. Auch Athleten scheinen im Vergleich zu durchschnittlich aktiven Menschen einen erhöhten Bedarf zu besitzen. Bestimmte Medikamente können ebenfalls mit dem natürlichen Vitamin B<sub>2</sub> Stoffwechsel interagieren und diesen inhibieren. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem Trizyklische Antidepressiva und Phenothiazine, Phenobarbital und Anthrazykline.

Mögliche Mangelsymptome äußern sich in entzündlichen Veränderungen der Haut und der Schleimhäute, Haarausfall, Lichtempfindlichkeit und Störungen im Eisen-, Folsäure-, Vitamin B<sub>6</sub>-, B<sub>3</sub>- und Vitamin K-Stoffwechsel. Aufgrund der raschen Elimination von überschüssigem freiem Riboflavin über die Niere sind Überdosierungssymptome nicht bekannt.

Zur Überprüfung des Vitamin B<sub>2</sub> Status kann die Konzentration der physiologisch aktiven Vitamin B<sub>2</sub> Komponente FAD im Vollblut bestimmt werden. Aufgrund der Eigenschaft der Eigenfluoreszenz lässt sich FAD zuverlässig mittels *High-Pressure-*

*Liquid-Chromatography (HPLC)* mit fluorimetrischer Detektion bestimmen. Präanalytisch sollte beachtet werden, dass Vitamin B<sub>2</sub>, sowie eine Reihe weiterer Vitamine sehr lichtempfindlich sind. Die Probe sollte deshalb am besten mit Alufolie abgedunkelt werden und so an unser Labor verschickt werden. Der Referenzbereich von FAD im Vollblut liegt bei 75-300 µg/L. Für weitere Fragen steht Ihnen Frau Pintar unter 0211-4978-146 zur Verfügung.

### **Thioguanin-Hypersensitivität durch Mutationen im Gen der Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)**

Die Thiopurine wie Azathioprin (u.a. Imurek), Mercaptopurin (u.a. Puri-Nethol) und Thioguanin (u.a. Lanvis) werden zur Behandlung chronisch entzündlicher Autoimmunerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Rheumatoide Arthritis) und in der Krebstherapie (u.a. bei Leukämien) und auch als Immunsuppressiva nach Transplantationen eingesetzt. Die Wirkung als Zytostatikum beruht auf einem Einbau in Nukleinsäuren als Nukleotidanalogen. Durch den Einbau ins Erbmaterial bei der Zellteilung werden vor allem schnell proliferierende Zellen geschädigt.

Das Enzym Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) ist an der Inaktivierung der Thiopurine beteiligt, seine eigentliche physiologische Funktion ist noch nicht geklärt. Variationen im TPMT-Gen können eine verringerte Enzymaktivität und damit eine Erhöhung der Konzentration an aktivem Thiopurin-Wirkstoff verursachen. Durch eine Akkumulation von Thioguaninen kann es zu einer Myelosuppression mit tödlichem Ausgang kommen.

Etwa 90% der Kaukasier zeigen eine normal hohe, 10% eine mittlere und 0,3% keine bzw. eine sehr niedrige Thiopurin-S-Methyltransferase-Aktivität. Durch eine entsprechende Anpassung der Anfangsdosis auf etwa die Hälfte bei mittlerer und auf etwa ein Zehntel bei sehr niedriger bzw. fehlender TPMT-Aktivität können auch diese Patienten mit Thiopurinen behandelt werden, allerdings sollte das Blutbild begleitend engmaschig kontrolliert werden.

Die häufigsten Ursachen einer genetisch bedingten Thioguanin-Hypersensitivität sind die TPMT Allelvarianten \*2, \*3A, \*3B und \*3C. Bei \*2, \*3B und \*3C handelt es sich um definierte Punktmutationen im TPMT-Gen. Bei Kaukasiern bedeu-

tet ein gleichzeitiger Nachweis der \*3B- und \*3C-Varianten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit, dass diese gekoppelt auf demselben Allel vorliegen, was dann als \*3A bezeichnet wird und von der Konsequenz her wie eine einzelne Punktmutation zu betrachten ist. Das heterozygote Vorliegen einer der TPMT-Allelvarianten \*2, \*3A, \*3B und \*3C führt gewöhnlich zu einer mittleren TPMT-Aktivität. Homozygot oder compound heterozygot vorliegende TPMT-Varianten verursachen gewöhnlich eine sehr niedrige oder ganz fehlende TPMT-Aktivität.

Um das Risiko von Komplikationen bei der Behandlung mit Thiopurinen vor Therapiebeginn zu minimieren, stehen zwei Methoden zur Verfügung. Zum einen kann die TPMT-Aktivität direkt aus Erythrozyten gemessen werden, was mit verschiedenen experimentellen und intrinsischen Unsicherheiten behaftet ist, insbesondere kommt es zu Störungen durch Bluttransfusionen. Alternativ können die TPMT-Allelvarianten \*2, \*3B sowie \*3C und damit auch \*3A molekulargenetisch direkt nachgewiesen werden.

Die genetische Untersuchung auf die TPMT-Allelvarianten \*2, \*3A, \*3B und \*3C führen wir in unserem Labor durch, sie wird zur Zeit sowohl von der privaten als auch der gesetzlichen Krankenkasse erstattet (gesetzliche Versicherung: ggfs. zur Entlastung des Praxisbudgets die Ausnahmekennziffer 32010 – Verdacht auf eine genetisch bedingte Erkrankung – in den Überweisungsschein eintragen). Für den Test benötigen wir eine Einwilligung des Patienten und ein Röhrchen EDTA-Blut. Für weitere Fragen steht Ihnen die Molekularbiologie-Abteilung unter 0211-4978-200 und Dr. rer. nat. Christian Lange unter 0211-4978-140 zur Verfügung.

### **Influenza-Diagnostik und weitere respiratorische Erkrankungen**

Jahreszeitbedingt treten aktuell gehäuft respiratorische Infektionen auf, vereinzelt wurde im Januar 2016 auch Influenza diagnostiziert. Zur Diagnose einer akuten Influenza ist ein Direktnachweis des Erregergenoms Mittel der Wahl. Hierzu führen wir eine PCR auf Influenza A und B in unserer Molekularbiologieabteilung durch, einen Antigen-Schnelltest bieten wir aufgrund der wesentlich geringeren Sensitivität nicht mehr an.

Bitte beachten Sie, dass für einen Influenza-Direktnachweis ein tiefer Nasenabstrich oder Nasen-Rachenabstrich benötigt wird (alternativ können andere respiratorische Materialien verwendet werden).

Serum oder Blut sind lediglich zum Nachweis von Influenza-Antikörpern geeignet, die erst ab der zweiten Woche nach einer Infektion nachweisbar werden. Zudem besteht eine hohe Durchseuchung, so dass für eine zuverlässige Aussage zur Akuterkrankung häufig eine Zweitprobe im Abstand von 10 bis 14 Tagen zum Nachweis eines Titeranstiegs erforderlich ist.

Beachten Sie zur Differentialdiagnose auch weitere respiratorische Erkrankungen durch z.B. RSV, Bordetella pertussis und parapertussis, Chlamydomphila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae und Legionella pneumophila. Für diese genannten Erreger führen wir neben der Serologie ebenfalls Direkt-nachweise aus respiratorischem Material in unserer Molekularbiologie-Abteilung durch. Für weitere Fragen stehen Ihnen Herr Dr. Schröder unter 0211-4978-182, Frau Helmer unter 0211-4978-168 oder Herr Dr. rer nat Lange unter 0211-4978-140 zur Verfügung.

### **Sulfasalazin und Sulfapyridin**

Wir möchten Sie auf eine Interferenz in einzelnen Labortests durch die Arzneistoffe Sulfasalazin und Sulfapyridin hinweisen. Die Wirkstoffe Sulfasalazin und Sulfapyridin werden z.B. zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, aber auch bei chronischer Polyarthritis eingesetzt.

Seitens der Fa. Roche wurde festgestellt, dass bei der Bestimmung mit Labortests, die auf einem NAD(H)- oder NADP(H)-Reaktionsprinzip beruhen, durch die genannten Stoffe Störungen auftreten können.

Dies trifft auf folgende Tests zu: GPT, GOT, CK-MB, GLDH und Ammoniak.

Die Interferenz wird höchstwahrscheinlich durch die starke Absorption von Sulfasalazin und Sulfapyridin bei 340 nm verursacht. Dies ist die Wellenlänge, die die Tests mit NAD(H) oder NADP(H) für ihre Messungen verwenden.

### **Editorial**

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Mit Spannung erwarten alle die neue GOÄ; noch ist es nicht klar, ob sie politisch gewollt ist und wie dann die Leistungen neu bewertet werden.

Unabhängig davon freuen wir uns, dass Sie uns im vergangenen Jahr die Treue gehalten haben und möchten Ihnen auch in den kommenden Monaten in diesem Newsletter interessante Themen präsentieren. Für Anregungen Ihrerseits dazu, aber auch für Themen für Fortbildungsveranstaltungen wären wir Ihnen dankbar.

Mit kollegialen Grüßen

Ihr Stephan Schauseil

### **LABOR DÜSSELDORF**

#### **MEDIZINISCHE LABORATORIEN DÜSSELDORF**

Nordstraße 44 • 40477 Düsseldorf

Telefon (0211) 4978-0, Fax: (0211) 4930612

Email: [info@labor-duesseldorf.de](mailto:info@labor-duesseldorf.de)

[www.labor-duesseldorf.de](http://www.labor-duesseldorf.de)

#### **ärztliche apparate-gemeinschaft**

Zimmerstraße 19 • 40215 Düsseldorf

Telefon (0211) 933800, Fax (0211) 9338033

Email: [info@apparatgemeinschaft.de](mailto:info@apparatgemeinschaft.de)

[www.apparatgemeinschaft.de](http://www.apparatgemeinschaft.de)

- Ich möchte das neue Laborkompodium.
- Ich bin an der Einrichtung der LabApp interessiert.
- Ich möchte den Newsletter per E-Mail erhalten.
- Ich bitte um den Besuch des Außendienstes.

Absender: