

Mitteilungen zur aktuellen Labordiagnostik

Winter 2016

4 «Next-Generation Sequencing» – hat diese Technologie auch in der klinischen Mikrobiologie Einzug gehalten? **6** Genetische Präimplantationsdiagnostik in der Schweiz **8** PraenaTest® in der Routine **9** Blutglucose – Physiologie und Analytik **10** Die Messung von Wachstums-Hormonen – mehr als nur Therapiekontrolle? **12** Relatives Überleben von Patienten mit Dickdarmkrebs in den Kantonen St. Gallen und Appenzell **14** C'est si simple **15** Personelles **16** Veranstaltungskalender 2017



Hämatologie · Klinische Chemie · Klinische Immunologie · Medizinische Mikrobiologie · Medizinische Genetik

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Impressum

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:

Dr. sc. nat. Gert Risch

Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH

Dr. med. Martin Risch

Dr. rer. nat. Sabine Berchtold

PD Dr. med. Thomas Bodmer

Dr. Alain Bregnard

Dr. pharm. Susanna Bigler

Dr. med. Walter Fierz, MHIM

Dr. Giuditta Filippini Cattaneo, PhD

Dr. med. Paul Friderich

Prof. Dr. med. Guido Funke

Dr. phil. II Peter Hagemann

Dr. farm./chim. Paola Jelmini

Dr. med. Christian Lee

Dr. phil. nat. Katja Ludin

Dr. rer. nat. Thomas Lung

Dr. med. Pedro Medina Escobar

Dr. rer. nat. Martine Michel Blanco

Prof. em. Dr. med. Urs Nydegger

Dr. phil. II Michael Ritzler

PD Dr. rer. nat. Christoph Seger

Dr. sc. nat. ETH Monika Wydler

Dr. phil. II Manfred Zerlauth

Layout / Gestaltung

IDconnect design solutions · www.id-connect.com

labormedizinisches zentrum Dr Risch · Marketing · Vaduz

Risch.ch 

Ziegelrain 25
5000 **Aarau**

Bubenbergplatz 10
3011 **Bern**

Blumenrain 105
2501 **Biel**

Fröhlichstrasse 5
5200 **Brugg**

Gersauerstrasse 8
6440 **Brunnen**

Lagerstrasse 30
9470 **Buchs**

Rue des Lilas 8
2800 **Delémont**

Waldeggstrasse 37
3097 **Liebefeld**

Via Arbostra 2
6963 **Pregassona**

Landstrasse 157
9494 **Schaan***

Mühlentalstrasse 28
8200 **Schaffhausen***

Theatergasse 26
4500 **Solothurn**

Brauerstrasse 95
9016 **St. Gallen**

Wuhrstrasse 14
9490 **Vaduz**

Schaffhauserstrasse 126
8302 **Zürich-Nord**



ISO 9001:2008
zertifiziert durch SQS



ISO 17025:2005
akkreditiert durch SAS

Swiss Climate
Klimaneutral
gedruckt 
SC2016072901 • www.swissclimate.ch

Alt und noch älter, aber fit und leistungsfähig

Ich gebe es zu, den Absprung in die Pensionierung habe ich um mehr als 15 Jahre verpasst. Lange wurde ich von meinen Alterskollegen bedauert. Heute interessieren sie sich, was ich so alles mache. Dann lautet meine Antwort meistens, dass meine Tätigkeit einen hohen «Unterhaltungswert» habe. Es ist absolut spannend, mit wem ich mit welcher Problematik zusammentreffen kann. Und was es im Bereich der Labormedizin an Neuem gibt, ist faszinierender als jeder Krimi. Wer die heutige Ausgabe des **Riport 83** durchblättert, eventuell liest oder sogar studiert, begreift, was ich damit meinen könnte. Selbstverständlich ist in meinem Alltag nicht alles nur erfreulich. Aber meine Erfahrung sagt mir, dass nicht nur beim Wetter jedem Tief auch ein Hoch folgt.

Ein weniger erfreuliches Kapitel sind die degenerativen Prozesse, denen auch ich – vielleicht etwas weniger als andere – unterliege. Vor allem ist der Stützapparat reparaturbedürftig geworden, woran meine Versicherungen, wie ich, mit Sicherheit keine Freude haben. Der Erhalt der Leistungsfähigkeit und Selbstständigkeit hat seinen Preis. Das müsste der Politik und den Versicherern einleuchten. Schliesslich resultiert nicht nur ein volkswirtschaftlicher Nutzen, sondern damit verbunden ist ein messbarer Gewinn an Lebensqualität. In diesem Sinn soll für die jährliche und unerfreuliche Kostenzunahme im Gesundheitswesen um Verständnis geworben werden. In dieser Hinsicht dürfen diese Ausführungen auch als Appell zur Solidarität zwischen Gesunden und Kranken, insbesondere aber zwischen Jung und Alt verstanden werden.

Wie wir in der letzten Ausgabe des **Riports** ankündigen konnten, ist der Rollout der **«LabApp»** und des **«LabOrder»** erfolgreich gestartet. Die Rückmeldungen zum **«Riportal»** sind durchwegs positiv. Wir können Sie – so noch nicht angefordert – durch unsere Kundenbetreuer über die Vorteile dieser Programme persönlich informieren. Mit unserer IT unternehmen wir sehr grosse Anstrengungen, Ihnen Ihr «paperwork» so gut wie möglich mit modernen Kommunikationsmitteln zu vereinfachen. Auch informieren wir Sie sehr gerne darüber, dass zur Optimierung der Datensicherheit das erste Datacenter bezugsbereit ist, während ein zweites, welches ebenfalls alle Risiken und Störfälle so weit wie möglich minimieren soll, noch im Bau ist. Maximale Datensicherheit und Verfügbarkeit sind die Ziele.

Drei Beiträge dieses **Riports** befassen sich mit neusten genetischen Labormethoden. Die Spezialterminologie ist vermutlich für viele der Leser etwas ungewohnt, sollte Sie aber nicht abschrecken. Es nützt Ihnen, die für die Alltagspraxis sehr nützlichen und leicht verständlichen Hinweise zur Kenntnis zu nehmen. Die Frage nach der Überlebens-Wahrscheinlichkeit bei Dickdarmkrebs wird recht häufig gestellt. Dieser Artikel zeigt auch den dramatischen Fortschritt, der erzielt und anhand des Krebsregisters verdeutlicht werden konnte. Der Tipp für «Teledermatologie» dürfte sehr schnell in der Alltagspraxis Anwendung finden.

Das laufende Jahr neigt sich seinem Ende entgegen. Einmal mehr dürfen wir Ihnen ganz herzlich für die sehr erfreuliche Zusammenarbeit danken. Wir freuen uns, wenn sich Ihr Vertrauen, das wir dieses Jahr geniessen durften, auch auf das kommende Jahr übertragen lässt. Jetzt wünschen wir Ihnen recht Frohe Festtage und alles Gute fürs kommende Jahr!

Freundliche Grüsse



Dr. sc. nat. Gert Risch

«Next-Generation Sequencing» – hat diese Technologie auch in der klinischen Mikrobiologie Einzug gehalten?

Nadia Wohlwend, MSc «Next-Generation Sequencing» (NGS) verspricht ein enormes Potential in der Diagnostik von Infektionskrankheiten. Um dieses Potential ausschöpfen zu können, sind noch viele Hürden zu meistern. Das Verfahren ist z.Zt. mit einem hohen Zeitaufwand und Kosten verbunden. Nicht zuletzt läuft die Implementierung dieser Technik zäh, da die dabei anfallende Datenmenge ohne bioinformatisches Know-how kaum bewältigt werden kann. Dennoch zeigt die Literatur, dass diese Technologie bei schwierigen Fragestellungen die entscheidenden Antworten liefern kann.

Die traditionellen Methoden der Mikrobiologie beruhen auf mikroskopischen und kulturellen Verfahren. Nach den Henle-Koch Postulaten muss zum Beweis einer Infektionskrankheit der kulturelle Nachweis eines Erregers zwingend erbracht werden. Heute weiss man, dass diese Postulate nicht immer erfüllt werden können, denn viele Infektionserreger können nicht oder nur schwer kultiviert werden⁵.

Mit der Einführung von molekularbiologischen Verfahren hat sich die Diagnostik von Infektionskrankheiten gewandelt und vor allem beschleunigt. Die PCR-basierten Verfahren haben einen hohen Stellenwert in der Mikrobiologie erlangt. Durch sie können Infektionserreger ohne Kultivierung zeitnah und mit einer hohen Sensitivität und Spezifität diagnostiziert werden. Heutzutage sind molekularbiologische Tests verfügbar, mit denen sich – syndromorientiert – eine ganze Palette an Pathogenen zeitgleich aus einer Patientenprobe nachweisen lassen.

Auch die sog. eubakterielle PCR bzw. 16S rRNA-PCR ist unterdessen ein wichtiger Bestandteil der molekularbiologischen Untersuchung in der Mikrobiologie. Sind Patientenisolate nicht mit herkömmlichen Methoden identifizierbar, ist die 16S rRNA-PCR eine weitere Möglichkeit das Bakterium zu bestimmen. Das gleiche Prinzip kann auch für «sterile» Proben angewendet werden: Kulturell negative Proben können so auf nicht kultivierbare oder angeschlagene Keime analysiert werden. Keime werden mittels universeller PCR detektiert und anschliessend nach «Sanger» sequenziert bzw. identifiziert. Zudem wird «Sanger»-Sequencing zur Analyse einzelner Gensequenzen verwendet wie z.B. für Resistenzgene, Single Nucleotide Polymorphism (SNPs) und Multilocus Sequence Typing (MLST).

Die ribosomale RNA ist die Basis zur Einordnung der Bakterien in den Stammbaum des Lebens und damit auch Grundlage für die Bestimmung von multimikrobiellen Floren oder dem Mikrobiom. Dank seiner hohen Durchsatzleistung wird heute NGS dafür eingesetzt. Auch ganze Genome (z.B. *E. coli* mit 4600000 bp) können mittels NGS sequenziert werden².

Die NGS Technologie

Viele verschiedene Methoden zur Extraktion, Probenvorbereitung und zur Sequenzierung stehen heute zur Verfügung. Illumina® ist jedoch die meistverwendete Technologie (Abb. 2). Diese wird auch im LMZ Dr Risch für WGS-Analysen eingesetzt. Der schematische Ablauf eines solchen Experimentes ist in Abb. 1 dargestellt.

Obwohl die Entwicklung in der Sequenzierung rasch voranschreitet, fallen immer noch hohe Kosten für Geräte, Reagenzien und Computer/Programme zur Datenverarbeitung an. Die Anwendung von NGS braucht viel Know-how und ist sehr zeitintensiv. Mikrobiologen sind i.d.R. keine Bioinformatiker. Regulatorische Massnahmen wie z.B. die Akkreditierung stellt klinische Labore vor neue Herausforderungen.

Die Anwendung von NGS in der Mikrobiologie

Die NGS-Technologie findet viele verschiedene Anwendungen. In der Mikrobiologie sind dies vor allem epidemiologische

Fragestellungen, Keimidentifikationen und Resistenzgenanalysen.

Klinische Diagnostik

- **Erregeridentifikation** NGS kann dort angewendet werden wo andere Methoden versagen. Viele Enzephalitis Fälle bleiben ungeklärt. Hier könnte diese Methode eine Antwort liefern. Mithilfe von NGS können seltene, neue oder atypische Infektionserreger der Enzephalitis aufgedeckt werden, wie das Fallbeispiel einer Neuro-Leptospirose zeigt, die mithilfe von NGS im Liquor detektiert und daraufhin mit spezifischer PCR bestätigt wurde⁶.
- **Genotypische Resistenztestung** Für langsam wachsende oder schwer anzüchtbare Bakterien können WGS Analysen zur Bestimmung von Antibiotika Resistenzen einen Vorteil bieten, vor allem bei vielen verschiedenen Resistenzmechanismen. Mutationen sind oft gut beschrieben und korrelieren mit der phänotypischen Sensibilität. WGS hat das Potential die Diagnostik von *Mycobacterium tuberculosis* zu revolutionieren. Die Identifizierung und die Resistenzprüfung von Mykobakterien dauert i.d.R. über Wochen. WGS liefert diese Informationen, inklusive Genotyp, innerhalb eines klinisch relevanten Zeitfensters⁷.

Epidemiologie

- **«Outbreak investigation»** Verschiedene Methoden zur Stammtypisierung wie

Tabelle 1: Definition von NGS und WGS

Abkürzung	Begriff	Kurze Definition
NGS	Next-generation sequencing	Ein Überbegriff für «neuere» Sequenziermethoden, die viele Daten in kurzer Zeit zu einem «niedrigen» Preis generieren (z.B. Illumina®).
WGS	Whole-genome sequencing	Ein gesamtes Genom wird sequenziert. Dazu wird z.Zt. die NGS-Technologie verwendet.

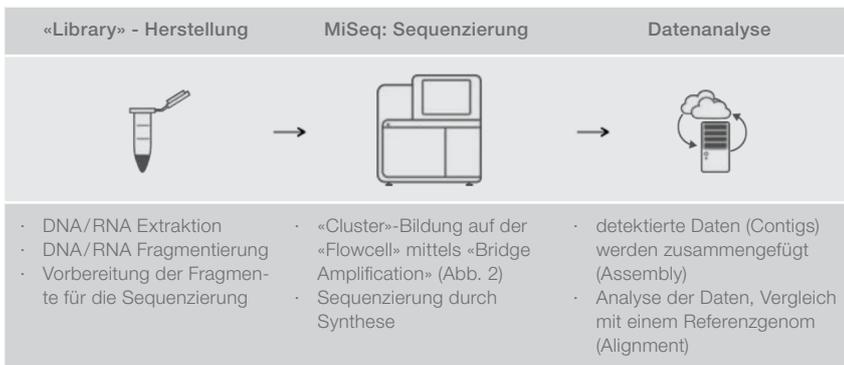


Abb. 1: Die Methodik von WGS Analysen mittels NGS Technologie von Illumina® schematisch dargestellt. Die Library-Herstellung und die Sequenzierung mittels MiSeq von 1-24 Bakterienisolaten dauert insgesamt 3-4 Tage. (Quelle: www.illumina.com)

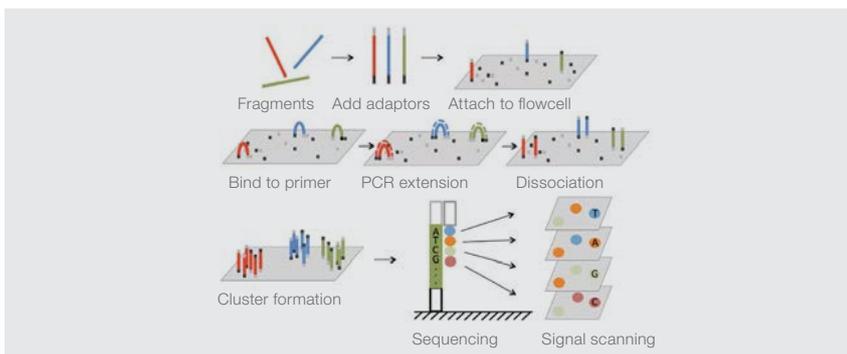


Abb. 2: Die Grundlagen der Illumina® Technologie: Cluster werden mittels «Bridge Amplification» gebildet und anschliessend sequenziert. (Quelle: <http://www.3402bioinformaticsgroup.com/service/>)

z. B. PFGE sind sehr aufwendig und können durch NGS abgelöst werden. WGS erlaubt eine höhere Präzision im Vergleich zu den traditionellen Verfahren. Mithilfe von WGS konnte z. B. ein Ausbruch eines *M. tuberculosis* Clones über 21 Jahre rekonstruiert werden⁴.

- **Neue Resistenzmechanismen** Resistenzen unbekannter Herkunft können mittels NGS untersucht werden. Im November 2015 wurde die Plasmidvermittelte Colistinresistenz durch das *mcr-1* Gen beschrieben. Daraufhin wurden Colistin-resistente *Enterobacteriaceae*-Stämme auf dieses Gen untersucht und in der Literatur beschrieben. In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Molekulare Epidemiologie und Infektiologie am Institut für Veterinär-bakteriologie an der Universität Bern (Prof. Dr. V. Perreten) wurde das Plasmid pVT553, das aus einem für Vögel pathogenen *E. coli* isoliert worden war, im LMZ Dr Risch sequenziert. Das Plasmid

ist Träger des *mcr-1* Gen. Es wurde charakterisiert und in der GenBank hinterlegt¹. In einem weiteren Projekt wurde die Makrolidresistenz von *Staphylococcus arlettae* untersucht und ein *msr(A)*-like Gen beschrieben³.

Fazit

Hat die NGS-Technologie in der klinischen Mikrobiologie Einzug gehalten? Ja, sie hat. Jedoch schreitet die Implementierung dieser Methode nur langsam voran. Trotz der vielen Vorzüge und auch der enormen Weiterentwicklung dieser Technik, sind immer noch viele Hürden zu meistern. Diese verlangen ein Umdenken in der traditionellen Mikrobiologie. Klassische Methoden (Mikroskopie und Kultur) werden durch molekularbiologische Verfahren wie PCR und NGS ergänzt. Auch altbewährte Typisierungs-Methoden wie PFGE und MLST werden wahrscheinlich durch WGS abgelöst werden. Neue Fragestellungen werden zukünftig an die klinische Mikrobiologie he-

rangetragen. Beispielsweise die mikrobielle Dysbiose, eine Störung der Flora, ist ein rege diskutiertes Thema. Dank der NGS-Technik könnten rein theoretisch auch solche Untersuchungen durchgeführt werden.

Die klinische Mikrobiologie ist im Wandel. Die Einführung der NGS-Technologien ermöglicht die Etablierung neuer diagnostischer Anwendungen in der täglichen Routine. Wir beim LMZ Dr Risch sind davon überzeugt, dass es sich lohnt, diese Hürden in Angriff zu nehmen, denn NGS verspricht ein enormes Potential.

Literatur

- 1 Perreten V et al. Colistin Resistance Gene *mcr-1* in Avian-Pathogenic *Escherichia coli* in South Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60:4414-4415.
- 2 Goldberg B et al. Making the Leap from Research Laboratory to Clinic: Challenges and Opportunities for Next-Generation Sequencing in Infectious Disease Diagnostics. *mBio* 2015; 6(6):e01888-15.
- 3 Andreis SN et al. *Msr(A)*-like gene in macrolide-resistant *Staphylococcus arlettae* from bovine mastitis milk. 74th Annual Swiss Society for Microbiology Meeting, Berne, 13-16 June, 2016. Swiss Society for Microbiology Abstracts book 2016, P-38, p. 127.
- 4 Stucki D. et al. Tracking a tuberculosis outbreak over 21 years: strain-specific single-nucleotide polymorphism typing combined with targeted whole-genome sequencing. *J. Infect. Dis.* 2015; 211: 1306-16.
- 5 Antonelli G, Cutler S. Evolution of the Koch postulates: towards a 21st-century understanding of microbial infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: 583-584.
- 6 Wilson MR et al. Actionable Diagnosis of Neuroleptospirosis by Next-Generation Sequencing. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2408-2417.
- 7 Satto et al. *Mycobacterium tuberculosis* and whole genome sequencing: a practical guide and online tools available for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Infect.* (ahead of print)

Autorin

Nadia Wohlwend, MSc
 cand. FAMH Medizinische Mikrobiologie
 labormedizinisches zentrum Dr Risch · Schaan
 nadia.wohlwend@risch.ch

Genetische Präimplantationsdiagnostik in der Schweiz (PID)

Dr. Giuditta Filippini Cattaneo Die Präimplantationsdiagnostik (PID) besteht in der genetischen Analyse einiger Zellen des Embryos, bevor dieser in den mütterlichen Uterus implantiert wird. Das letztendliche Ziel dieser Diagnostik ist die Implantation eines Embryos, der gesund ist bzw. keine schwere genetische Anomalie aufweist.

Es lassen sich zwei Arten von Präimplantationsdiagnostik unterscheiden

1. In der Familie liegt die Diagnose einer bekannten genetischen Erkrankung vor, wie beispielsweise Thalassämie, zystische Fibrose, Muskeldystrophie Duchenne. Diese Art von PID wird in englischer Sprache **Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD)** genannt.
2. Das Screening auf Chromosomenanomalien, die insbesondere mit fortschreitendem maternalen Alter auftreten und zu Unfruchtbarkeit oder wiederholten Schwangerschaftsabbrüchen führen. Diese Art von PID wird in englischer Sprache **Preimplantation Genetic Screening (PGS)** genannt.

Auch wenn sie ein gemeinsames Ziel verfolgen, und zwar die Gesundheit des Embryos, unterscheiden sich die Indikationen für PGD und PGS erheblich voneinander. In beiden Fällen muss das Paar jedoch einen Zyklus der medizinisch assistierten Fortpflanzung durchlaufen.

Die Paare, die in einem Zentrum für künstliche Befruchtung vorstellig werden, das PGD anbietet, sind in der Regel fruchtbar. In ihrer Familie liegt jedoch eine schwere genetische Krankheit vor. Ziel ist die Geburt eines gesunden Kindes, ohne die genetische, in der Familie vorliegende, Krankheit.

Die Paare, die einem Zyklus der medizinisch assistierten Fortpflanzung mit PGS zustimmen, sind unfruchtbare Paare. Sie wenden sich an ein Zentrum für künstliche Befruchtung, um sich ihren Kinderwunsch zu erfüllen. Die PGS wird insbesondere bei Frauen über 36 Jahren empfohlen, um die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft zu erhöhen und das Risiko einer Chromosomenanomalie beim Fetus zu reduzieren.

Die PID ist ein seit langem bekanntes Verfahren und wird in vielen Ländern der Welt angewendet. 1990 wurde in England das

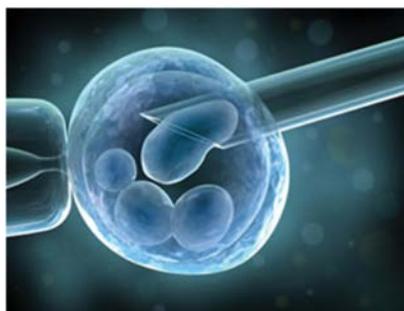


Abb. 1: Biopsie der zu analysierenden Zellen des Embryos

erste Kind nach einer PGD geboren. Wie ist es also möglich, dass dieses Verfahren in der Schweiz so wenig bekannt ist?

Der Grund ist das Bundesgesetz vom 18. Dezember 1998 über medizinisch unterstützte Fortpflanzung (Fortpflanzungsmedizinengesetz, FMedG), das in unserem Land sehr restriktiv ist. Bislang war es in der Schweiz nicht erlaubt, das genetische Erbgut des Embryos und nicht einmal der Gameten, zu analysieren. Das einzige zulässige Verfahren war die genetische Analyse an Polkörpern, zwei Zellen, die Abfallprodukte der Eizelle sind und sich bei deren meiotischer Teilung bilden. Die Polkörper enthalten das Komplement des Eizellgenomsatzes. **Aus diesem Grund ermöglicht eine Analyse der Polkörper die Bestimmung des Genoms der entsprechenden Eizelle.**

Unsere Erfahrung

Aufgrund der grösseren Schwierigkeiten der Analyse an Polkörpern gegenüber dem Embryo haben nur sehr wenige Laboratorien in der Schweiz von der Möglichkeit Gebrauch gemacht, die PID auch in unserem Land anzubieten. Eines dieser Laboratorien ist ProcreaLab, des labormedizinischen zentrums Dr Risch, das mit der Analyse von mehr als 3000 Polkörpern und etwa 15 verschiedenen monogenischen Krankheiten und strukturellen Chromosomen-

anomalien, in der Schweiz, über die grösste Erfahrung auf diesem Gebiet verfügt.

Die Analyse einzelner Zellen ist höchst komplex und erfordert Know-how und modernste Technologie. Um die bestmögliche Qualität zu gewährleisten, wurden die PGD- und PGS-Analysen mit den Normen ISO 15189 akkreditiert. Das Labor nimmt jährlich an den externen Qualitätskontrollen teil.

Die Grenze der PID an Polkörpern besteht darin, dass ausschliesslich das mütterliche Genom analysiert werden kann. Dies stellt insbesondere für die genetischen Krankheiten, die in der Familie des Vaters vorhanden sind, ein Problem dar, da es mit diesem Verfahren nicht möglich ist, das väterliche Genom zu analysieren.

Trotz dieser Einschränkungen engagiert sich unser Labor seit Jahren im Bereich PID und ist das einzige Labor in der Schweiz, das am PGD-Consortium der ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) teilnimmt.

Im August dieses Jahres ist das erste Kind nach einer vollständig im Tessin vorgenommenen PGD auf die Welt gekommen. Beide Elternteile sind gesunde Träger von der Gaucher Krankheit, einer rezessiven Krankheit, die auf einen Mangel eines lysosomalen Enzyms, der Glukozerebrosidase, zurückzuführen ist, die schwerwiegende Schäden an verschiedenen Organen und am Nervensystem verursacht. Nach zwei Schwangerschaften, die aufgrund dieser schweren Krankheit abgebrochen wurden, ist es dem Paar dank PGD gelungen, ein gesundes Kind auf die Welt zu bringen.

ProcreaLab führt bereits seit 2012 PGS-Analysen durch und hat etwa 3500 Polkörper für eine Gesamtheit von 190 Zyklen untersucht. Dieses Verfahren wurde insbesondere in den folgenden Fällen angewendet:

- Patienten mit einem Alter über 36 Jahren

Abb. 2: PGD-Zyklen, die im Labor ProcreaLab zwischen 2014 und 2016 durchgeführt wurden

Zyklen PGD 2014-2016	Insgesamt: 14
Robertson-Translokation	Geburt eines gesunden Kindes
Spinale Muskelatrophie – <i>SMN1</i>	2 Transfers, keine Schwangerschaft
Morbus Gaucher – <i>GBA</i>	Geburt eines gesunden Kindes
Fragiles-X-Syndrom – <i>FMR1</i>	Geburt eines gesunden Kindes
Cobalamin-C-Defekt – <i>MMACHC</i>	Keine Schwangerschaft
Zystische Fibrose – <i>CFTR</i>	In Erwartung von Beta-hCG
Muskeldystrophie Duchenne – <i>DMD</i>	Keine Schwangerschaft
Optische Atrophie – <i>OPA1</i>	Bereit für den Transfer
Achromatopsie – <i>CNGB3</i>	Bereit für den Transfer
X-chromosomale geistige Behinderung	In Vorbereitung
Synpolydaktylie – <i>HOXD13</i>	Zwillingsschwangerschaft
3 x Reziproke Chromosomentranslokationen	1 Schwangerschaft

- Patienten mit wiederholten Schwangerschaftsabbrüchen
- Patienten mit mehreren fehlgeschlagenen IVF-Versuchen

Die Literatur hat vielfach aufgezeigt, dass die Anzahl der aneuploiden Eizellen bei Frauen ab 35 Jahren exponentiell zunimmt. Auch unsere Ergebnisse zeigen dieses Phänomen (Abb. 3).

Es ist eine Tatsache, dass die Implantation einer euploiden Eizelle die Schwangerschaftsrate ansteigen lässt. Die Schwangerschaftsrate bei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren, die sich einer medizinisch assistierten Fortpflanzung unterziehen, liegt bei etwa 10-15% pro Transfer. **Unsere Ergebnisse haben einen Anstieg der Schwangerschaften pro Transfer nach PGS gezeigt, der 3 Mal höher ist (Daten in Veröffentlichung).**

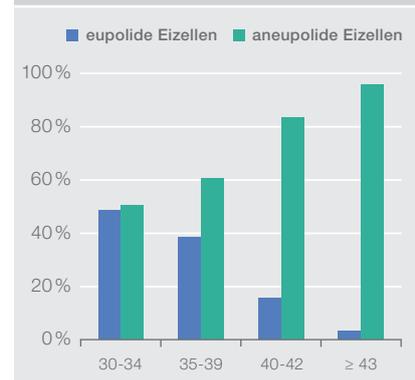
Was ändert sich derzeit in der Schweiz?

Im Juni dieses Jahres hat das Schweizer Volk für das neue Gesetz über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung gestimmt, das die PID an Embryonen erlaubt.

Aus diesem Grund werden auch in der Schweiz sowohl die PGD als auch die PGS durch die Analyse einiger Zellen des Embryos zulässig sein und nicht mehr nur mittels der Analyse von Polkörpern. Dies wird folglich ebenfalls die Analyse der Krankheiten väterlichen Ursprungs ermöglichen und das Verfahren und die Analyse für alle Fälle von PGD und PGS vereinfachen. Das neue Gesetz wird voraussichtlich im September 2017 in Kraft treten. Um endlich mit den europäischen Zentren für assistierte Fortpflanzung Schritt halten zu können, sind nunmehr auch die Schweizer Zentren aufgefordert, sich auf diese neue Möglichkeit vorzubereiten. Die Zentren müssen für die nötige Ausrüstung sorgen und ihre Mitarbeiter schulen, um die Biopsie der Zellen des Embryos (Blastozysten) oder der Polkörper (bei einigen Indikationen soll weiterhin diese Option gewählt werden) durchführen zu können.

Die genetische Analyse kann dagegen ausschliesslich in einem Gen-Labor, das vom BAG zugelassen wurde, durchgeführt werden. Eine korrekte Durchführung der Biopsie ist wichtig, einerseits, um den Embryo nicht zu beschädigen und auf diese Weise alle Chancen auf eine Schwangerschaft zu

Abb. 3: Anzahl der aneuploiden Eizellen im Verhältnis zum Alter der Patientin. Daten des ProcreaLab.



erhalten und andererseits, um eine genetische Analyse durchführen zu können. ProcreaLab stellt in den Fruchtbarkeitszentren sein Know-how zur Verfügung. Die Zentren können auf die Kompetenzen spezialisierter Biologen zurückgreifen, die sich um die Schulung der Biologen kümmern, welche mit der Durchführung der Biopsie und der Organisation des IVF-Labors betraut werden.

Die Zellen werden anschliessend ins Analyselabor überführt, wo unser hochqualifiziertes Team die genetische Analyse vornehmen wird. Auch hier steht ein Team von Spezialisten den Ärzten vollumfänglich zur Seite, um sie mit allen notwendigen Informationen zu versorgen und sie bei der genetischen Beratung der Patienten zu unterstützen.

Die Reproduktionsmedizin öffnet der Genetik schliesslich die Türen. Niemals zuvor war die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Kompetenzzentren von grösserer Bedeutung: Ein konstanter Dialog zwischen dem Arzt, dem IVF-Labor und dem Gen-Labor bildet die Grundlage für den Erfolg der Therapie.

Autorin

Dr. Giuditta Filippini Cattaneo, PhD
 FAMH Medizinische Genetik · Laborleiterin
 ProcreaLab – labormedizinisches Zentrum Dr Risch
 Via Clemente Maraini 8 · 6900 Lugano
 Giuditta.Filippini@procrea.ch

PraenaTest® in der Routine

Dr. phil. nat. Katja Ludin – Olivia Michels, MSc Mit der Entdeckung zellfreier DNA des Fötus im Blut der Mutter wurde 1997 ein Meilenstein in der pränatalen Diagnostik gelegt¹. Die Sequenzierung dieser DNA mittels neuen, leistungsstarken Techniken führte dazu, dass im genetischen Diagnostiklabor routinemässig nach Aneuploidien wie Trisomie 21, 18 und 13 gesucht werden konnte. Das LMZ Dr Risch in Bern-Liebefeld führt den PraenaTest® vollständig zertifiziert vor Ort durch. Optional wird seit August auch der PraenaTest® mit Gonosomen angeboten.

PraenaTest®

Das Prinzip des PraenaTest® beruht auf der Analyse zellfreier DNA (cfDNA) im Blut der Schwangeren. Diese kurzlebige, fragmentierte DNA stammt von abgestorbenen Zellen der Mutter sowie der Plazenta¹. Ab der 10. Schwangerschaftswoche (SSW) kann der Anteil der fötalen, zellfreien DNA (cffDNA) verlässlich detektiert werden. Die CE-gekennzeichnete Analysesoftware PraenaTest® DAP.plus wertet die mittels NGS (*next generation sequencing*) einzeln sequenzierten DNA Moleküle statistisch aus. Dabei bestimmt die DNA Sequenz welches Molekül von welchem Chromosom stammt. Liegt z.B. eine Aneuploidie des Chromosoms 21 vor, ist die Anzahl dieser Moleküle gegenüber der Referenz leicht erhöht. Untersucht werden Aneuploidien der Autosomen 21, 18 und 13. Der PraenaTest® kann auch bei einer Zwillingsschwangerschaft eingesetzt werden. Auf Wunsch können bei Einlingschwangerschaften gonosomale Aneuploidien untersucht werden.

Die Falsch-Positivrate liegt zusammengefasst für die untersuchten Aneuploidien 21, 18 und 13 bei 0.103%, d.h. 1 falsch-positiver Befund in 1000 Untersuchungen, der PPV (*positive predictive value*) liegt bei 98.9%². Weitere Informationen sind auf der Web-Seite von lifecodexx.com abrufbar.

Grenzen der Untersuchungsmethode

- Der PraenaTest® kann generell keine Aussagen zu strukturellen Chromosomenveränderungen, Aneuploidie-Mosaiken oder Polyploidien machen. Eine Ausnahme bildet das häufigste Mikrodeletionssyndrom 22q11.22 (DiGeorge Syndrom), welches bald angeboten wird.
- Ein PraenaTest® Resultat stammt immer aus cffDNA abgestorbener Tropho-

blasten. Plazenta-lokalisierte Aneuploidien, auch im Mosaik, können demnach zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Eine Bestätigung mittels invasiver Untersuchung ist deshalb obligat.

- Ein vorliegender oder nicht erkannter *vanishing twin mit Aneuploidie* kann ausreichend zum cffDNA Gehalt beisteuern, dass es zu einem falsch-positiven Resultat führt.
- Maternale Aneuploidien, wie z.B. ein mütterliches Turner-Syndrom Mosaik oder ein Triple X Syndrom, können zu einem falsch-positiven, gonosomalen Resultat führen. Der PraenaTest® der Autosomen (21,18,13) kann in solchen Fällen ohne Problem durchgeführt werden.

Für wen ist der PraenaTest® geeignet?

Beträgt das Risiko für Trisomien 21, 18 und 13 gemäss dem Ersttrimestertest (1-TT) mehr als 1:1000 (z.B. 1:550) kann der Schwangeren ein PraenaTest® angeboten werden. Dieses erhöhte Risiko ist Bedingung für die OPK Kostenübernahme⁴. Der PraenaTest® kann auf Wunsch aber auch ohne Indikation und ab Beginn der 10. SSW angefordert werden. Das fötale Geschlecht darf in jedem Fall erst ab der 12. SSW bekannt gegeben werden⁴. Die zusätzliche Analyse mit gonosomalen Aneuploidien (Turner-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Triple X-Syndrom, XYY-Syndrom) ist keine OPK Pflichtleistung. Ebenso wenig wird der PraenaTest® bei einer Zwillingsschwangerschaft von der Grundversicherung bezahlt. Bei einer Hochrisikoschwangerschaft (1-TT Risiko grösser als 1:100 oder Ultraschallauffälligkeiten) drängt sich die Frage nach einer zeitnahen, invasiven Diagnostik auf.

Modus operandi

PraenaTest® Blutentnahmekits können direkt im LMZ Dr Risch bestellt werden.

Die Box enthält u. a. zwei 10 ml BCT®CE Röhrchen aus Glas, Kühlpad, ein Butterfly-Entnahme-Set sowie Auftragsformulare (dt, fr, it, eng) und Verpackungsmaterial. Die Kits sollen bei Raumtemperatur gelagert werden, das Kühlpad separat im Kühlschrank. Eine Gebrauchsanweisung zur weiteren Präanalytik liegt bei. Abgelaufene Blutentnahme Kits können nicht verarbeitet werden.

Das GUMG⁵ fordert vom Arzt eine ausführliche Beratung der Schwangeren. Das schriftliche Einverständnis und das abgenommene Blut werden ins LMZ Dr Risch Bern-Liebefeld geschickt, z.B. per Kurier. Unvollständig ausgefüllte Auftragsformulare verzögern die Verarbeitung.

Nach der Extraktion der cfDNA wird der fötale Anteil mit einer quantitativen PCR Methode ermittelt. Liegt dieser Anteil unter 4% (unter 8% bei Zwillingen), muss die Extraktion der zweiten Probe eingeleitet werden. Genügt auch diese Probe nicht, wird der Arzt für die Zusendung einer neuen Blutprobe kontaktiert (Probenausfallquote liegt bei 0.6%²).

Nach Aufarbeitung und Sequenzierung der cfDNA werden die Resultate statistisch ausgewertet und validiert. Der Befund wird in Deutsch, Französisch oder Italienisch in der Regel innert 5-8 Arbeitstagen dem Arzt zugestellt. Positive Befunde werden zusätzlich telefonisch kommuniziert.

Literatur · bei den Autorinnen abrufbar

Autorinnen

Dr. phil. nat. Katja Ludin
FAMH medizinisch-genetische Analytik
Olivia Michels · MSc in Molecular Life Sciences
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Liebefeld
katja.ludin@risch.ch

Blutglucose – Physiologie und Analytik

Dr. phil. Peter Hagemann Mit «Is it there?» und «Has it changed?» charakterisierte ein US Kliniker vor einigen Jahren die zentralen Fragen des Arztes an das Labor. Anhand einer aktuellen Übersicht zur Blutglucose bei Neugeborenen¹ werden diese Fragen beim heutigen Stand der Analytik für diese Messgrösse diskutiert.

«Glucose is the key metabolic substrate for tissue energy production during the perinatal, neonatal and postnatal periods¹». Die Autoren notieren weiter, dass in den ersten Stunden nach der Geburt die Stoffkonzentrationen bei einem gesunden Neugeborenen am Termin zwischen 1,4 und 6,2 mmol/l schwanken können. Ab etwa 72 Stunden nach der Geburt erreicht die Glucosekonzentration im venösen Plasma normale Werte für Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Erwachsene (3,5-5,5 mmol/l). In diesem Sinne gilt die folgende Diskussion für alle Lebensalter. Die Regulation erfolgt vor dem Hintergrund der Kohlenhydrataufnahme durch Faktoren der Glucoseproduktion und -utilisation: Insulin sichert die Homöostase vor allem in der postprandialen Phase, Glucagon, Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol und Wachstumshormon im nüchternen Zustand. Hypoglykämie wird vor allem durch Glucagon und Noradrenalin verhindert. Hypoglykämie wird physiologisch charakterisiert als ungenügende Belieferung eines Zielorgans (z. B. des Gehirns) mit Glucose. Die Autoren notieren, dass Kinder besonders empfindlich für Hypoglykämie sind, vermeiden aber einen Zahlenwert. Aber aus dem Labor kommen Zahlen, und die Ärztin muss auch mit diesen umgehen können. Für die analytische Diskussion wähle ich für eine Hypoglykämie aus der «Whippleschen Trias» einen Entscheidungswert für die Glucosekonzentration von $\leq 2,8$ mmol/l².

Is It There?

Nämlich eine Hypoglykämie. Können wir bei einem Vorwert von eben 3,5 mmol/l an der Untergrenze des Referenzintervalls den kleinen Unterschied von 0,7 mmol/l zur beginnenden Hypoglykämie mit Sicherheit messen? Das hängt von zwei Streuungen ab. Einerseits der Methodenstreuung, andererseits der biologischen Schwankung der Messgrösse im Organismus. Walter Fierz und Brigitte Walz haben bereits im **Riport 82** über das Konzept berichtet. Der Variationskoeffizient (CV) der Glucosebestimmung beträgt im LMZ Dr Risch Schaffhau-

sen 1,2% («Measurements Matter», wie das Editorial in Nr. 1 einer neuen Laborzeitschrift diesen Herbst lautete). Die intraindividuale Streuung der Glucosekonzentration im Serum kann dem Tabellenwerk von Carmen Ricos et al.³ entnommen werden: 5,6%*. Die Berechnung erfolgt nach der Formel,

$$RCV = 2,3 \times \sqrt{CV_{anal.}^2 + CV_{indiv.}^2}$$

wobei nur eine Abweichung nach unten (einseitig) berücksichtigt wird. Der reference change value (RCV) ist in diesem Fall 13,1%. Das ist das Ausmass, wie sehr eine an sich ziemlich genaue Messung durch die biologische Streuung zu einem Fleck auf der Skala verschmiert wird. Aber immer noch deutlich weniger als die Differenz zwischen den Messwerten (20%). Die Breite des Unsicherheitsbereichs nach unten reicht bis 3,0 mmol/l. Das bedeutet, dass, wenn denn eine Hypoglykämie von $\leq 2,8$ mmol/l besteht, diese mit Sicherheit erfasst werden kann. Setzt man für dieselbe Fragestellung ein Praxis-Messgerät ein, z. B. ein Reflotron mit einem $CV_{anal.}$ von 5,0%⁴, ergibt sich ein RCV von 17,3%. Auch dieser Wert ist noch etwas kleiner als die Differenz zwischen den beiden Messwerten (20%) und erlaubt – wenn auch knapp – eine Diagnose. Ein Glucometer, wie es zur Patienten-Selbstkontrolle verwendet wird, ist dagegen kein diagnostisches System und eignet sich für unsere Fragestellung nicht.

Has It Changed?

Wenn ein Patient nun tatsächlich in eine Hypoglykämie von 2,4 mmol/l gefallen und entsprechend behandelt worden ist: welche Glucosekonzentration muss er mindestens erreichen, bis man mit Sicherheit von einer Besserung sprechen kann? Bei Anwendung derselben Formel für den reference change value ergibt sich bei uns ein erforderlicher Messwert von 2,7 mmol/l, beim Reflotron von 2,8 mmol/l, um sicher von einem Anstieg sprechen zu können. Der vorliegende Beitrag befasst sich mit ja/nein-Fragen an Entscheidungsgrenzen. Was, wenn Mess-

resultate dazwischen liegen? Dann, z. B. für 2,9 mmol/l (also noch etwas oberhalb der gewählten Entscheidungsgrenze), könnte berechnet werden, wie wahrscheinlich eine Hypoglykämie ist. Die likelihood ratio (LR) gibt an, um das Wievielfache die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen bzw. den Ausschluss einer Krankheit durch ein bestimmtes Laborresultat zunimmt. Aber das berechnen wir jetzt nicht, nach dem Motto von R. Hegglin (1958-69 Direktor der Med. Poliklinik am damaligen Kantonsspital Zürich): «Die Natur, die kennt kein Schema, doch mit Schema is bequema.»

Und ausserdem: Die Argumentation gilt für ganz frisches venöses Plasma; im Vollblut bzw. arteriellem oder kapillärem Blut gelten andere Verhältnisse bzw. Entscheidungsgrenzen. Kürzlich wurde von holländischen Autoren wieder einmal darauf hingewiesen, dass insbesondere bei hohem Hämatokrit und Blutentnahme in Kapillaren die Glykolyse noch schneller voranschreitet⁵. Wenn solche Proben nicht unmittelbar nach der Entnahme analysiert oder mindestens zentrifugiert werden, kann das zu einer Überdiagnose von Hypoglykämie führen. Vor allen Dingen sollen Werte aus verschiedenen Probenmaterialien nicht miteinander vermischt werden. Wie in der biomedizinischen Statistik üblich, erfolgten die Berechnungen auf einem Zuverlässigkeitsniveau von 95%.

Ich danke meinem Kollegen Dr. med. Walter Fierz für Durchsicht des Manuskripts und wertvolle Anregungen.

Literatur

- 1 Arch Dis Child. 2016; 101: 569-74
- 2 Schweiz med Forum 2005; 5: 165-170
- 3 www.westgard.com/biodatabase1.htm
- 4 www.mqzh.ch, Ringversuch 2016-2
- 5 JALM 2016; 1: 77-82

Autor

Dr. phil. II Peter Hagemann · Laborleiter
labormedizinisches zentrum Dr Risch ·
Schaffhausen · peter.hagemann@risch.ch

* Das ist ein mittlerer Wert, ähnlich wie Kalium im Serum (4,6%), deutlich geringer als etwa TSH (19,3%).

Die Messung von Wachstums-Hormonen – mehr als nur Therapiekontrolle?

PD Dr. rer. nat. Christoph Seger «Wachstumshormone» beschäftigen nicht nur den Endokrinologen, sondern finden leider auch als «der anabolste bekannte Dopingstoff» oder als «der Wachstumsfaktor der Jugend» immer wieder im Rahmen von Bodybuilding und diversen Sportarten bis hin zum Golf oder auch in der Suche nach dem «Jungbrunnen» ihre oftmals fragwürdige Anwendung. Entsprechend finden sich «Wachstumshormone» seit Jahren auf der Liste verbotener Substanzen der Welt-Anti-Doping Agentur (WADA). Abseits von der notwendigen Analytik im Zusammenhang mit missbräuchlichen Verwendungen hat sich auch für den Einsatz im Rahmen von therapeutisch-diagnostischen Fragestellungen die Messtechnik entscheidend weiterentwickelt. Speziell für die zentralen Parameter IGF-1 und IGF-BP3 wurden im Zuge von Test-Neuentwicklungen entscheidende Verbesserungen erzielt, in grossen internationalen Kohorten geschlechts- und altersabhängige Referenzwerte erarbeitet und begleitende Assoziations-Studien durchgeführt.

IGF-1

Die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factor, IGF) deren wichtigster Vertreter IGF-1 (Somatomedin C, SM-C) ist, haben seit jeher eine zentrale Rolle in Diagnose und Verlaufskontrolle von Wachstumsstörungen. Im Gegensatz zu dem von der Hypophyse pulsatil ausgeschütteten Wachstumshormon hGH (human growth hormone, auch Somatotropin) unterliegt der Spiegel des in der Hauptsache in der Leber durch hGH Stimulation synthetisierten IGF-1 keiner nennenswerten Tagesschwankung (negative Rückkoppelung mit hGH). In der Zirkulation ist IGF-1 fast ausschliesslich (99%) im Komplex mit Bindeproteinen zu finden; 80% der Bindung findet mit IGF-BP3/ALS (IGF-BP = IGF binding protein, ALS = acid labile subunit) statt. IGF-BP3 wird in diversen Geweben gebildet; durch die Bildung des Protein-Komplexes wird sowohl die Halbwertszeit von IGF-1 wie auch von IGF-BP3 deutlich gesteigert. Statt nur wenigen Minuten (IGF-1 Halbwertszeit 10 min) ist der Komplex IGF-1/IGF-BP3 mehrere Stunden in der Zirkulation zu finden (Halbwertszeit 15 Stunden). Aus diesem Grund korreliert die IGF-BP3 Konzentration mit hGH, wenngleich die Regulation durch hGH nicht durchgängig nachgewiesen ist. Es kommt so gleichsam zu einer «Speicherung» des Proteohormons IGF-1 nach der Synthese; dem ternären 150 kDa Komplex ist es nicht möglich das Gefässendothel zu überwinden. Nur das wesentlich kleinere freie IGF-1 (7.5 kDa) kann diese Barriere meistern und in das Gewebe eindringen. Es wird daher angenommen, dass die biologische Aktivität (durch Rezeptorbindung) nur diesem IGF-1 Anteil (1%) zuzuschreiben ist.

IGFR-1

Der ubiquitär vorkommende und hochspezifische IGF-Rezeptor 1 (IGFR-1) ist ein Transmembran-Rezeptor, dessen cytoplasmatische Domäne Tyrosin-Kinase-Aktivität besitzt. Durch IGF-1 Bindung werden eine Vielzahl von Proteinen phosphoryliert, welche wiederum in einer komplexen und vielgestaltigen Signal-Kaskade (IGFR Signal-Weg) mit der Zellproliferation, der Hemmung von Apoptose, Induktion der Protein-Biosynthese, Erhöhung des Blutzuckerspiegels u.v.m. assoziiert sind. IGF wirkt daher, wie auch Insulin, anabol; seine Wirkung ist der des Insulins überlegen. Die Summe der Stoffwechsel-Induktionen sind in toto für das Wachstum verantwortlich; Störung der hGH-IGF/IGFBP-IGFR Achse (Somatotrope Achse) sind daher nicht nur mit abnormalem Wachstum sondern auch mit einer Vielzahl von Stoffwechselstörungen in Zusammenhang zu bringen (Bach 2015, Ranke 2015).

IGF-BP3

Für IGF-BP3, welches vor rund drei Jahrzehnten zum ersten Mal beschrieben worden ist, mehrte sich in den letzten Jahren die Evidenz, dass es nicht nur ein passiver Transport-Molekül ist. Bereits in seiner Funktion als IGF-Bindungspartner ist es mittelbar anti-proliferativ, anti-mitotisch und pro-apoptotisch aktiv, da es den pulsartigen Proliferations-Stimulus des hGHs zu einer langsamen aber stetigen IGF-1 Sekretion moduliert und die freie IGF-1 Konzentration niedrig hält. Darüber hinausgehend wird IGF-BP3 eine eigenständige Bioaktivität zugeschrieben – ohne dass im Moment weitere Details bestätigt

sind. Der Transport in den Zellkern ist in vitro belegt; durch Interaktion mit kernständigen Hormonrezeptoren kann ihm eine Rolle in der Genaktivierung zugesprochen werden. Ob sich dies in vivo als signifikant anti-proliferativ/pro-apoptotisch manifestiert, ist Gegenstand aktueller Forschung (Ranke 2015).

Diagnostischer Einsatz von IGF-1 und IGF-BP3

Das Hauptanwendungsgebiet für die Messung von IGF-1 aber auch für IGF-BP3 ist – wie in rezenten Richtlinien-Dokumenten (Giustina 2014, Clemmons 2011, Ho 2007) auch klar dargelegt – immer noch die Diagnostik von Wachstumsstörungen und die Verlaufskontrolle entsprechend intervenierender Therapien. Da hGH Spiegel neben einer Vielzahl von analytischen Fallstricken auch auf Grund der pulsatilen (nächtlichen) Ausschüttung nicht mit der anabolen Aktivierung zur Korrelation zu bringen ist, kann dieser Parameter nicht als Suchtest für Wachstumsstörungen eingesetzt werden. Diese Position ist IGF-1/IGF-BP3 vorbehalten; hGH Messungen finden Einsatz in der funktionalen Überprüfung der Hypophysen-Aktivität mittels Stimulations- (z.B. Arginin-Gabe) und Suppressionstest (Glucose-Gabe). Auf Grund der Instabilität von ungebundenem IGF-1 wird ausschliesslich das im oben beschriebenen ternären Komplex gebundene IGF-1 gemessen; die Freisetzung aus der Proteinbindung im IGF-BP3 erfolgt dabei im in vitro Testansatz.

Ein erniedrigtes IGF-1 ist indikativ für einen hGH-Mangel (growth hormone deficiency =

GHD); ein normales IGF-1 kann eine GHD jedoch nicht ausschliessen. Daher wird bei grenzwertigen und normalwertigen Ergebnissen, welche nicht die Klinik reflektieren, die Durchführung von dynamischen GH Stimulations- oder GH Suppressions-Tests ebenso empfohlen, wie eine wiederholte IGF-1 Messung. Auch kann IGF-BP3 zur Bestätigung von IGF-1 Ergebnissen herangezogen werden, da beide Parameter mit hGH korrelieren. Im Therapieverlauf wird die GH Gabe gegen die hepatische IGF-1 Ausschüttung titriert. Die IGF-1 Spiegel werden nach der zuvor zitierten Richtlinie 6 Wochen nach GH Dosis-Anpassung gemessen. Es ist Therapieziel, den Referenzbereich zu erreichen.

Während bei Erwachsenen IGF-1 der Screening Parameter der Wahl ist und IGF-BP3 keine zusätzliche diagnostische Wertigkeit zugeschrieben wird, d.h. IGF-BP3 dem IGF-1 gleichwertig ist, wird bei Kindern (<8 Jahre) IGF-BP3 als der bessere diagnostische Parameter angesehen (Ranke 2015). Es darf in diesem Zusammenhang nicht ausser Acht gelassen werden, dass IGF-BP3 der wissenschaftlich wesentlich jüngere Parameter ist. Seine Nutzung ist im Gegensatz zu IGF-1 noch nicht in den verschiedenen Richtlinien festgeschrieben.

Auf Grund der immensen Bedeutung der somatotropen Achse für Wachstums-, Stoffwechsel- und Differenzierungsprozess im Organismus nimmt es nicht Wunder, dass die Referenzbereiche von IGF-1 und IGF-BP3 alters- und geschlechtsabhängig sind. Sorgfältig erhobene und gut differenzierte Referenzbereiche sind daher ebenso eine Grundvoraussetzung für die Anwendung dieser Parameter in Diagnose und Verlaufskontrolle wie die Eichung auf internationale Standards. Für die in unserem Labor etablierten Mess-Systeme, welche auf die WHO Standards der letzten Generation kalibriert sind, wurden in einer internationalen multizentrischen Studie mit über 14.000 eingeschlossenen Probanden sowohl für das IGF-1 (Bidlingmaier 2014) wie auch für das IGF-BP3 und die IGF-1/IGF-BP3 Ratio (Friedrich 2014) derartige Referenzbereiche erarbeitet. IGF-1 zeigt einen deutlichen Anstieg (Peak) in der Pubertät; entsprechend können auch Tanner-Stage bezogene Referenzbereiche in

dieser Altersgruppe angewendet werden. Bei Erwachsenen ist mit zunehmendem Alter ein leichtes Absinken der Referenzbereiche zu beobachten. IGF-BP3 hingegen zeigt keinen Anstieg in der Pubertät, bei Erwachsenen ist ebenfalls ein leichtes Abfallen mit dem Alter wahrzunehmen. Die molare Ratio IGF-1/IGF-BP3, welche ein Surrogat-Marker für das analytisch nicht trivial zugängliche freie (bioaktive) IGF-1 darstellt, steigt daher ebenso in der Pubertät an; bei Erwachsenen ist keine Altersabhängigkeit zu verzeichnen.

Auf Grund des anabolen Charakters von IGF-1 und der Surrogat-Marker Qualität der IGF-1/IGF-BP3 Ratio («freies IGF-1») haben sich in den letzten Jahren vermehrt Studien mit der Assoziation dieser Parameter bei der Entstehung und Progression von verschiedenen Krebserkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen und dem metabolischen Syndrom beschäftigt (Aguirre 2016, Ranke 2015). Erniedrigte IGF-1 Spiegel sind mit dem Auftreten eines metabolischen Syndroms assoziiert; der Einfluss von IGF-1 auf den Lipid- und Kohlehydratstoffwechsel führt zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Insulin-Resistenz. Die IGF-1/IGF-BP3 Ratio weist in diesem Zusammenhang eine höhere Sensitivität und Spezifität für die Voraussage dieser Krankheitsbilder auf als die Einzelparameter. Im Fall von Krebserkrankungen gilt, dass – in Analogie zu Insulin und im Sinne einer anabolen Stoffwechsel-Aktivierung – hohe IGF-1 Spiegel mit einem erhöhten Krebs-Risiko assoziiert sind (Samani 2007).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass für IGF-1 und IGF-BP3 mit der Etablierung von alters- und geschlechtsabhängigen Referenzbereichen und dem Einsatz von WHO-Referenzmaterialien die Möglichkeit geschaffen wurde, diese klinisch höchst komplexen Parameter auch longitudinal stabil messen zu können. Eine Reihe von neuen Assoziationsstudien zeigt, wie tiefgreifend und vielfältig die Wirkung dieser Hormone ist; in vielen Fällen sind die patho-biochemischen Hintergründe kaum oder nicht verstanden. Die aktuelle Forschung versucht diese Hintergründe zu beleuchten. Die nächsten Jahre werden mit Sicherheit ein wesentlich

verbessertes Verständnis für die Wirkung dieser Hormone bringen. Eine Ausweitung des diagnostischen Einsatzes von IGF-1 und IGF-BP3 Messungen auf metabolische Fragestellungen und die daraus abgeleiteten interventionellen Therapien ist zu erwarten.

Anforderung

IGF-1 und IGF-BP3 (www.risch.ch/ribook)

Berechnung der molaren IGF-1/IGF-BP3 Ratio:

IGF-1: $1 \mu\text{g/l} \times 0.1307 = 1 \text{ nmol/l}$

IGF-BP3: $1 \text{ mg/l} \times 34.78 = 1 \text{ nmol/l}$

IGF-1/IGF-BP3 Ratio [%] = $\frac{\text{IGF-1 [nmol/l]}}{\text{IGF-BP3 [nmol/l]}} \times 100$

Referenzbereiche

Unsere geschlechtsspezifischen Referenzbereiche für das IGF-1, IGF-BP3 und für die IGF-1/IGF-BP3 Ratio wurden in einer Studie mit über 14.000 überwiegend mitteleuropäischen Probanden aller Altersklassen evaluiert (Bidlingmaier 2014, Friedrich 2014). Neu geben wir zudem für Patienten im Alter von 6 bis 20 Jahren Referenzbereiche für die einzelnen Tanner-Stadien mit auf dem Befund an. Diese wurden mit über 800 pädiatrischen Proben der oben bereits erwähnten Studie ermittelt. Die genauen Referenzbereiche können unter www.risch.ch im Analysenverzeichnis eingesehen werden.

Literatur

- Aguirre GA, et al. J Transl Med. 2016;14:3.
- Bach LA. Pediatr Endocrinol Rev. 2015;13:521.
- Bidlingmaier M, et al. JCEM. 2014;99:1712.
- Clemmons DR. Clin Chem. 2011;57:555.
- Friedrich N, et al. JCEM 2014;99:1675.
- Giustina A, et al. Nat Rev Endocrinol. 2014;10:243.
- Ho KK. Eur J Endocrinol. 2007;157:695.
- Ranke MB. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29:701.
- Samani AA, et al. Endocr Rev. 2007;28:20.

Autoren

PD Dr. rer. nat. Christoph Seger
Abteilungsleiter Spezialchemie
Christian Timm · BMA HF Spezialchemie
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Schaan
christoph.seger@risch.ch

Relatives Überleben von Patienten mit Dickdarmkrebs in den Kantonen St. Gallen und Appenzell (AR und AI)

Dr. med. Harald Frick · Dr. med. Silvia Ess · Dipl. math. Christian Herrmann Dickdarmkrebs ist die dritthäufigste Krebsart in der Schweiz. Das Risiko an Darmkrebs zu erkranken steigt mit dem Alter deutlich an. Mehr als 50% der Betroffenen sind 70 Jahre oder älter. Umweltfaktoren wie Ernährung, körperliche Aktivität und/oder berufliche Exposition (wie z.B. Asbest) sowie Rauchen spielen eine Rolle in der Krebsentstehung. Bei Immigranten gleicht sich das Erkrankungsrisiko dem Einwanderungsland an. Die lange Latenzzeit bis zum Entstehen einer manifesten Krebskrankheit erklärt den späten Altersgipfel des Kolonkarzinoms. Nachfolgend werden die Kolonkarzinome rechts und links, d.h. Coecum bis rechte Flexur bzw. linke Flexur bis Rektosigmoid im Besonderen betrachtet. Das Rektumkarzinom ist in dieser kurzen Übersicht ausgeklammert.

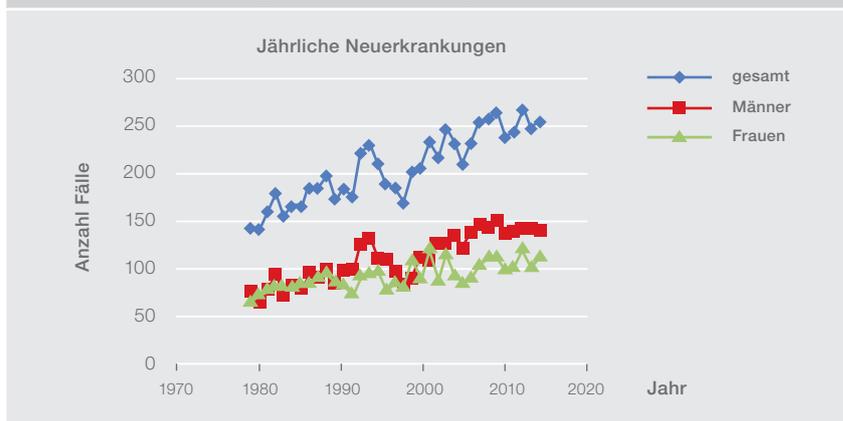
Epidemiologie

Seit den frühen 80er Jahren ist in den Kantonen St. Gallen sowie Appenzell Innerrhoden und Ausserrhoden ein stetiger Zuwachs an neu diagnostizierten Darmkrebsfällen zu verzeichnen. Die Neuerkrankungsanzahl stieg von durchschnittlich 168 Fällen pro Jahr zwischen 1980 und 1989 auf 195 Fälle zwischen 1990 und 1999. Zwischen 2000 und 2009 lag der Jahresdurchschnitt bei 236 Neuerkrankungen pro Jahr. Dieser Anstieg dürfte zumindest teilweise durch die demographische Entwicklung zu erklären sein, da die altersstandardisierten Raten nicht proportional gestiegen sind.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag bei Männern bei 71 Jahren und bei Frauen bei 74 Jahren. Darmkrebs betrifft mehrheitlich ältere Patienten. Ein Viertel der Männer und Frauen war 63 Jahre oder jünger, ein Viertel der Männer 78 Jahre oder älter, ein Viertel der Frauen 81 Jahre oder älter. In einer separaten Betrachtung für die rechtsseitigen Kolonkarzinome lag der Altersmedian bei den Frauen bei 75 Jahren, bei den Männern bei 72 Jahren. Patienten mit linksseitigem Kolonkarzinom waren etwas jünger (Median 71 Jahre bei den Frauen, 70 Jahre bei den Männern).

In den Kantonen St. Gallen und beiden Appenzell lagen bei den rechtsseitigen Kolonkarzinomen kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung vor. Zwischen 1980 und 2014 wurden aber deutlich mehr linksseitige Kolonkarzinome bei Männern (1728 Fälle) als bei Frauen (1243 Fälle) erfasst. Bei beiden Geschlechtern war das Sigma signifikant die häufigste Lokalisation (38.3% bei den Männern, 33.6% bei den Frauen). Allerdings lagen in den Kantonen

Abb.1: Rohe Inzidenz des Kolonkarzinoms (ohne Rektum) in den Kantonen St. Gallen/Appenzell (AR und AI)



St. Gallen und Appenzell die rechtsseitigen Kolonkarzinome häufiger lokal fortgeschritten im Tumorstadium T3 oder T4 vor (73% der Frauen, 69% der Männer).

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren 28% der rechtsseitigen Karzinome (ohne die Appendix vermiformis) bereits fernmetastasiert, sowie knapp 21% der linksseitigen (Stadium IV). Das initiale Tumorstadium bei rechtsseitigen Neoplasien lag bei 44% der Patienten im Stadium I bzw. II, bei den linksseitigen Tumoren bei 48% der Fälle. Ein Stadium III war zu 24% bei den rechtsseitigen Tumoren, zu 26% bei linksseitigen vorliegend. Bei 4% der rechtsseitigen und bei 5% der linksseitigen Tumore war das initiale Tumorstadium nicht bekannt. In Abhängigkeit vom Entstehungsort (rechtsseitiges oder linksseitiges Colon) unterscheiden sich Prognose, aber auch Prävalenz und Inzidenz.

In der Literatur werden (z.B. Weiss et al 2011, Onsberg et al, 2012) rechtsseitige

Kolonkarzinome häufiger bei älteren Patienten und bei Frauen berichtet. Bei Diagnosestellung sind die Krebserkrankungen rechts oft weiter fortgeschritten und häufiger metastasiert als die Malignome links. Des Weiteren finden sich Unterschiede auf molekularer Ebene, wie Mikrosatelliteninstabilität, K-RAS Mutationen, aber auch im Rahmen der klinischen Präsentation von möglichen Symptomen. Das moderne Therapiemanagement richtet sich nicht zuletzt nach den genetischen Mutationen, welche bei den rechtsseitigen Kolonkarzinomen häufiger zu beobachten sind. Bei nicht mutierten Fällen differiert das Behandlungskonzept.

Nachfolgend werden die anatomischen Unterbezirke Coecum und Colon ascendens bis zur rechten Flexur als rechtsseitiges Kolon zusammengefasst und dem linksseitigen Kolon (linke Flexur bis Rektosigmoid) gegenübergestellt. Die Vergleichbarkeit von Analysen wird teilweise dadurch etwas erschwert, dass die Un-

terscheidung «Colon rechts», bzw. «Colon links», nicht immer gleich vorgenommen wird. Gelegentlich wird die Gefässversorgung als anatomische Grenze herangezogen, gelegentlich aber dem rechtsseitigen Colon explizit nur das Coecum und Colon ascendens zugeordnet. Dennoch lassen sich oben angeführte Unterschiede regelmässig, allerdings in unterschiedlich markanter Ausprägung, nachweisen.

Relatives Überleben

Um eine möglichst hohe Konsistenz zu erhalten, wird die Survival Analyse nur für die Inzidenzjahre 1990 bis 2014 und ausschliesslich bei histologisch verifizierten Tumoren aus den Gruppen der Adenokarzinome durchgeführt (Morphologie-Codes 8010, 8020, 8140, 8144, 8210, 8211, 8220, 8221, 8230, 8244, 8260, 8261, 8263, 8472, 8480, 8481, 8490, 8510, 8560, 8574), d.h. maligne Lymphome, Sarkome und neuroendokrine Karzinome werden aufgrund ihres differenten biologischen Verhaltens ausgeschlossen. Nur histologisch gesicherte Karzinome werden berücksichtigt (Ausschluss von M-Code 8000 «maligne Neoplasie», bzw. von DCO Fällen und fraglichen Krebsdiagnosen).

Patienten mit einem Kolonkarzinom rechts zeigen im Stadium II ein über die Gesamtperiode kontinuierlich verbessertes onkologisches Outcome. Für Stadium I liegt ein sehr grosses Konfidenzintervall vor, sodass für eine verlässliche Aussage zum Trend eine grössere Region oder längere Zeitintervalle betrachtet werden müssten.

Vor allem Patienten mit Stadium III Karzinomen haben seit 1990 eine bessere Prognose. Lag das relative Überleben 1990 noch bei etwa 50%, so ist bei entsprechender onkologischer Chirurgie und adjuvanter Therapie die 5-Jahres-Überlebenserwartung nach 2010 bei 80% der Normalbevölkerung. Krebserkrankungen des linksseitigen Kolons zeigen für Tumore im Stadium I eine nur unwesentlich reduzierte Lebenserwartung.

Für Karzinome im Stadium II ist eine tendenzielle Verbesserung der Performance erkennbar. Im Hinblick auf eine weitere Verbesserung des relativen 5-Jahres-Überlebens muss der prospektive Trend noch weiter verfolgt, bzw. abgewartet werden.

Abb.2: Relatives 5-Jahres-Überleben bei rechtsseitigem Kolonkarzinom

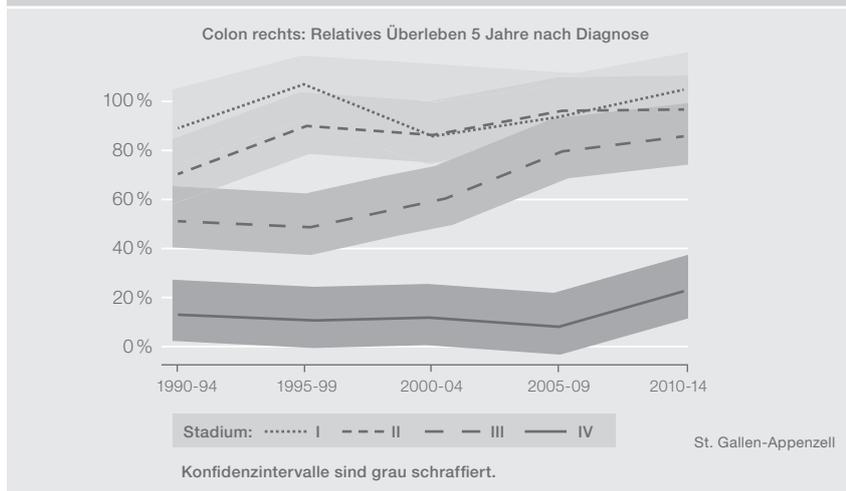
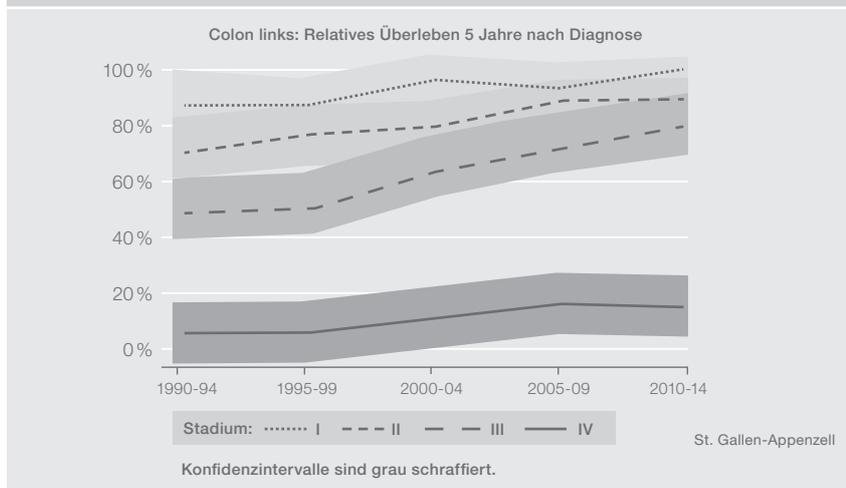


Abb.3: Relatives 5-Jahres-Überleben bei linksseitigem Kolonkarzinom



Patienten mit einem Karzinom des linksseitigen Kolons im Stadium III zeigen in den Kantonen St. Gallen und Appenzell (AR/AI) keinen signifikanten Unterschied zu den Karzinomen des rechten Kolons im Hinblick auf das relative 5-Jahres-Überleben, das im Vergleich zur Normalbevölkerung von 50% auf 80% angestiegen ist.

Hämatogen metastasierte oder peritoneal gestreute Karzinome (Stadium IV) zeigen nach wie vor ein relatives Überleben von weniger als 20% innerhalb der ersten fünf Jahre.

Fazit

Die Tatsache, dass sich das relative Überleben in den letzten Jahren stetig verbessert

hat, spricht für eine gute Versorgungsqualität in der Region St. Gallen/Appenzell. Ein Screening-Programm liesse zusätzlich die Krankheitslast günstig beeinflussen, damit ein Dickdarmkrebs möglichst frühzeitig behandelt werden kann.

Literatur · bei den Autoren abrufbar

Autoren

Dr. med. Harald Frick · EMBA
 Dipl. math. Christian Herrmann
 Dr. med. Silvia Ess, MPH
 Krebsregister St. Gallen/Appenzell
 Flurhofstrasse 7 · 9000 St. Gallen

C'est si simple

Dr. med. E. Paul Scheidegger «HIV, lange unter Therapie mit Atripla, 2011 Tuberkulose, Condylom seit 2012, keine Schmerzen oder Jucken am Penischaft. Wie behandeln? Übrigens: Der Zustand des Patienten ist momentan kompliziert, weil er im Gefängnis ist». Diese Anfrage erreichte mich eines Tages per E-Mail aus dem Kantonsspital Baden. Ein Konsil mit Problemcharakter, könnte man meinen. Doch Diagnose und Therapie-Empfehlung waren innert kürzester Zeit klar – ohne dass ich den Patienten je gesehen hatte.

Als ich vor einigen Jahren meine Konsiliar-tätigkeit für Dermatologie und Allergologie im Kantonsspital Baden aufnahm, hätte ich die Arbeit meines Vorgängers fortführen können: Regelmässig traditionelle Konsilien vor Ort im Spital. Im Falle des inhaftierten Condylom-Patienten wäre daraus eine zeit- und personalaufwendige Untersuchung in Anwesenheit von Polizisten geworden. Doch ich hatte mich für einen anderen Weg entschieden – weshalb sich dieses Konsil in wenigen Minuten erledigte.

Visuelle Diagnostik mit Fotos

Trotz der grossen Vielfalt dermatologischer, allergologischer und immunologischer Krankheitsbilder ist mein Fachgebiet einfach zugänglich: Ich brauche für meine Arbeit keine Hilfsmittel – nur meine Augen, Hände und mein Hirn. Genau diese Tatsache ist die Grundlage meiner Vision: Weil ich bei der Begutachtung ohne Hilfsmittel auskomme, ist mein Fachgebiet prädestiniert für teledermatologische Konsilien. Mit einem Smartphone lassen sich heute so gute Bilder machen, dass diese meistens für die richtige Diagnose ausreichen. Die diensthabende Assistenzärztin im Kantonsspital machte bei ihrer Konsil-Anfrage genau das: Sie schickte mir nicht nur eine kurze Anamnese und die Fragestellung, sondern auch mehrere Bilder des Condylom-Patienten. Für Diagnose und Therapie-Empfehlung benötigte ich einen Bruchteil der Zeit, die ich für ein Konsil vor Ort gebraucht hätte.



Niederschwellig und zeitsparend

Die Ärztinnen und Ärzte im Spital sind von dieser Möglichkeit begeistert: Sie bekommen ohne grossen Aufwand und in viel kürzerer Zeit eine Handlungsempfehlung. Diese Schnelligkeit kommt auch den Patienten entgegen, die sich dadurch lange Wartezeiten ersparen. In 95 Prozent der Konsil-Anfragen liefern mir die per E-Mail geschickten Bilder in Kombination mit Anamnese und Fragestellung ausreichend Informationen für eine adäquate Diagnose. Nur 5 Prozent der Fälle sehe ich vor Ort, weil eine Diagnose allein anhand der Bilder nicht möglich war, oder weil deren teledermatologisch verordnete Therapie nicht befriedigend verläuft. Dank dem deutlich reduzierten Aufwand kann ich die gewonnene Zeit nutzen, um mit den Assistenzärztinnen und -ärzten vor Ort exemplarische Bilder anzuschauen und ihnen zu erklären, warum ich zu einer bestimmten Diagnose gekommen bin. Von diesem spannenden Austausch mit der jüngeren Generation profitiere ich viel: Ich kann meine Erfahrung weitergeben und bleibe am Puls der Zeit.

Unkomplizierte Anwendung in der Praxis

Aufgrund der positiven Reaktionen auf meine teledermatologischen Konsilien im Kantonsspital Baden und der aarReha Schinznach baue ich die Teledermatologie auch immer stärker in meinen Praxisalltag ein. Als kürzlich besorgte Eltern wegen einer beunruhigenden Hautveränderung ihrer kleinen Tochter in der Praxis anriefen, liess ich mir per E-Mail ein paar mit dem Smartphone aufgenommene Bilder der betroffenen Stelle schicken – und konnte noch am selben Abend Entwarnung geben. Gewonnen haben mit der Teledermatologie beide Seiten: Die aufgelösten Eltern blieben dank dieser unkomplizierten, schnel-

len Reaktion nicht lange im Ungewissen, und ich konnte den Fall viel schneller abschliessen, als das mit einem Termin in der Praxis möglich gewesen wäre.

Reduktion der Fließbandarbeit

Dank den teledermatologischen Konsilien muss ich weniger Zeit für harmlose Diagnosen aufwenden, indem ich alltägliche Krankheitsbilder schnell und unkompliziert online erledige. In der gewonnenen Zeit kann ich mich komplexen dermatologischen und immunologischen Fällen widmen. Denn hier liegt jene intellektuelle Herausforderung, die ich so liebe. C'est si simple!

Voraussetzungen für aussagekräftige Fotos

- Lassen Sie sich immer mehrere Fotos schicken.
- Die Hautveränderung auf den Fotos muss scharf sein. Unscharfe Bilder erschweren oder verunmöglichen eine Beurteilung.
- Die Fotos sollten aus verschiedenen Blickwinkeln aufgenommen werden.
- Die Fotos sollten mit unterschiedlichem Abstand aufgenommen werden: Mal als Nahaufnahme, mal als Übersichtsbild.

Autoren

Dr. med. E. Paul Scheidegger
FMH Dermatologie und Venerologie
Bahnhofstrasse 25 · 5200 Brugg
www.allergieundhaut.ch

Katja Seifried
Laurstrasse 11 · 9500 Brugg
www.schreibereien.ch

Personelles

Mitarbeiterjubiläen 2016

Als Arbeitgeber sind wir um eine möglichst hohe Mitarbeiterzufriedenheit bemüht. Die Firmentreue werten wir als bestmöglichen Garant für Qualität. Sie ist auch Ausdruck einer hohen gegenseitigen Wertschätzung und Teil unseres Erfolges. Der von den Mitarbeiter/innen über Jahre oder Jahrzehnte geleistete Einsatz verdient unsere volle Anerkennung, weshalb wir herzlich danken für die sehr geschätzte Mitarbeit.



25 Jahre

In Delémont
Kocher Mireille
Allgemeinlabor

15 Jahre

In Delémont
Chappatte Natacha
Allgemeinlabor

In Schaan

Loos Katharina
Core Lab

10 Jahre

In Liebefeld
Bahmanpour Masoud
Kurierdienst

Descloux Martina

Kurierdienst

Egger René

Kundenbetreuung

Inderbitzin Simone

Marketing

Keller Yvonne

Probeneingang

Complaint Management

Knuchel Corine

Med. Mikrobiologie

Kohli Marion

Kurierdienst

Lehmann Madeleine

Validation

Lüthi Stessy

Empfangsadministration

Maendly Virginie

Med. Mikrobiologie

In Schaan

Abdi Raima

Hausdienst

Green Christina

Sekretariat

Hanselmann Kaspar

Gruppenleitung

Ljatifi Azbija

Hausdienst

Rohr-Menzi Manuela

Marketing

5 Jahre

In Liebefeld

Iff Kurt

Kurierdienst

Kislig-Schwab Michèle

Kundenbetreuung

Liardet Stéphane

Informatik

Nobs Jasmine

Kurierdienst

Santos David

Core Lab

Schaub Sara

Core Lab

Strohbach Jasmin

Personaldienst

Urbinielli Ruth

Geschäftsleitung

von Känel Nicole

Core Lab

Vu-Hoang Thu Hong

Empfangsadministration

Wälti Iris

Sekretariat GL

Wittwer Fabienne

Core Lab

In Schaan

Boss Regina

Kurierdienst

Brot-Heidegger Christine

Core Lab

Fazli Mirela

Hausdienst

Hoop Ramona

Serologie

Hutter Sandra

Core Lab

Scattolin Ursula

GAPP-Studie

Schweitzer Eva

Core Lab

Schwendener Nadine

Sekretariat

In Schaffhausen

Dukel Marijke

Allgemeinlabor

In Zürich-Kloten

Herzig Karin

Allgemeinlabor

Personelles



Veranstungskalender 2017

Region Ostschweiz und FL			
Datum	Ort	Titel der Veranstaltung	Referent
11.01.2017	Sevelen · Gemeindesaal	Neujahrsfortbildung der Ärztevereine: «Krankhaftes Schnarchen – sind Frauen und Männer gleich?»	Dr. med. Tsogyal Latshang, KSGR Chur
04.03.2017	St. Gallen · BZGS	Praktischer Kurs für das MPA- Qualifikationsverfahren	Mirjam Rohner, LMZ Dr Risch
09.03.2017	Schaan · Saal am Lindaplatz (SAL)	XXIII. Diagnostik Symposium zum Thema «Notfälle»	tbd
11.05.2017	Vaduz · LMZ Dr Risch	Suchtpatienten in der Arztpraxis – wie gehe ich damit um?	lic. phil. Dieter Welz, Buchs
15.05.2017	Schaffhausen · Restaurant Schönbühl	Suchtpatienten in der Arztpraxis – wie gehe ich damit um?	lic. phil. Dieter Welz, Buchs
14.09.2017	Schaffhausen · Restaurant Schönbühl	Update Urinsediment – rasche und sichere Beurteilung in der Praxis	Mirjam Rohner, LMZ Dr Risch
21.09.2017	Vaduz · LMZ Dr Risch	Update Urinsediment – rasche und sichere Beurteilung in der Praxis	Mirjam Rohner, LMZ Dr Risch
02.11., 23.11., 26.11.2017	Buchs · St. Gallen · Schaffhausen	Praktischer Kurs für MPAs in Hämatologie und Blutbilder differenzieren	Mirjam Rohner, LMZ Dr Risch

Veranstaltungen und Fortbildungen für alle Labor-Standorte finden Sie zu gegebener Zeit auf unserer Website unter www.risch.ch/Veranstaltungen