

# 94 Ri VIEW

Liquordiagnostik  
RUMA Drogendiagnostik  
Lipoprotein(a)

**CASES: CLINICAL LABORATORY  
PROBLEM SOLVING**

# INHALT

- 3** Editorial  
Diagnostik am Puls der Zeit
- 4** RUMA – Urin-Abgabe unter Sichtkontrolle:  
Muss das sein?  
Dr. rer. nat. Jörg Oliver Thumfart
- 9** Interview  
Symptombasierte Labormedizin  
Wie entsteht eine neue Plattform?  
Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA  
Prof. Dr. med. Harald Renz, Direktor  
Dr. Daniel Caminada
- 12** Liquordiagnostik eine wesentliche Untersuchung  
bei neurologischen Erscheinungsbildern  
Dr. rer. nat. Thomas Lung
- 19** Wie können pharmakogenetische Marker  
das Risiko für Nebenwirkungen  
in der Statin-Therapie verhindern?  
Prof. Dr. med. Stefan Russmann  
Sarah Parejo
- 22** Q-Fieber  
Virginia Grünig  
Dr. med. Florian Desgranges
- 25** *Pneumocystis jirovecii*  
Pneumonie bei einem AIDS-Patienten  
Virginia Grünig  
Dr. med. Florian Desgranges
- 28** Lipoprotein(a): ein Parameter,  
der ein Mal im Leben erfasst werden sollte  
Manon Beauman, PhD
- 31** POCT im komplexen Kundenumfeld  
Manuel Seiler
- 33** Willkommen im Schullabor bei Dr. Risch in Vaduz  
Madeleine Helfenberger
- 36** Rückblick  
26. Diagnostik Symposium  
Communications & Marketing  
Dr. Risch-Gruppe
- 37** 27. Diagnostik Symposium  
Non-communicable diseases –  
Relevanz für die Praxis  
Communications & Marketing  
Dr. Risch-Gruppe
- 38** Upcoming Events  
Communications & Marketing  
Dr. Risch-Gruppe
- 39** Kundenumfrage 2022  
Communications & Marketing  
Dr. Risch-Gruppe

## RiVIEW 94 – November 2022

### Impressum

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:  
Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA  
Dr. med. Martin Risch, FAMH

### Layout/Gestaltung

IDconnect design solutions id-connect.com  
Dr. Risch, Communications & Marketing, Vaduz



**SN EN ISO/IEC 17025:2018**  
**ISO/IEC 17025:2017**  
Akkreditiert durch SAS\*

# DIAGNOSTIK

## AM PULS DER ZEIT

### Liebe Leserin, lieber Leser

Obwohl man versucht sein könnte, im RiVIEW 94 über tarifliche Veränderungen in der Labormedizin oder den Weitergang der COVID-19-Pandemie zu berichten, bringen wir Ihnen in dieser Ausgabe Lehrreiches aus dem ganzen Spektrum der Labormedizin näher. Sie erfahren mehr über aktuelle Möglichkeiten in der Liquordiagnostik, ob bei der Drogendiagnostik mittels RUMA eine Sichtkontrolle bei der Urinabgabe erforderlich ist und warum die Bestimmung des Lipoproteins(a) mindestens einmal im Erwachsenenleben durchgeführt werden sollte.

Weiters runden drei gleichermassen aktuelle und spannende Fälle aus unserer Reihe «Clinical Laboratory Problem Solving» zu den Themen Risikominimierung durch pharmakogenetische Marker, Diagnostik von chronischem Q-Fieber und Pneumonie bei einem AIDS-Patienten diese Ausgabe ab.

### SAGEN SIE UNS BITTE IHRE MEINUNG

Ausserdem möchten wir Ihnen die Teilnahme an unserer nächsten Kundenumfrage im November wärmstens ans Herz legen. Mit Ihrer Erfahrung und Beurteilung leisten Sie einen wertvollen Beitrag für die kundengerichtete Weiterentwicklung von Dr. Risch. Erstmals führen wir die gruppenweite Online-Befragung mit einer externen, spezialisierten Partnerin – der Empiricon AG aus Bern – durch. Bitte nutzen Sie diese Plattform für einen Gedankenaustausch mit Dr. Risch.

### SIE SIND HERZLICH EINGELADEN

Mit grosser Freude kündigen wir Ihnen das 27. Diagnostik-Symposium von Dr. Risch an, welches am 9. März 2023 im SAL in Schaan zum Thema «Non-communicable diseases – Relevanz für die Praxis» stattfindet. Eine persönliche Einladung folgt nächstens.

Nun wünschen wir Ihnen viel Freude bei der Lektüre des aktuellen RiVIEWs.

Bleiben Sie gesund!

Freundliche Grüsse



Dr. med. Martin Risch, FAMH



Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH MHA

# RUMA – URIN-ABGABE UNTER SICHTKONTROLLE: MUSS DAS SEIN?

Dr. rer. nat. Jörg Oliver Thumfart  
FAMH Klinische Chemie und Medizinische  
Mikrobiologie (NF), EuSpLM  
Dr. Risch  
joerg.thumfart@risch.ch

## VORBEMERKUNG

In diesem Artikel wird nicht die Drogenanalytik mit ihren analytischen Problemen behandelt. Thema ist die Gewinnung valider Proben für eben diese Drogenanalytik aus Urin.

## DROGEN-SCREENING AUS URIN

Urin ist das am besten geeignete Probenmaterial für ein Drogenscreening. Analytisch ist diese Matrix weniger komplex als z.B. Serum und damit auch weniger oft durch unerwartete Substanzen gestört. Auch ist die Gewinnung einfach (keine Körperverletzung) und damit auch für nicht-medizinisches Personal (z.B. in Heimen oder am Arbeitsplatz) durchführbar. Im Urin werden höhere Konzentrationen erreicht als im Blut. Daher sind die in Frage stehenden Substanzen auch länger nachweisbar (Abb. 1).

## ARZT-PATIENTEN-VERHÄLTNIS IM SUCHT-KONTEXT

Üblicherweise haben eine Patientin/ein Patient und die/der behandelnde Ärztin/Arzt dasselbe Interesse. Die Patientin/der Patient hat Beschwerden und erwartet von der ärztlichen Fachperson die adäquate Behandlung und Heilung. Dabei ist sie/er zu weitgehender Mitarbeit bereit. Für die Patientin/den Patienten ist die Ärztin/der Arzt eine Vertrauensperson und bietet Hilfe auf dem Weg zur Heilung. Im Bereich der Suchtmedizin kann sich das anders darstellen. Eventuell erfolgt weder die Behandlung noch die Arztwahl freiwillig. Es werden vorsätzlich falsche Angaben gemacht und Täuschungsversuche unternommen. Warum? Die Patientin/der Patient sieht das Problem «Sucht» nicht so wie das Umfeld. Daher wird eine Betreuungsperson oder Ärztin/ein Arzt als Gegnerin oder Gegner wahrgenommen. Oft ist eine Therapie nicht Folge der Einsicht eines medizinischen Problems, sondern einer Auflage des Arbeitgebers oder eines Amtes. Auch haben die Patientinnen und Patienten viel zu verlieren: Dies kann der Führerschein, der Arbeitsplatz, das Sorgerecht für Kinder und Ähnliches sein. Aus Perspektive einer suchtkranken Person folgt dann oft der Schluss, dass ein positives Testergebnis mit allen Mitteln vermieden werden muss.

## MANIPULATION VON URINEN

Es ergibt sich also das Problem, dass Täuschungsversuche bei der Urin-Abgabe für ein Drogenscreening verhindert werden müssen. Oft wird versucht, dies durch eine direkte optische Kontrolle zu erreichen. Dieser Ansatz ist belastend, sowohl für die Patientin/den Patienten (psychischer Stress bis zum Harnverhalt) als auch für die Kontrollperson. Organisatorisch ist dies zudem oft schwierig, da eine gleichgeschlechtliche Person erforderlich ist. Die Masse der Suchtpatienten (ca. 70 - 80 %) sind Männer und im Gegensatz dazu ist die Masse des Praxis-Personals weiblich. Auch gibt es sehr gute Beschreibungen und Hilfen, wie die Sichtkontrolle getäuscht werden kann. Dies sind z.B. kommerzielle Kits zur Täuschung (Gürtelsysteme mit Leitun-

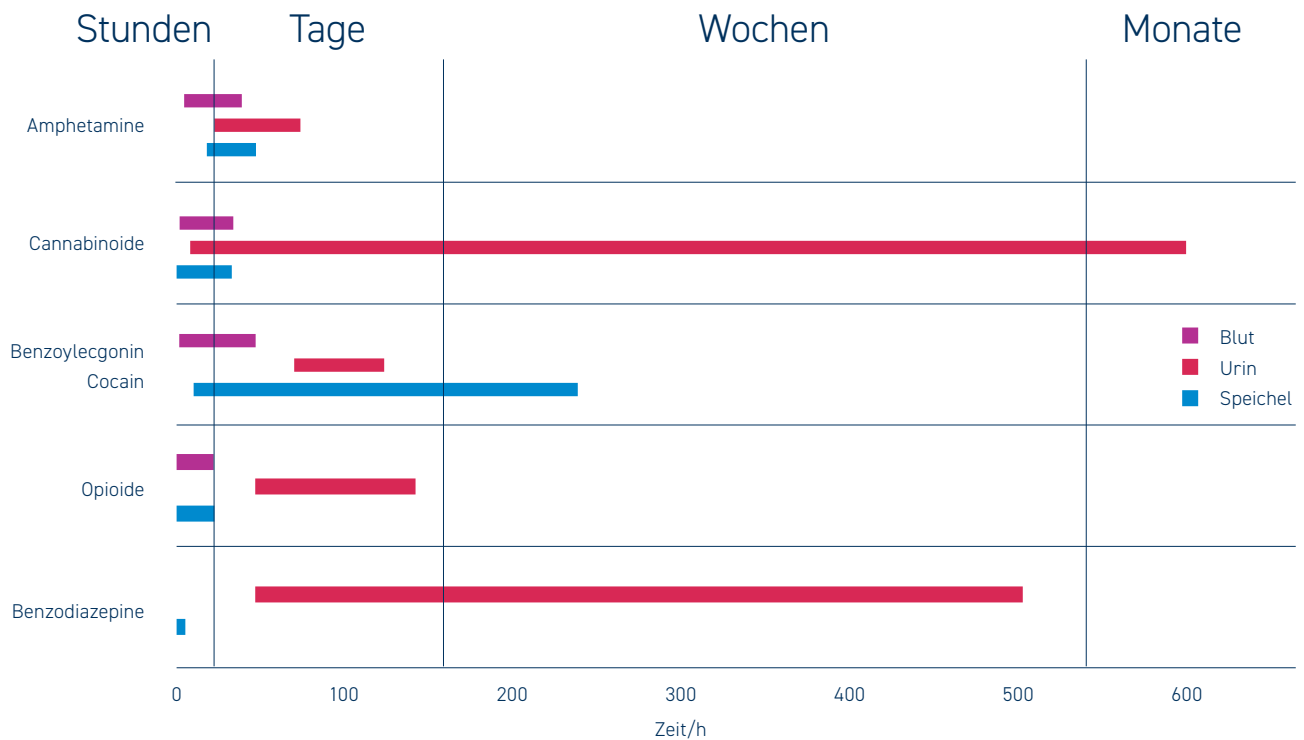


Abb. 1: Nachweisbarkeit von Drogen in verschiedenen Matrices

gen zu einem Kunstpenis) oder ein fremdungefülltes Kondom in After oder Vagina, und es wird sogar «sauberer» Fremdurin per Katheter in der Harnblase vorgelegt. Die gute Sichtkontrolle wird auch durch die räumlichen Gegebenheiten vor Ort oder durch andere Aufgaben der Kontrollperson – der Praxisbetrieb muss ja weiterlaufen – beeinträchtigt.

Es gibt also diverse Möglichkeiten der Urinvertauschung, die auch bei guter Sichtkontrolle kaum entdeckbar sind. Daher ist die Sichtkontrolle nicht mehr Stand von Wissenschaft und Technik.

Neben der Vertauschung des Urins gibt es weitere Ansätze zur Manipulation. Das sind Verdünnung, z.B. intern durch exzessives Trinken oder extern durch Zugabe von Fremdurin oder Wasser: Hier ist das Ziel eine eventuell vorhandene Droge unter den Cut-off des Nachweissystems zu verdünnen. Ein anderer Ansatz ist die chemische Manipulation, z.B. durch Seife, WC-Reiniger oder Ähnliches, in der Hoffnung, den Drogennachweis selbst zu stören.

### DIE RUMA-MARKER ZUM AUSSCHLUSS DER URINVERTAUSCHUNG

Es gibt also eine Anzahl an Ansätzen, das Drogenscreening zu kompromittieren. Eine direkte visuelle Kontrolle ist aber suboptimal. Die Lösung kann darin bestehen, den Urin sicher zu identifizieren.

Dies ist über eine genetische Untersuchung möglich, erfordert dann aber die aufgeklärte Zustimmung der Probandin/des Probanden. Im Kontext Sucht ist das schwierig. Auch ist das eine recht teure Lösung, die zudem juristische Fallstricke bietet. Zudem wird das Problem der chemischen Modifikation damit nicht angesprochen.

Schöner ist es, ein «Barcoding» des Urins mit Hilfe eines zugefügten Stoffes durchzuführen, den die Probandin/der Proband vor der Urin-Abgabe trinkt.

An solche Substanzen sind einige Anforderungen zu stellen: Ungefährlichkeit für die Probandin/den Probanden, orale Aufnahme muss möglich sein, eine rasche Resorption, die Markersubstanz(en) werden unverändert über die Niere ausgeschieden, die Ausscheidung der Marker erfolgt relativ rasch, die Marker beeinflussen die Drogenanalytik nicht und werden nicht von der Drogenanalytik beeinflusst, die Marker sind relativ einfach nachweisbar, es sollten regulatorisch einfache Substanzen sein (keine Medikamente, Diagnostika, Medizinprodukte, Gefahrstoffe).

So ein Marker-System gibt es und es ist kommerziell verfügbar. Es handelt sich dabei um Marker auf Basis von PEGs – Polyethylenglykolen. Diese Stoffe erfüllen die vorher aufgezählten Bedingungen und sind in unserer Umwelt und auch am und im Körper des Menschen im Gebrauch. Sie werden z.B. als Füll- und Hilfsstoffe in Kosmetika oder auch bei Medikamenten eingesetzt. Dabei haben sie keine Wirkungen, die ihnen selbst zugeordnet werden. Auch besteht für diese Marker eine sichere und zuverlässige Analytik.

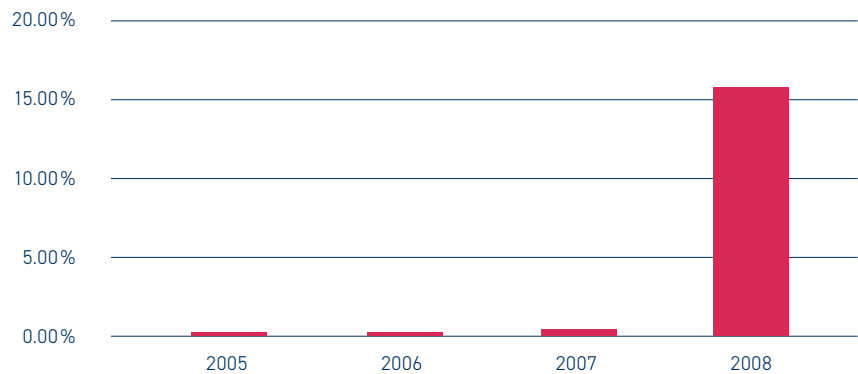


Abb. 2: Entdeckte manipulierte Urine vor und nach Einführung von Markern in einem Gefängnis.

Dr. M. Riedel, MD thesis 2008

### ABKLÄRUNG ANDERER MANIPULATIONSANSÄTZE

Wahrscheinlich am geläufigsten ist der Nachweis der Verdünnung. Hier ist Kreatinin im Urin ein etablierter Marker. Die Kreatinin-Grenzwerte können physiologischerweise, z.B. nach Sport und körperlicher Anstrengung, erhöht sein. Oder erniedrigt, wenn nach der Arbeit zur Durstlöschung erheblich, aber eben leistungsadäquat, getrunken wurde. Es besteht ein breiter Bereich, der von den Urin-Normalwerten (2. Morgenurin) abweicht, aber noch keine Täuschung darstellt. Andererseits gibt es Urin-Kreatinin-Konzentrationen, die auf eine Täuschung hinweisen können oder gar quasi beweisend sind. Wir halten uns hier an die aktuelle SCDAT-Richtlinie, um diese Grenze zu ziehen, je nach Kreatininwert mit Hilfe der Nachbestimmung des spezifischen Gewichts der Urinprobe.

Die chemische Manipulation mit dem Ziel, den Drogennachweis zu stören, stellt aus Sicht der Analytik das kleinste Problem dar. Für das Screening werden immunologische Tests verwendet, welche mittlerweile sehr robust gegenüber Störsubstanzen sind. Zudem verwenden wir – wenn Drogenscreening mit RUMA-Markern angefordert wird – einen Test, bei dem eine störanfällige Farbreaktion durchgeführt wird. Damit wird dann die Zugabe von Störsubstanzen (z.B. Glutaraldehyd, Hypochlorit, u.ä.) nachgewiesen.

### DAS RUMA-MARKER-SYSTEM

Wir sprechen hier von «System», weil dazu nicht nur der Nachweis der Manipulation durch Vertauschen von Urin gehört, sondern auch der Nachweis der Verdünnung und der Nachweis von chemischen Manipulationen.

Das Marker-System mit PEG-Markern ist patentgeschützt und wird von der RUMA GmbH vermarktet. Für die Schweiz ist die Dr. Risch-Gruppe die einzige Vertriebs- und Analysenpartnerin. Analytik und Auswertung erfordern eine Zertifizierung; die Anwendung in einer Einrichtung eine Schulung durch Dr. Risch. Wie für andere Laboranalysen auch wird diese Analytik durch interne Qualitätskontrollen und externe Ringversuche regelmässig überwacht.

Dieser von Seiten des Rechteinhabers regulierte Ansatz ermöglicht es uns, neue Systemnutzende entsprechend zu schulen. Damit wird sowohl ein optimaler Ablauf in der Praxis wie auch in der Analytik gefördert.

Wenn das System bekannt ist, darf man annehmen, dass auch die Probandinnen und Probanden das Verfahren kennen. Man muss befürchten, dass einfach ein Teil der markerhaltigen Trinklösung im Mund behalten wird (z.B. in einem kleinen Schwamm) und später einem mitgebrachten drogenfreien Urin beigemischt wird. Um dies auszuschliessen, wird die Trinklösung mit Saccharose angesetzt. Dieses Disaccharid wird im Körper in Glukose und Fruktose gespalten. Im Urin kann dann geprüft werden, ob Saccharose nachweisbar ist. Falls ja, ist von «Zuspucken» der Markerlösung auszugehen.

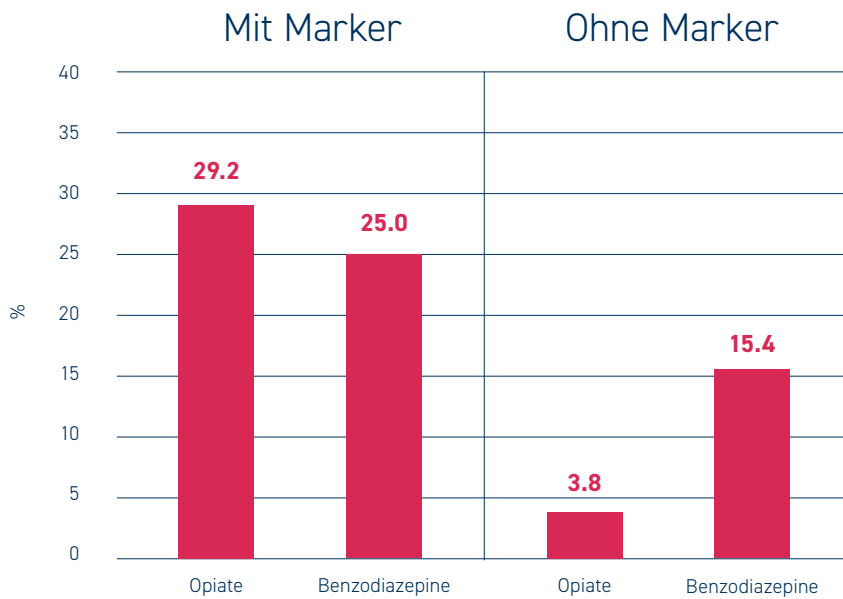


Abb. 3: Positive Drogentest-Resultate in einer ambulanten Drogenhilfe-Einrichtung mit und ohne Marker.

Auch mit Patientinnen und Patienten zeigt sich, dass durch die Einführung des Markersystems deutlich mehr positive Drogentest-Resultate als zuvor erzielt werden.

Schneider HK, Ruhl B, Meyer K, Keller R, Bachmund M (2008). Efficacy of a Polyethylene Glycol Marker System in Urine Drug Screening in an Opiate substitution program, Eur Addict Res 2008;14:186-189

### EFFEKTE DER EINFÜHRUNG DES RUMA-MARKERSYSTEMS

RUMA hat ihr System in der härtest denkbaren Umgebung validiert: in Gefängnissen. In diesem Umfeld ist Drogenkonsum verbreitet und die Probandinnen und Probanden haben alle Zeit, sich mit Täuschungs- und Manipulationsmöglichkeiten zu beschäftigen. Die Einführung des Testens mit RUMA-Markern ergab ein klares Ergebnis (Abb. 2):

Vor RUMA wurden – trotz Sichtkontrolle – kaum Manipulationen nachgewiesen. Nach der Einführung aber sehr signifikant.

Die Umgebung Gefängnis ist allerdings nicht repräsentativ für die normale Situation mit (ehemaligen) Suchtkranken. Aber es bleibt festzuhalten, dass Suchterkrankungen eine hohe Rückfallquote haben und daher ein kritischer Umgang mit Patientenangaben erforderlich ist. Dies zeigt das obige Schaubild (Abb. 3):

### ABLAUF IN DER PRAXIS ODER DROGEN-TEST-EINRICHTUNG

Zuerst kann die Trinklösung für den ganzen Tag vorbereitet werden (z.B. Tee mit Haushaltszucker). Auch können alle Laboraufträge vorbereitet werden (Einrichtungsangaben, Patientenangaben, Analytik (RUMA und relevantes Drogenscreening)).

Wenn die Probandin/der Proband kommt, wird diese/r aufgefordert, die Blase zu entleeren (ohne Aufsicht). Dann wird – dies empfehlen wir zur Stärkung des Vertrauens zwischen Einrichtung und Probandin/Proband – im Beisein der Marker in die Trinklösung gegeben. Diese ca. 200 ml trinkt die Probandin/der Proband zügig aus. Auf dem Marker-Fläschchen befindet sich ein Barcode für das Labor. Die Praxis oder Einrichtung weiss nicht, welcher Marker verabreicht wird und hat darauf auch keinen Einfluss. Der Barcode-Aufkleber kommt auf den Laborauftrag.

Dann hat die Probandin/der Proband 40 Minuten Zeit zur freien Verfügung.

Wichtig ist, dass frühestens nach 40 Minuten der erste Urin gesammelt und für die Analytik verwendet wird. Die Abgabe erfolgt NICHT unter Sicht, sondern so wie jede normale Urinabgabe. Für stationäre Einrichtungen ist es auch möglich, den Marker am Abend zu verabreichen und mit einer Probe aus dem nächsten Toilettengang, z.B. am nächsten Morgen, zu arbeiten.

Der Urin wird dann gekühlt in der Einrichtung gelagert, bis die Proben ins Labor geschickt werden.



### VORTEILE DER ANALYTIK MIT RUMA-MARKERN

- Es entfällt die Sichtkontrolle, die für Probandin/Proband und Aufsichtsperson unangenehm ist.
- Das Markersystem wird von Probandinnen/Probanden bevorzugt und verbessert damit Compliance und Therapie.
- Täuschungen können objektiv nachgewiesen werden.
- Deutlich bessere Planbarkeit der Urinbeprobung.

Aufgrund der Vorteile von Planbarkeit und Nutzung der Praxis-Ressourcen gehen wir bei geldwerter Beurteilung dieser Parameter sogar von realen Kosteneinsparungen in durchführenden Einrichtungen aus.

Ein wesentlicher Aspekt ist auch, dass das RUMA-System Täuschung massiv erschwert. Damit wird in der Therapie viel schneller das Problem – warum kam es zum Konsum/Rückfall – zum Thema. Die sonst endlosen Diskussionen zum Prozedere («Probe im Labor vertauscht...») entfallen weitgehend.

Wenn wir Ihr Interesse geweckt haben und Sie für Ihre Einrichtung das RUMA-Markersystem nutzen wollen, berät Sie Ihre Kundenberaterin/Ihr Kundenberater gerne ausführlich.

### ABLAUF IM LABOR

Im Labor ist das Handling ebenfalls so wie bei anderen Urinproben. Es werden die üblichen Bestimmungen durchgeführt: Kreatinin im Urin und das angeforderte Drogenscreening im Urin. Zudem bestimmen wir den RUMA-Marker. Es gibt mehrere Marker und auch das Aufheben vorheriger Teilproben mit Marker bietet einer täuschenden Probandin/einem täuschenden Probanden nur eine geringe Chance, per Zufall den richtigen, also denselben Marker aus einer früheren oder anderen Probe mit Marker zu «ziehen». Im Labor Dr. Risch wird über den Barcode der verabreichte Marker ausgelesen und mit dem gefundenen Marker verglichen. Auch prüfen wir die Anwesenheit von Saccharose. Zudem wird – abhängig vom Kreatininwert – das spezifische Gewicht des Urins nachbestimmt. Falls wir oder die Einsenderin/der Einsender den Verdacht einer Manipulation hegen, wird in Absprache mit der Einsenderin/dem Einsender weitere Analytik durchgeführt. Die Befundübermittlung erfolgt auf gewohntem Weg. Selbstverständlich werden Sie von uns in der Bewertung der Resultate unterstützt.

### NACHTEILE DER ANALYTIK MIT RUMA-MARKERN

RUMA ist eine zusätzliche Analytik. Mit zusätzlichen Substanzen (Marker) und aufwendiger Analytik (HPLC bzw. LC-MS). Aufgrund der zusätzlichen Analytik ergibt sich im Labor Dr. Risch für die Proben mit RUMA eine etwas längere Turn-around-Zeit. Damit sind auch weitere Kosten verbunden, zusätzlich zur Analytik des Drogenscreenings.

Das immunologische Drogenscreening alleine hat weiterhin seine Berechtigung, wenn schnelle Resultate erforderlich sind, z.B. bei Proben aus der Notaufnahme oder beim Notarzt-Einsatz.

### Literatur

Verstraete AG: Detection Times of Drugs of Abuse in Blood, Urine, and Oral Fluid. *Ther Drug Monit*, 2004, 26 (2): 200-205

Schneider HJ, Ruhl B, Meyer K, Keller R, Backmund M: Efficacy of a Polyethylene Glycol Marker System in Urine- Drug Screening in an Opiate substitution program. *Eur Addict Res* 2008; 14: 186-189

Simojoki K and Alho H: Urine Labelling Marker System for Drug Testing Improves Patient Compliance. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2010; 12 (1): 25-32

Huppertz B, Gauchel G, Feiertag H, Schweizer H, Krieger H, Richter F, Heinz H, Blanke J, Gastpar M, Keller R: Urine labeling with orally applied marker substances in drug substitution therapy. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42 (6): 621-626

SCDAT guidelines for Drugs of Abuse Testing (version EN 2021-03-25): <https://www.scdat.ch/guidelines.html>



# SYMPTOM BASIERTE LABOR MEDIZIN

## WIE ENTSTEHT EINE NEUE PLATTFORM?

Prof. Dr. med. Harald Renz  
Direktor  
Institut für Laboratoriumsmedizin in  
Giessen und Marburg des UKGM  
harald.renz@uk-gm.de

Prof. Dr. Lorenz Risch  
Facharzt für Innere Medizin  
Facharzt für medizinische und  
chemische Labordiagnostik  
Dr. Risch  
lorenz.risch@risch.ch

Dr. Daniel Caminada  
Head Innovation & Product Management  
Dr. Risch  
daniel.caminada@risch.ch

### im Interview mit

Dr. med. Brigitte Canova-Erni  
Innovation & Produktmanagement  
Dr. Risch  
brigitte.canova@risch.ch

In der letzten Ausgabe haben wir bereits dieses neue Angebot vorgestellt. In diesem Artikel wollen wir von den Herausgebern und den Projektverantwortlichen etwas mehr über die Entstehung und die Projektherausforderungen erfahren.

### Interview

#### WAS HAT EUCH DAZU BEWOGEN, DIESES FACHWERK FÜR DIE KUNDSCHAFT DER DR. RISCH-GRUPPE ZU ERARBEITEN?

##### Prof. L. Risch

Getragen wird das Werk vom Gedanken, zur Verbesserung der Indikationsqualität für labormedizinische Werkzeuge beizutragen und die Basis zu legen, dass charakteristische Fragestellungen, Symptome und Zeichen gezielt abgeklärt werden können.

##### Prof. H. Renz

Unser Krankheitsverständnis wird immer vielschichtiger und komplexer. Damit kommt der Labormedizin eine immer stärkere und wichtigere Rolle zu. Nicht nur in der Diagnose, sondern auch in der Differenzialdiagnose und in der «Feinkartierung» von Erkrankungen. Gleichzeitig hat die einzelne Ärztin/der einzelne Arzt immer weniger Zeit, sich ausführlich und intensiv mit den vielschichtigen Problemen seiner Patientinnen und Patienten zu befassen. Es ist unser Anliegen, in diesem «Spagat» eine Hilfestellung zu bieten. Damit soll den klinischen Kolleginnen und Kollegen ein Werkzeug an die Hand gegeben werden, mit dem sie rasch und zielsicher das gesamte Potenzial der Labormedizin für die Differenzialdiagnose einsetzen können.

##### Dr. D. Caminada

Es ist uns ein Anliegen, unseren Kundinnen und Kunden die bestmögliche Unterstützung in ihrem Alltag zu bieten. Die Plattform «Symptombasierte Labormedizin» soll es erlauben, direkt über die Indikation zu einem Laborauftrag zu gelangen, indem wir das Werk in unseren Bestellmedien (RiPORTAL) abgebildet haben.

### WORAUF HABT IHR BESONDEREN WERT GELEGT, WAS WAR DER HAUPTFOKUS?

#### Prof. L. Risch

Es war uns wichtig, Häufiges und Charakteristisches zu behandeln und auch dazu beitragen zu können, dass Prozesse in der Arztpraxis oder der Notfallstation effizienter gestaltet werden können. In der Erarbeitung war uns wichtig, dass wir uns auf im deutschsprachigen Raum verfügbare Empfehlungen und Richtlinien stützen können. Wichtig war es letztlich auch, die einzelnen Kapitel von den Lehrstuhlinhabern für die klinischen Fächer an den Universitätskliniken Marburg und Giessen überprüfen und überarbeiten zu lassen, um den klinischen Bezug sicherzustellen.

#### Prof. H. Renz

Der Hauptfokus liegt auf den häufigsten Symptomen und Symptomkonstellationen, mit denen sich die Patientinnen/Patienten in der Praxis der Grundversorgung vorstellen. Es ist sicherlich daran gedacht, zum späteren Zeitpunkt das Spektrum zu erweitern und zu verbreitern.

#### Dr. D. Caminada

Weiter war es uns wichtig, dass die thematischen Kapitel und die einzelnen Profile eine verständliche Struktur aufweisen und eine einfache Orientierung zulassen.

### WELCHE KUNDENSEGMENTE WOLLT IHR BESONDERS ANSPRECHEN?

#### Prof. L. Risch

Im Vordergrund stehen Themen, welche in der allgemeinmedizinischen und internistischen Grundversorgung aufgenommen. Wichtig ist aber vor allem, dass wir das Buch als Lehrmittel im Unterricht für Medizinstudierende verwenden können, um den Studierenden die Praxis der Stufendiagnostik und des differenzialdiagnostischen Denkens näher zu bringen.

#### Prof. H. Renz

Wie gesagt, die Hauptadressaten sind die primären Versorgenden im Gesundheitssystem. In ihrer Sprechstunde ist hauptsächlich die «Lotsenfunktion» angesiedelt. Hier wollen wir schwerpunktmässig unterstützen.

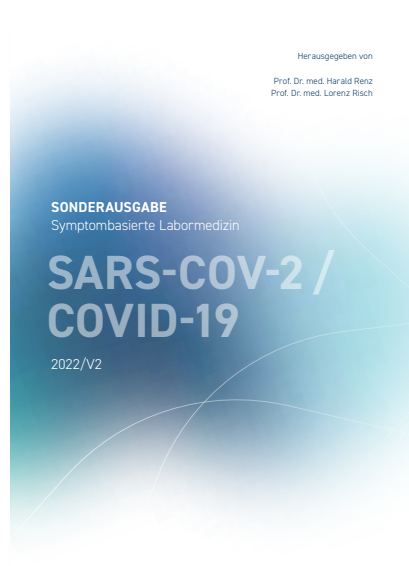
### WIE IST DIE ZUSAMMENARBEIT MIT DEN UNIVERSITÄTSKLINIKEN MARBURG UND GIESSEN ÜBERHAUPT ZUSTANDE GEKOMMEN?

#### Prof. L. Risch

Die Zusammenarbeit ist im Rahmen eines engen Kontaktes zustande gekommen, welchen wir im Bereich der aktiven Weiter- und Fortbildungsaktivität ohnehin schon miteinander hatten. Die Diskussion, was wichtig in der Labormedizin und der Patientenversorgung ist sowie die fehlende Verfügbarkeit ähnlicher Werke hat den Willen begründet, hier diesbezügliche Literatur zu schaffen, welche im Alltag nützlich sein soll.

#### Prof. H. Renz

Unsere Zusammenarbeit hat sich in den letzten Jahren fest etabliert. Dabei gibt es vielfältige Synergien zwischen der universitären Labormedizin und der praxisorientierten Labormedizin. Dies schliesst gemeinsame Forschungsaktivitäten, das Zukunftsfeld der Medizininformatik und natürlich auch die Aus- und Fortbildung mit ein. So haben wir ein gemeinsames Unterrichtsmodul entwickelt für Marburger Medizinstudierende, die sich besonders für die Labormedizin interessieren, um sie an das Fach als veritable Berufsoption heranzuführen. Für unsere wissenschaftlichen Mitarbeitenden machen wir eine grenzüberschreitende gemeinsame Weiterbildungsveranstaltung, die von der Ärztekammer zertifiziert ist. Es ist geplant, diese Zusammenarbeit in den kommenden Jahren noch weiter zu intensivieren.



**DRUCKFRISCH UND  
DIESEM MAGAZIN BEIGELEGT:**

**Sonderausgabe  
Symptombasierte Labormedizin  
SARS-COV-2/COVID-19**

2022/V2

### WAS WAREN DIE GRÖSSTEN HERAUSFORDERUNGEN?

#### Prof. L. Risch

Es war ein Werk, welches die Koordination von vielen Kolleginnen und Kollegen aus Labor und Klinik an mehreren Standorten erforderte. Die Tatsache, dass während der Erstellung des Buches das Wissen und die Anzahl der Leitlinien ständig wachsen und überarbeitet werden, hat zudem mehrere Iterationszyklen bedingt.

#### Prof. H. Renz

Die grösste Herausforderung ist immer die knappe Zeit für den intensiven Austausch. Trotzdem ist es gelungen, diese erste Auflage der Symptombasierten Labormedizin zu erstellen, und jetzt heisst es, hiermit Erfahrungen in der Praxis zu sammeln, sodass wir dann bei einer 2. Auflage diese Fachpublikation noch weiter optimieren können.

#### Dr. D. Caminada

Wir mussten klare Prozesse und eine Arbeitsplattform definieren, um die geografisch verteilten Ressourcen und die knappe Zeit effizient zu nutzen und so die Informationen effizient zusammenzuführen. Wir haben unter anderem eine eigene Datenbank für die Symptombasierte Labormedizin aufgesetzt und die Literatur über ein gemeinsames Tool gepflegt. Hierbei konnten wir uns immer auf unsere IT-Abteilungen verlassen, ohne welche die Realisierung nicht möglich gewesen wäre.

### WAS SIND EURE VISIONEN FÜR DIE WEITERENTWICKLUNG DIESES PRODUKTS?

#### Prof. L. Risch

Weitere Visionen umfassen eine laufende Aktualisierung und eine weitere Operationalisierung von elektronisch unterstützter Auftragserteilung, welche eine rationale und breit abgestützte Auswahl von Laborparametern sowie eine effiziente Einpassung der Erhebung von Resultaten in patientenzentrierte Prozesse erlaubt.

#### Prof. H. Renz

Eine Vision ist sicherlich die Digitalisierung der Syptombasierten Labormedizin, damit die Anwendung noch kundenfreundlicher und «intelligenter» und damit auch versatiler erfolgen kann. Dies ist aber noch ein weiterer Schritt und bedarf vielfältiger Vorarbeiten.

#### Dr. D. Caminada

Die Symptombasierte Labormedizin soll ein integraler Bestandteil unseres Auftragsprozesses werden. Sie soll sich in Zukunft noch besser in die Arbeitsprozesse der Ärzteschaft integrieren lassen und ihnen damit eine unverzichtbare Unterstützung in ihrer täglichen Arbeit geben.

### NACH WELCHEN KRITERIEN WURDE DIE LITERATUR AUSGEWÄHLT?

#### Prof. L. Risch

Die Literatur sollte Empfehlungen und Leitlinien vornehmlich aus dem deutschsprachigen Raum wiedergeben. Es wurde aber auch international anerkannte Literatur verwendet. Diese sollte auf dem aktuellen Stand, nicht älter als 5 Jahre, sein. Wenn zudem online eine freie Zugänglichkeit der Literatur im Sinne von open access bestand, war dies auch ein Kriterium zur Aufnahme in die Literaturliste, da dies den Kolleginnen und Kollegen ohne weitere Hürden den Rückgriff auf die Originalquellen erlaubt.

#### Prof. H. Renz

Die Symptombasierte Labormedizin ist evidenzbasiert! Das ist für uns ein ganz wichtiges Qualitätskriterium. Wir haben die Ambition, dass unsere Vorschläge für den Einsatz der Labormedizin leitliniengerecht und evidenzbasiert sind. Nach diesen Kriterien wurde die nationale und internationale Literatur ausgewählt.

# LIQUORDIAGNOSTIK

## EINE WESENTLICHE UNTERSUCHUNG BEI NEUROLOGISCHEN ERSCHEINUNGSBILDERN

Dr. rer. nat. Thomas Lung  
FAMH Klinische Immunologie und  
Medizinische Mikrobiologie (NF)  
Abteilungsleiter Immunologie  
Dr. Risch  
thomas.lung@risch.ch

### EINFÜHRUNG

Die Liquordiagnostik stellt einen besonderen Bereich in der Labordiagnostik dar. Gründe hierfür sind das «kostbare» Probenmaterial, welches mittels Liquorpunktion gewonnen wird, sowie das gezielte Zusammenspiel mehrerer Fachdisziplinen und Labortechniken. Das Ergebnis führt schlussendlich zu einem integrierten Liquorbefund für die Ärztin/den Arzt.

Die Geschichte der Liquordiagnostik startet mit Hippokrates ca. 400 vor Christus. Er beschrieb Flüssigkeitskammern im Schädel. Quincke führte 1891 die erste beschriebene Liquorpunktion durch. Heute ist ein Liquorlabor ohne die Arbeiten von Prof. Reiber und Kollegen mit den täglich im Einsatz stehenden Reiber-Diagrammen nicht mehr wegzudenken<sup>1</sup>. Aktuelle Leitlinien illustrieren die Bedeutung dieses Spezialgebiets<sup>2</sup>.

| THEMA                             | HINWEIS  | HINTERGRUND  |
|-----------------------------------|--|--|
| Menge                             | jeweils 5 - 10 ml Liquor und Serum vom gleichen Tag                        | <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Wichtig:</b> zeitgleich abgenommene Liquor-Serum-Paare aufgrund der auftretenden Gleichgewichts-Verschiebung durch Proteinzufuhr oder Proteinabbau (Albumin, Immunglobuline)</li><li>- Angaben von Zeitpunkt und Entnahmestort (z.B.: Lumbalpunktion) vermerken</li></ul> |
| Liquorproteine                    | Röhrchen: Liquor nativ/ Polypropylen (trübes Röhrchen)                     | keine Adsorption von IgG an der Röhrchenoberfläche   |
| Laktat und Glukose                | Fluoridröhrchen (Fluoridblut, Fluorid-Plasma)                              | optimale Präanalytik   |
| Zellzahl und Zell-Differenzierung | Wichtig: zeitkritisch; Abarbeitung vor Ort oder innerhalb von 2 h im Labor | Degeneration der Zellen im Liquor  |
| Aliquot-Mikrobiologie             | Röhrchen: Liquor nativ (steriles Röhrchen)                                 | optimale Präanalytik für Kultur und PCR  |

Tabelle 1: Liquordiagnostik - Präanalytik

Dieser Artikel stellt aktuelle Möglichkeiten der modernen Liquordiagnostik zur Abklärung spezieller klinischer Fragestellungen vor. Praktische Tipps für die Präanalytik und Hinweise zu den Analysen in den Tabellen ergänzen das Thema. Der Bericht erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, soll aber der Leserin/dem Leser dieses Thema in kompakter Form näherbringen. Aufgrund des grossen Themenumfangs

werden die folgenden Gebiete ausgeklammert oder nur am Rande besprochen: Klassische «Notfall»-Mikrobiologie (Multiplex-PCR), die Liquorzytologie (Neoplasien anhand morphologischer Beurteilung der im Liquor auftretenden Zellen), Markerproteine für Tumoren des zentralen Nervensystems sowie die mehr als 60 verfügbaren neuronalen Autoantikörper.

## PRÄANALYTIK

Wie in jedem Bereich der Labordiagnostik stellt die Präanalytik einen wichtigen Teil der Analytik und korrekten Diagnostik dar. In Tabelle 1 sind aktuelle Information zur Präanalytik einer Liquorprobe zusammengefasst.

Die tägliche Liquorpraxis zeigt, dass die gewonnene Liquormenge oft sehr knapp ist. Das Aufsplitten der Proben zur Abarbeitung in den Abteilungen der klinischen Mikrobiologie (z.B. Multiplex-PCR), klinischen Immunologie/Chemie (z.B. Proteine, Reiber-Diagramme) und der manchmal nötige Versand an ein spezialisiertes Partnerlabor bedingt eine Prioritäts-Abklärung, je nach vorliegender Klinik.

Auch stellen Wiederholungsanalysen bei geringer Probenmenge aufgrund von Verdünnungsanpassungen aber auch zusätzlich Nachverordnungen und nötige Bestätigungsanalysen eine Herausforderung dar. Grundsätzlich sollte auch an eine adäquate Rückstellprobe im Rahmen weiterer Befundergänzungen durch die Einsenderin/den Einsender bei neu auftretender Verdachtsdiagnose gedacht werden.

## BASIS-DIAGNOSTIK

Unter der Basisdiagnostik kann man grob die durchzuführenden Sofortuntersuchungen zusammenfassen. In Tabelle 2 sind die Sofort-/Basisuntersuchungen stratifiziert nach niedergelassenem und Kliniklabor aufgelistet.

Der standardmässig erstellte integrierte Liquorbefund setzt sich im Labor Dr. Risch aus der Basisdiagnostik, den Reiberdiagrammen sowie, je nach Indikation und/oder der klinischen Fragestellung, aus Spezialanalysen (z.B. Oligoklonale Banden) und externen Laborresultaten zusammen. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel eines integrierten Liquor-Laborbefundes.

| PARAMETER  | HINTERGRUND  | ZEIT-KRITISCH | DURCHFÜHRUNG IM EINSENDELABOR                          | DURCHFÜHRUNG IN DER KLINIK  |
|--|--|---------------|--|---|
| Liquoraussehen   | optische Beurteilung:<br><b>normal:</b><br>– farblos<br>– wasserklar<br><b>pathologisch:</b><br>– trüb («keitrige Meningitis»)<br>– xanthochrom, Subarachnoidalblutung (SAB), «3-Gläser-Probe» durchführen<br>– blutig (artifiziert oder frisch, «3-Gläser-Probe»)<br>– angeronnen: eiweissreicher «Sperrliquor» | nein          | ja   | ja  |
| Zellzählung und Differenzierung:<br>– Erythrozyten<br>– Lymphozyten<br>– Mononukleäre<br>– Monozyten<br>– Polynukleäre | Standardzählung mittels Fuchs-Rosenthal-Zählkammer, ideal direkt am Entnahmeort; Suche nach einer «Pleozytose»:<br>– Erhöhung der Zellzahl<br>– massive Erhöhung bei bakteriellen Infektionen<br>– mässige Erhöhung bei viralen Infektionen  | ja, bis 2 h   | ja, wenn Logistik eingehalten werden kann              | ja, ideal direkt vor Ort  |
| Zytologie  | abhängig von der klinischen Fragestellung wird das Ausstrichpräparat in der Zytologie beurteilt (z.B.: Suche nach Tumorzellen)   | ja            | im seltenen Fall je nach Verfügbarkeit einer Zytologie | oft, bei Verfügbarkeit einer Zytologie  |
| Totalprotein/<br>Eiweiss   | Erhöhung ist erster Hinweis auf ein pathologisches Geschehen. Hinweis auf Schädigung der Blut-Hirn-Schranke  | nein          | ja, Standardabklärung                                  | Ja, Standardabklärung; Kliniker/Klinikerin nutzt teilweise semiquantitative Pandy-Reaktion direkt vor Ort nach einer Liquorpunktion |
| Glukose  | – Normalwert im Liquor ca. 60 - 70% des Serumwertes<br>– immer parallel, Liquor und Serum entnehmen<br>– Liquor-Serum-Quotient $<0.4$ = Hinweis bakterielle Meningitis   | nein          | ja, Standardabklärung                                  | ja, je nach Labor vor Ort, Standardabklärung  |
| Laktat   | – Indikation zur Differenzierung bakterieller und abakterieller Meningitis = Erhöhung bei bakterieller Meningitis  | nein          | ja, Standardabklärung                                  | ja, Standardabklärung   |
| Suche nach Bakterien   | – Ausstrichpräparate («Morphologie»)<br>– Gram-Färbung<br>– auch an ein Aliquot für die Notfall-Mikrobiologie (PCR) denken   | ja            | ja   | ja  |

Tabelle 2: Basisdiagnostik/Sofortuntersuchungen



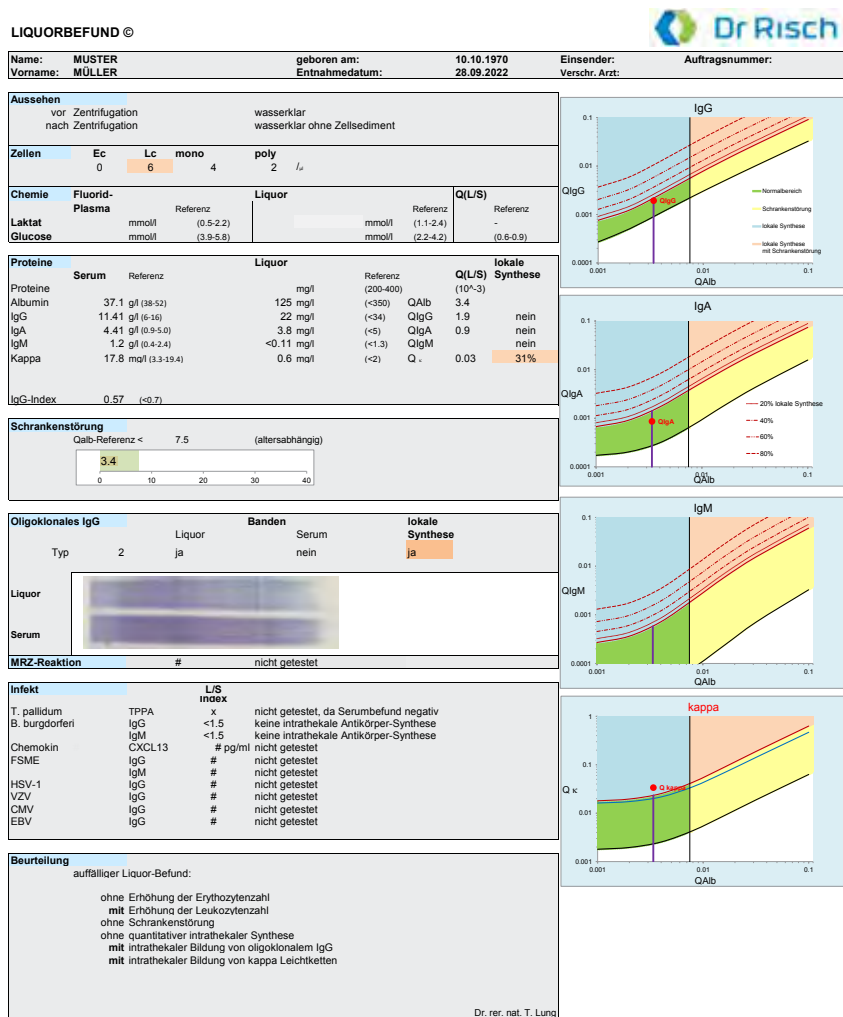


Abb.1: Beispiel integrierter Liquor-Laborbefund

### SCHRANKENSTÖRUNG/ INTRATHEKALE IMMUNGLOBULIN- PRODUKTION/SPEZIFISCHER ANTIKÖRPERINDEX

Die Basisdiagnostik ist meist als «Sofortanalytik» von der erweiterten Diagnostik getrennt. Bei der sogenannten «erweiterten Diagnostik» werden folgende Themen adressiert:

- Suche nach einem ursächlichen Infektionserreger (z.B. Multiplex-PCR, Spezifischer Antikörperindex, Kultur)
- Schrankenstörung
- Intrathekale Immunglobulinproduktion
- Krankheitstypische Immunglobulin-Klassen-Muster
- Markerproteine für Tumoren und degenerative Prozesse (z.B. Alzheimer-Diagnostik)
- Autoantikörper, autoimmunologisches Geschehen (z.B. MS-Diagnostik)

Bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen treten Besonderheiten auf, welche teilweise abweichend von der üblich bekannten Infektionsserologie sind. So sind die Immunglobulin-Klassen nicht abhängig vom Stadium der Erkrankungen (üblich IgM oder IgA als akute Immunglobuline und IgG oft als länger vorhandene oder bei Ausheilung auftretende Immunglobuline), sondern vom Infektionserreger selbst. Es treten typische Immunglobulin-Muster auf. Man spricht hierbei von einer 1-, 2- oder 3-Klassen-Reaktion. Eine IgG-Dominanz kommt z.B. bei Multipler Sklerose (selten auch IgM und IgA), bei der Neurosyphilis (selten auch IgM, nie IgA) vor. Eine chronische HIV-Enzephalitis ist eine klassische IgG-Ein-Klassen-Reaktion, während eine Borreliose eine klassische Drei-Klassen-Reaktion ist. Eine IgA-Dominanz findet man oft bei einer Neurotuberkulose (selten zusammen mit IgG) oder bei Lepra.

Um diese Klassendominanz laborteknisch nachweisen zu können, muss die Blut-Liquor-Schrankenfunktion anhand des Liquor-Serum-Quotientendiagramms geprüft werden (vgl. Tabelle 3). Da Albumin primär in der Leber, nicht aber im ZNS gebildet wird, ist dieses Protein der ideale Kandidat für den Bezug der mathematischen Berechnungen für die Quotienten. Im sogenannten Reiber-Quotientendiagramm werden die untersuchten Immunglobulin-Klassen (IgG, IgM, IgA) gegenüber dem Albumin-Quotienten aufgetragen. Der Referenzbereich für den Albumin-Quotienten ist altersabhängig. Prof. Reiber erarbeitete Formeln, die im deutschen Sprachraum die Standardberechnungen darstellen<sup>3</sup>. Die hyperbolische Referenzkurve basiert auf physikalischen Grenzen der molekularen Diffusion der untersuchten Proteine. Errechnete L/S-Quotienten werden in ein doppelt-logarithmisches Diagramm eingetragen.

Die erzielten Laborergebnisse dienen zur Beurteilung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion, der Erstellung von spezifischen Antikörper-Indizes sowie zur Diagnose einer intrathekalen Immunglobulinproduktion mit typischer Klassenbildung.

Erschwert wird eine Beurteilung eines spezifischen Antikörper-Index teilweise aufgrund einer «Liquornarbe». In der Infektionsserologie spricht man von einer «Seronarbe», wenn IgG-Antikörper ohne akute Klinik als Titer über Jahre oder auch lebenslang nachweisbar sind. So können positive spezifische Antikörperindizes im Liquor ebenfalls über Jahre nachgewiesen werden. Typischerweise treten solche Liquornarben z.B. bei der Neuroborreliose oder Neuroleues auf. Hier kann neben einer bei der Patientin/beim Patienten typisch vorhandenen Klinik teilweise die Bestimmung der Analyse CXCL13 und eine vorhandene oder nicht vorhandene Pleozytose weiterhelfen, den aktuell gemessenen erregerspezifischen L/S-Index bezüglich eines Hinweises auf ein aktuelles Geschehen richtig einzuordnen.

| ABKLÄRUNG   | NUTZEN   | HINTERGRUND  |
|---|--|--|
| Albumin-Quotient  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Referenz bezüglich Blut-Liquor Schranke</li> <li>wie dicht die Schranke ist, d. h. wie viel sie durchlässt, besagt der Albumin-Quotient <math>Q_{Alb}</math> je grösser <math>Q_{Alb}</math>, desto durchlässiger</li> </ul> <p>Gestörte Schrankenfunktion bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Entzündungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>akut oder chronisch</li> <li>Permeabilitätsstörung im <i>Plexus choroideus</i> durch entzündliche Prozesse</li> </ul> </li> <li>Zirkulationsstörungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Behinderung des Liquorflusses durch Tumoren, Bandscheibenvorfälle, Hirninfarkt</li> <li>Vergrosserung des Liquorvolumens bei Hirnatrophie</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Albumin wird nur in der Leber gebildet, die Albuminkonzentration ist im Serum meist stabil</li> <li>Albumin-Quotient = Liquor-Albumin/Serum-Albumin<br/> <math>Q_{Alb} = \frac{Alb_{CSF}}{Alb_{Serum}}</math></li> <li>Referenzwertbereich für Albumin-Quotienten altersabhängig</li> </ul>   |
| Intrathekale Synthese von Immunglobulinen und/oder Störung der Blut-Hirn-Schranke (Liquor-Serum-Quotient «Reiber-Diagramm») | Beurteilung einer intrathekalen Synthese von Immunglobulinen und/oder einer Störung der Blut-Hirn-Schranke   | <p>Prof. Reiber entwickelte die grafische Darstellung von Quotienten im «Reiber-Diagramm»</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>innerhalb vom ZNS gebildete Immunglobuline - Quantitative Messung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM</li> <li>Beurteilung im Quotientendiagramm (Reiber-Schema)</li> <li>Erhöhung bei Infekten (z. B.: Neuroborreliose, Neurolues) und bei nichtinfektiösen Entzündungen (z. B. Multipler Sklerose)</li> </ul>  |
| Spezifischer Antikörperindex  | <ul style="list-style-type: none"> <li>intrathekale Immunglobulinsynthese gegen einen Erreger ist meist beweisend für einen Infekt (z. B. intrathekale Produktion von spezifischen IgG gegen <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Treponema pallidum</i>)</li> <li>Erregerspezifischer L/S-Index nachgeordnet aufgrund des Ergebnisses aus der Multiplex-PCR unterstützt die Verdachtsdiagnose auf den verdächtigen Krankheitserreger</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung von Ig-Konzentrationen in Serum und Liquor (gleicher Tag):</li> </ul> <p><b>= Bildung eines Quotienten (Liquorwert/Serumwert) = <math>Q_{Ig}</math></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung von spezifischen Ig-Konzentrationen in Serum und Liquor</li> </ul> <p><b>= Bildung eines Quotienten (Liquorwert/Serumwert) = <math>Q_{spez}</math></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung des Antikörper-Indexes: <math>Q_{spez}/Q_{Ig}</math></li> </ul> <p>Bewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>normal: 1.0 (0.7 -1.3) d. h. alle AK diffundieren gleich wie die spezifischen AK</li> <li>pathologisch: &gt; 1.5, d. h. es werden intrathekal zusätzlich AK gebildet</li> <li>isolierter AK-Nachweis im Liquor allein, ohne Quotienten-Berechnung ist nicht aussagekräftig, da abhängig vom Serum-Titer, von der Schrankenfunktion und der Ig-Produktion im ZNS</li> </ul> <p><b>Wichtig:</b> Das Serum muss mittels Verdünnungen an die jeweilige Konzentration des Immunglobulins im Liquor angeglichen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Voraussetzungen:</b> Serum und Liquor vom gleichen Tag und gleicher Test (Hersteller)!</li> <li>AK-Menge wird in willkürlichen Einheiten z. B. optischer Dichte oder nach Vorgabe des jeweiligen Testherstellers bestimmt</li> <li>In der Formel wird Bezug auf den IgG-Quotienten genommen (vgl.<sup>3)</sup>)</li> </ul> |

Tabelle 3: Liquor-Serum-Quotienten, Reiber-Diagramme und Spezifischer Antikörperindex

Eine häufige Indikation in unserer Region ist die Abklärung auf eine Neuroborreliose und/oder Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME). Hier ist der positive spezifische Antikörper-Index bei entsprechender Klinik sehr oft beweisend für diese Erkrankungen. Seit einigen Jahren bieten wir zusätzlich zu den spezifischen Antikörper-Indizes auch die Analyse CXCL13 an. Dieses

Chemokin kann einen hohen Nutzen in der Beurteilung des integrierten Gesamtbefundes und auch der einzelnen spezifischen Antikörper-Indizes zum Auffinden von entzündlichen Prozessen im ZNS bringen. Stark erhöhte Werte von CXCL13 unterstützen die Diagnose z. B. einer Neuroborreliose<sup>4</sup>.



AUTOIMMUNOLOGISCHES  
GESCHEHEN AM BEISPIEL  
DER MS-ERKRANKUNG

Im Bereich der Autoimmundiagnostik ist die Multiple Sklerose (MS) die am häufigsten auftretende Liquor-Abklärung. Die hierfür notwendigen Analysen unterstützen die klinische Verdachtsdiagnose zusammen mit der Bildgebung. Die McDonald-Kriterien und auch die Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie von 2019 der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie beinhalten Liquor-Analysen zur Diagnose-Stellung einer MS-Erkrankung. Neben den schon etablierten Analysen, wie den Oligoklonalen Banden (Abb. 2) und der MRZ-Reaktion (Masern, Röteln, Varizella zoster), ist die Bestimmung der Freien Kappa-Leichtketten im Liquor ein zusätzliches, informatives Werkzeug<sup>5,6,7</sup>.

Nach wie vor stellt die Isoelektrische Fokussierung (IEF) den «Goldstandard» bei der MS-Liquordiagnostik dar. In Abb. 2 sind die Bewertungen nach Andersson *et al*<sup>8</sup> für die Oligoklonalen Banden dargestellt. Der «Fokus» liegt dabei auf den Typen 2 und 3, welche als pathologisch gewertet werden.

Wie in Tabelle 4 beschrieben, benötigt man vorab eine gewisse Basisdiagnostik, um die exakte Verdünnung der Serumprobe für die Oligoklonalen Banden zu erstellen. Nur mit der angepassten Serumverdünnung kann so bei gleichem Liquor-Serum-Verhältnis eine Beurteilung der Bandenstruktur erfolgen.

| ANALYSE   | HINTERGRUND   | ZUSATZINFORMATION  |
|---|---|--|
| Basisdiagnostik   | dient als Fundament für Zusatzinformation und für die weiterführende Liquordiagnostik   | parallele IgG-Messungen in Serum und Liquor sind nötig für die exakten Verdünnungsansätze zur Erstellung der Oligoklonalen Banden und für die MRZ-Reaktion |
| Oligoklonale Banden                                       | Oligoklonale Banden dienen in der Liquordiagnostik zur Beurteilung einer polyklonalen intrathekalen Synthese von IgG  | Bestandteil der McDonald-Kriterien der MS-Diagnostik   |
| MRZ-Reaktion  | eine polyspezifische Immunantwort von mindestens 2 von 3 Erregern in der MRZ Reaktion ist ein weiteres Indiz für ein MS-Erkrankung                              | bei der MRZ Reaktion werden die IgG-L/S-Indizes von Masern (M), Röteln (R) und Varizella zoster (Z) erfasst  |
| Freie Kappa-Leichtkette                                   | erhöhte Werte in mg/l oder ein erhöhter Kappa L/S-Index unterstützen bei entsprechender Klinik die MS-Diagnose  | Freie Lambda-Leichtketten zeigen bisher wenig Zusatzinformation  |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> und <i>Treponema pallidum</i> | vorerst nur als Serumanalysen, dienen in einem ersten Schritt der Ausschluss-Diagnostik. Bei Positivität wird der Antikörper-spezifische L/S-Index durchgeführt |  |

Tabelle 4: MS-Diagnostik – Laborparameter der Liquordiagnostik

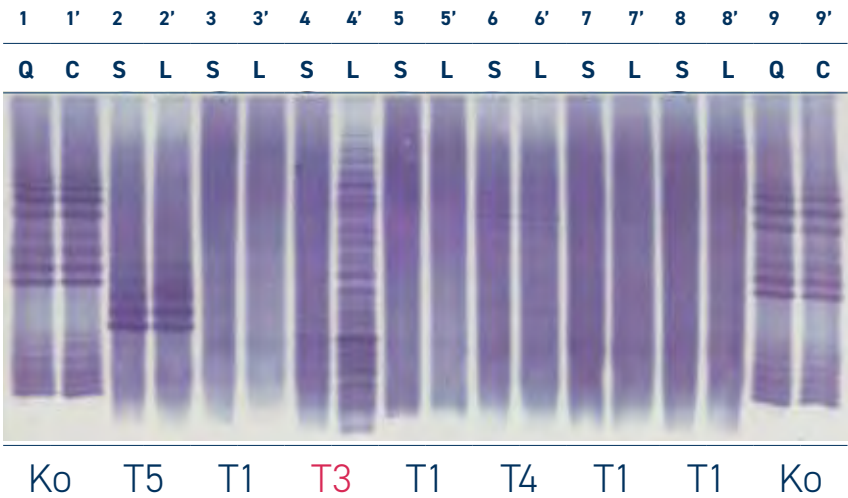


Abb. 2: Oligoklonale Banden zur Unterstützung der Multiple-Sklerose-Diagnostik.  
Legende: Ko, Kontrollbanden; T1-5, Typen nach Andersson *et al*<sup>8</sup>. Die in rot markierten Oligoklonalen Banden vom Typ 3 (T3) zeigen Banden in Liquor und Serum, aber vermehrt Banden im Liquor, was auf eine unspezifische Entzündung im ZNS hinweist.

| ANALYSEN                  | HINTERGRUND  | ZUSATZINFORMATION  |
|---------------------------|--|--|
| Beta-Amyloidpeptid (1-42) | Markersubstanz der senilen Plaques.<br>Erniedrigte Werte bei der Alzheimer-Demenz            | Analyse nützlich bei der cerebralen Amyloidangiopathie, Lewy-Körperchen-Demenz   |
| Beta-Amyloidpeptid (1-40) | wichtige Zusatzanalyse für die Bildung des Amyloid-Quotienten (Beta-Amyloid 1-42/1-40)       | verglichen mit der Einzelmessung Beta-Amyloid 1-42 gibt der Amyloid-Quotient einen enormen Zusatzwert und ist weniger anfällig für präanalytische Veränderungen?<br>Analyse ohne Tarifposition - Selbstzähleranalyse |
| Tau-Protein               | Markersubstanz der Neurofibrillenbündel<br>erhöhte Werte bei der Alzheimer-Demenz            | erhöht z. B.: auch bei anderen Demenzformen, Trauma, Insult oder Enzephalitis<br>massiv erhöhte Werte bei der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung  |
| Phospho-Tau (pTau,181P)   | Indikator für verstärkten neuronalen Tubulus-Untergang mit Anhäufung von Alzheimer-Fibrillen | Patienten mit milden kognitiven Störungen und erhöhten pTau-Werten zeigen ein höheres Risiko für eine Alzheimer-Demenz   |

Tabelle 5: Standard-Analysen Alzheimer-Demenz

### DEMENZ-ABKLÄRUNG AM BEISPIEL DER ALZHEIMER-ERKRAUNKUNG

Die bekannte Alterspyramide zeigt ein kontinuierliches Anheben der Lebenserwartung, besonders in den medizinisch gut versorgten westlichen Ländern wie z. B. der Schweiz. Dies führt parallel dazu zu einer Erhöhung von altersbezogenen Erkrankungen, wie z. B. der Alzheimer-Demenz.

Der behandelnden Ärztin/dem behandelnden Arzt steht seit einigen Jahren die Möglichkeit zur Verfügung, anhand von vier Proteinen im Liquor die Wahrscheinlichkeit einer Demenzerkrankung mittels Laborbefund zu untermauern (vgl. Tabelle 5).

Erniedrigte Beta-Amyloid-, Quotienten- und erhöhte pTau-Proteinwerte sprechen bei typischem klinischem Erscheinungsbild für die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Alzheimer-Erkrankung. Diesen Zusammenhang stellt das Labor Dr. Risch im Demenz-Befund graphisch dar (Beispiel siehe Abb. 3). Die angegebenen Wahrscheinlichkeiten für eine Alzheimer-Erkrankung beziehen sich auf eine Vortestwahrscheinlichkeit (Verdacht) und können aus der Beurteilungsgrafik abgelesen werden.

Der klinisch validierte Erlangen-Score von Lewczuk *et al.*<sup>9</sup>, welcher zusätzlich im Standard-Laborbefund erscheint, bewertet anhand einer Punktschätzung die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Alzheimer-Demenz. Die zusammengefasste Wertung im Score erfolgt anhand von Beta-Amyloid und/oder dem Amyloid-Quotienten sowie Tau und/oder Phospho-Tau.

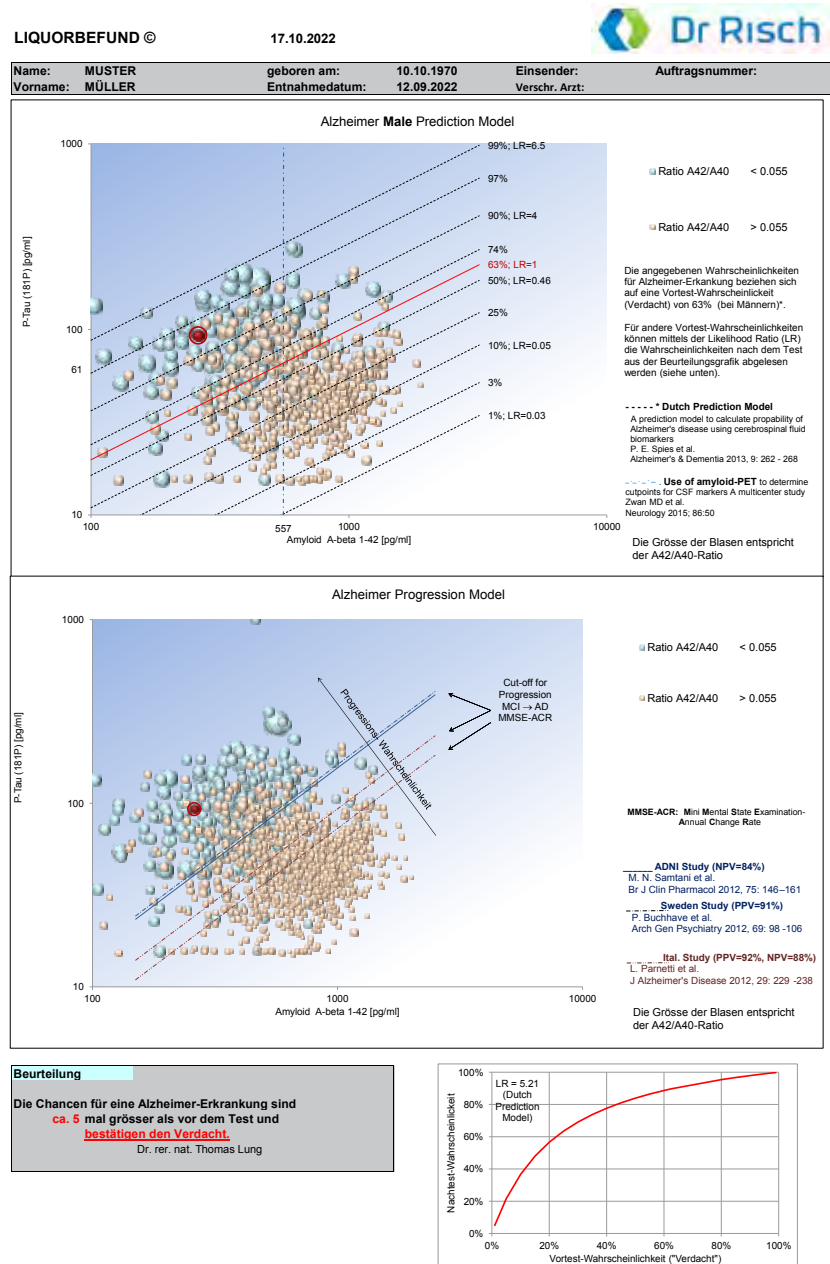


Abb. 3: Demenz-Befund

Hierbei werden mit «0» Normalwerte, mit «1» grenzwertig normale und mit «2» neurochemisch mögliche bis «4» Punkten neurochemisch wahrscheinliche Alzheimer-Demenzen bewertet. Dieser Score ist ein hersteller- und methodenunabhängiges Hilfsmittel, welches die Neurologin/der Neurologe nutzen kann.

Die untersuchten Tau-Proteine im Liquor geben aber auch, je nach zusätzlicher Fragestellung und Höhe der Werte, einen diagnostischen Hinweis auf eine mögliche Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (CJD). Das Liquor-Protein 14-3-3 kann hierbei die Diagnose im CJD-Screening ergänzen.

### AUSBLICK

Auf der Suche nach neuen, aussagekräftigen Liquor-Analysen auf dem Gebiet der Demenz-Analytik werden seit einiger Zeit die oben aufgeführten etablierten Demenz-Proteine, aber auch neue Proteine wie z. B. pTau217 in Plasmaproben untersucht<sup>10</sup>.

Dadurch kann die invasive Liquorpunktion der Patientin/dem Patienten bei einem Standard-Screening auf Demenz möglicherweise in Zukunft für einen ersten Screeningprozess erspart werden.

### KONKLUSION

Das Liquorlabor mit dem integrierten Liquorgesamtbefund ist ein wichtiges unterstützendes Hilfsmittel bei neurologischen Zustandsbildern. Die Liquordiagnostik kann bei entsprechender Klinik beweisend für eine Ursache, z. B. Infektion, mittels spezifischem Antikörperindex sein oder auch als Ausschlussdiagnostik dienen.

Das Ansteigen von Autoimmunerkrankungen und demographisch vermehrt auftretende Demenzen zeigen den dringenden Bedarf einer gut verfügbaren Liquordiagnostik. Die zukünftige Hoffnung liegt teils auf aussagekräftigen Plasma-/Serumanalysen, um die für die Patientin/den Patienten invasive Liquorpunktion nur in zwingend nötigen Fällen durchführen zu müssen. Die Ergebnisse sind jedoch noch im Fluss (z. B. Neurofibrillen, pTau217) sodass die etablierte Liquordiagnostik, wie wir sie heute kennen, sicher weiterhin als «Goldstandard» im Labor nötig ist.

### HAUPTBOTSCHAFTEN

- Dr. Risch liefert einen integrierten Liquor-Laborbefund für die Ärztin/den Arzt aus dem gezielten Zusammenspiel mehrerer Fachdisziplinen und Labortechniken.
- Neue Marker in Plasma- oder Serumproben sind in der Erforschung und Evaluierung bezüglich Reduktion der Anzahl von nötigen invasiven Liquorpunktionen.
- Aktuell bleibt die etablierte Liquordiagnostik der «Goldstandard».

### Literatur

- 1 Huber A. *et al.* Übersicht und Empfehlungen der SULM zur Labordiagnostik. Pipette. 2008. Nr. 5,14-31.
- 2 Tumani H. *et al.*, Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 26.06.2022)
- 3 Reiber H. Grundlagen der Liquoranalytik mit Fallbeispielen neurologischer Erkrankungen. 2000. CD-ROM, Beckman Coulter. Best-Nr. 844101602
- 4 Schmidt C. *et al.* A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology*. 2011. 76 (12),1051-1058.
- 5 Fischer. Kappa free light chains in cerebrospinal fluid as markers of intrathecal immunoglobulin synthesis. *Clin Chem*. 2004. 10:50 1809-1813
- 6 Presslauer S. *et al.* Elevated levels of kappa free light chains in CSF support the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008. 255, 1508-1514
- 7 Sanz Diaz. Evaluation of Kappa Index as a Tool in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: Implementation in Routine Screening Procedure. *Front. Neurol*. 2021. 12:676527. doi: 10.3389
- 8 Andersson M. *et al.* Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:897-902.
- 9 Lewczuk *et al.* Validation of the Erlangen Score Algorithm for the Prediction of the Development of Dementia due to Alzheimer's Disease in Pre-Dementia Subjects. *J Alzheimer Dis*. 2015. 48(2):433-441.
- 10 Telser J. *et al.* P-tau217 in Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta*. 2022. 531:100-111.

# CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

Prof. Dr. med. Stefan Russmann  
FMH Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
drugsafety.ch  
russmann@drugsafety.ch

Sarah Parejo  
FAMH-Kandidatin Medizinische Genetik  
Dr. Risch  
sarah.parejo@risch.ch

## FALLVIGNETTE

Bei einer 82-jährigen Patientin kam es unter Simvastatin 40 mg/Tag zu Muskelschwäche und Unwohlsein. Bei der Hospitalisierung wurde eine deutlich erhöhte Creatinkinase (5716 U/L) und eine akute Niereninsuffizienz mit einer eGFR von 38 ml/Min. festgestellt, sodass rasch die Verdachtsdiagnose einer beginnenden Statin-assoziierten Rhabdomyolyse gestellt wurde. Die klinisch-pharmakologische Beurteilung identifizierte zudem eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Simvastatin und Verapamil mit einer erwartungsgemäss 3-fach erhöhten Plasmakonzentration von Simvastatin. Die pharmakogenetische Untersuchung zeigte, dass die Patientin auch Trägerin eines *SLC01B1*\*5-Allels ist, für CYP2C9 lag hingegen keine Variante vor.

## WIRKUNG VON STATINEN

Statine werden zur Behandlung von Hypercholesterinämie und Hyperlipidämie mit dem primären Ziel der Prävention ischämischer vaskulärer Ereignisse eingesetzt. Im Körper werden Statine hauptsächlich über das Protein OATP1B1 (codiert durch *SLC01B1*) transportiert, und die meisten Statine werden durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert<sup>1</sup>. Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, eines Schlüsselenzyms der

# WIE KÖNNEN PHARMAKOGENETISCHE MARKER DAS RISIKO FÜR NEBENWIRKUNGEN IN DER STATIN-THERAPIE VERHINDERN?

Cholesterinsynthese. Zugleich wird die Aufnahme von LDL-Cholesterin in die Zellen gefördert, was ebenfalls zu einer Senkung des Cholesterinspiegels beiträgt. Zahlreiche kontrollierte Studien konnten zeigen, dass Statine das Risiko kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer ischämischer Ereignisse vor allem bei Patientinnen und Patienten mit ausgeprägtem Risikoprofil deutlich reduzieren können<sup>2</sup>, sodass sie heute zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten überhaupt zählen.

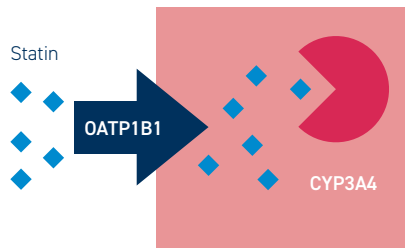
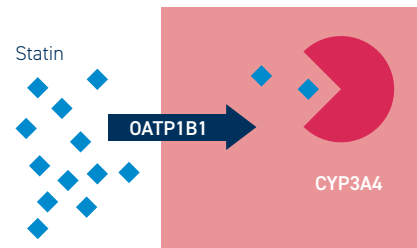
## STATIN-ASSOZIIERTE MYOPATHIEN

Schwere Nebenwirkungen durch Statine treten nur selten auf, Myopathien mit den klinischen Symptomen von Müdigkeit und Schwäche sind unter Statintherapie aber gut bekannt. Ca. 10 - 15% der Patientinnen und Patienten berichten während der Einnahme von Statinen über Muskelbeschwerden, in kontrollierten Studien war dies aber auch unter Placebo häufig der Fall<sup>3</sup>. Eine durch Statine verursachte schwere Rhabdomyolyse mit Zerfall von Muskelgewebe und stark erhöhten Creatinkinase-Werten ist mit geschätz-

ten 1.6 Fällen auf 100'000 Personen pro Jahr hingegen eine sehr seltene aber potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung<sup>4</sup>. In besonders schweren Fällen kann es durch den Muskelzerfall auch zur Komplikation eines sekundären akuten Nierenversagens kommen. Man geht davon aus, dass sowohl die Wirksamkeit als auch das Risiko für Nebenwirkungen dosisabhängige Effekte der Statine sind. Der genaue Mechanismus, wie Statin-assoziierte Myopathien verursacht werden, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Daher lässt sich nicht im Vorherein zuverlässig bestimmen, bei welchen Patientinnen und Patienten eine schwere Myopathie auftreten wird. Zumindest einige Risikofaktoren sind aber heute bekannt. Dazu gehören sowohl Interaktionen von Statinen mit anderen Medikamenten als auch pharmakogenetische Marker<sup>5</sup>.

## WAS IST PHARMAKOGENETIK?

Das Gebiet der Pharmakogenetik untersucht verschiedene genetische Varianten, welche die Wirkung von Medikamenten beeinflussen können. Diese Varianten finden sich häufig in Genen,

*SLC01B1* Wildtyp*SLC01B1* \*5

welche für die Familie der Cytochrom-P450-Leberenzyme (CYP) codieren und damit für die Metabolisierung von Medikamenten und anderen Substanzen verantwortlich sind. Auch andere genetische Varianten sind bekannt, wie etwa Varianten in Genen, die für Transporter- oder Rezeptor-Proteine codieren. Das Ziel der Pharmakogenetik ist es, eine optimierte Therapieempfehlung auf Basis der individuellen genetischen Veranlagung einer Patientin/ eines Patienten abgeben zu können<sup>6</sup>.

#### ***SLC01B1*-VARIANTEN SIND RISIKOFAKTOREN FÜR STATIN-INDUZIERTER MYOPATHIEN**

Für die Verteilung und Elimination von Statinen spielt das Transport-Protein OATP1B1 eine wichtige Rolle, welches durch das *SLC01B1*-Gen (solute carrier organic anion transporter family member 1B1) codiert wird. Für dieses Gen gibt es verschiedene Varianten (Allele), die durch das Vorhandensein von einem oder mehreren sogenannten SNPs (single nucleotide polymorphisms) charakterisiert sind. Das *SLC01B1*-\*5-Allel wird beispielsweise durch den Austausch einer Thymin- zu einer Cystein-Base innerhalb der Gensequenz charakterisiert. Das daraus entstehende Protein besitzt eine verminderte Funktion, was zur Folge hat, dass Statine schlechter von der Leber aufgenommen werden können und sowohl im Blutplasma als auch in Muskelzellen eine höhere Konzentration erreichen<sup>7</sup>.

In einer bemerkenswerten genome wide association study (GWAS) für Simvastatin konnte überzeugend gezeigt werden, dass Trägerinnen und Träger der \*5-Variante des *SLC01B1*-Gens ein

OATP1B1 (codiert durch das Gen *SLC01B1*) ermöglicht den Transport von Statinen und anderen Substanzen in die Leber. Dort werden sie durch Leberenzyme wie CYP3A4 metabolisiert. Sind im *SLC01B1*-Gen jedoch bestimmte Varianten vorhanden, reduziert dies die Aktivität des Transporters (rechte Abbildung). Bei Trägerinnen dieses *SLC01B1*-\*5-Allels können die Statine nicht mehr ausreichend in die Leber gelangen. Es kommt zu einer Erhöhung der Konzentration im Blut, was das Risiko für Nebenwirkungen erhöht.

erhöhtes Risiko haben, unter hochdosierter Simvastatin-Therapie eine Myopathie zu entwickeln. Bei heterozygoten Trägerinnen und Trägern (ein \*5-Allel) war das Risiko 4.5-fach erhöht, bei homozygoten (zwei \*5-Allele) sogar 16.9-fach. Dabei waren 24.9% der Population heterozygot und 2.1% homozygot TrägerInnen. Gleichzeitig war der Vorhersagewert eines positiven Ergebnisses der Genotypisierung aus klinischer Sicht begrenzt, denn weniger als 5% der heterozygoten Patientinnen und Patienten entwickelten auch tatsächlich eine Myopathie, und selbst unter den homozygoten waren es weniger als 20%<sup>8</sup>. Eine generelle Empfehlung, alle Patientinnen und Patienten vor Beginn einer Statintherapie zu genotypisieren, kann daher nicht unbedingt abgeleitet werden. Es gilt, dass für jede Patientin/ jeden Patienten individuell entschieden werden sollte, inwiefern die Pharmakogenetik das Management der Pharmakotherapie unterstützen kann.

#### **STATIN IST NICHT GLEICH STATIN**

Die verschiedenen Statine haben alle den gleichen Wirkmechanismus und können alle potenziell eine Myopathie verursachen. Es gibt aber auch klinisch relevante Unterschiede<sup>9,10</sup>. So ist Simvastatin ein besonders selektives Substrat von OATP1B1, für Rosuvastatin, Pitavastatin und Fluvastatin scheint dies weniger zu gelten. Dafür ist für die Elimination von Rosuvastatin und Pra-

vastatin auch die Nierenfunktion relevant, wohingegen diese bei Atorvastatin praktisch keine Rolle spielt. Fluvastatin wird primär über CYP2C9 metabolisiert. Die Kenntnis solcher Unterschiede in Kombination mit pharmakogenetischen Befunden kann daher wichtig sein, um die Statintherapie für einzelne Patientinnen und Patienten optimal anzupassen und zu monitorisieren.

#### **KLINISCHES MANAGEMENT IM VORLIEGENDEN FALL**

Nach dem Absetzen von Simvastatin erholte sich die Patientin wieder vollständig. Nach kritischer Prüfung bestand aber weiterhin eine eindeutige Indikation für eine cholesterinsenkende Therapie. Da eine erneute Interaktion via CYP3A4 mit der fortgesetzten Verapamil-Therapie unbedingt vermieden werden musste, kam hier speziell das primär über CYP2C9 metabolisierte Fluvastatin in Frage. Einerseits war eine pharmakogenetische CYP2C9-Variante ausgeschlossen worden, und andererseits besteht gemäss aktuellen Guidelines<sup>10</sup> unter Fluvastatin 40 mg selbst bei Vorliegen einer heterozygoten *SLC01B1*-\*5-Variante nur ein geringes Risiko einer Statin-assoziierten Myopathie. Somit wurde die Statintherapie mit Fluvastatin 40 mg wieder aufgenommen, worunter bei initial engmaschiger Monitorisierung keine Zeichen einer Myopathie mehr auftraten.



## FAZIT

Die hier beschriebene Patientin entwickelte eine schwere Statin-assoziierte Myopathie, wobei wir davon ausgehen, dass insbesondere der kombinierte Effekt von zwei Risikofaktoren eine kausale Rolle spielten: Die Interaktion mit Verapamil über CYP3A4 (Hemmung des Simvastatin-Metabolismus) und die heterozygote *SLC01B1*\*5-Variante (erschwerter Transport). Das Vorliegen einer solchen drug-drug-gene-Interaktion verdient besondere Aufmerksamkeit<sup>11</sup>, insbesondere, da eine \*5-Variante selbst bei Patientinnen und Patienten mit guter Statintoleranz nicht selten ist, und daher keine alleinige Erklärung für das Auftreten einer Statin-induzierten Myopathie sein muss.

Dieser Fall zeigt, wie pharmakogenetische Marker hilfreich sein können, um die Therapie für ausgewählte Patientinnen und Patienten individuell anzupassen, und damit Wirkungen zu optimieren und Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Einsatzgebiete der Pharmakogenetik sind vielfältig und erstrecken sich über die Innere Medizin, Kardiologie, Gynäkologie, Onkologie, Neurologie und bis hin zur Psychiatrie. Spezialisierte Labore bieten sowohl die Analyse einzelner relevanter Gene als auch ganze pharmakogenetische Panels an, die zahlreiche Varianten in unterschiedlichen Genen untersuchen. Die über Kollaborationen angebotene umfassende klinisch-pharmakologische Beurteilung und Indikationsstellung kann hierbei eine wichtige Rolle spielen und ermöglicht die Kostenübernahme durch die Krankenversicherung. Genetische Untersuchungen müssen nur einmal im Leben durchgeführt werden, was zu deren Kosteneffizienz beiträgt, und die Resultate sind nicht nur für die aktuelle, sondern auch für zukünftige Therapien valide. Damit verhilft uns das Gebiet der Pharmakogenetik, einen wichtigen Schritt in Richtung der personalisierten Präzisionsmedizin zu gehen.

## HAUPTBOTSCHAFTEN

1. Myopathien sind eine häufig auftretende Nebenwirkung während der Einnahme von Statinen
2. Risikofaktoren für Statin-assoziierte Myopathien sind unter anderem pharmakogenetische Marker und Medikamenten-Wechselwirkungen
3. Varianten im *SLC01B1*-Gen (\*5-Allel) können den Transport von Statinen wie Simvastatin in die Leber erschweren und die Konzentration im Blut erhöhen
4. Die pharmakokinetische Interaktion von Verapamil und Simvastatin über CYP3A4 führt ebenfalls zu erhöhten Plasmakonzentrationen
5. Anders als Simvastatin wird Fluvastatin hauptsächlich über CYP2C9 metabolisiert, somit besteht keine Interaktion bei gleichzeitiger Verapamil-Therapie
6. Pharmakogenetische Marker ermöglichen im Rahmen einer klinisch-pharmakologischen Beurteilung eine optimierte Therapie zu finden und Nebenwirkungen zu vermindern

## Literatur

- 1 Sadee W: Gene-gene-environment interactions between drugs, transporters, receptors, and metabolizing enzymes: Statins, *SLC01B1*, and CYP3A4 as an example. *J Pharm Sci* 2013, 102:2924-2929.
- 2 Klose G, Beil FU, Dieplinger H, von Eckardstein A, Foger B, Gouni-Berthold I, Koenig W, Kostner GM, Landmesser U, Laufs U, et al: New AHA and ACC guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk : Statement of the D\*A\*CH Society for Prevention of Cardiovascular Diseases, the Austrian Atherosclerosis Society and the Working Group on Lipids and Atherosclerosis (AGLA) of the Swiss Society for Cardiology. *Internist (Berl)* 2014, 55:601-606.
- 3 Harper CR, Jacobson TA: The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007, 18:401-408.
- 4 Law M, Rudnicka AR: Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006, 97:52C-60C.
- 5 Mangravite LM, Thorn CF, Krauss RM: Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment. *Pharmacogenomics J* 2006, 6:360-374.
- 6 Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Altman RB, Klein TE: Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012, 92:414-417.
- 7 Romaine SP, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ: The influence of *SLC01B1* (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics J* 2010, 10:1-11.
- 8 SEARCH Collaborative Group: *SLC01B1* variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008, 359:789-799.
- 9 Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT: Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006, 80:565-581.
- 10 Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, et al: The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *SLC01B1*, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther* 2022, 111:1007-1021.
- 11 Hoffmann M, Russmann S, Niedrig DF: Severe CNS depression with duloxetine, ciprofloxacin and CYP2D6 deficiency-role and recognition of drug-drug-gene interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2022, 78:703-705.

## CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

# Q-FIEBER

Virginia Grünig

FAMH-Kandidatin, Medizinische Mikrobiologie

Dr. Risch

[virginia.gruenig@risch.ch](mailto:virginia.gruenig@risch.ch)

Dr. med. Florian Desgranges

Chef de clinique, CHUV Service des maladies

infectieuses

[florian.desgranges@chuv.ch](mailto:florian.desgranges@chuv.ch)

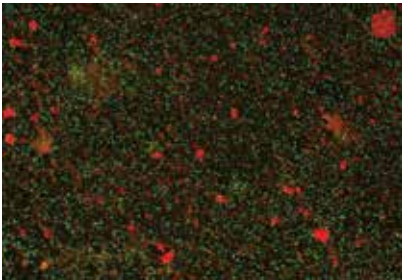
### FALLVIGNETTE & KLINIK

Ein 70-jähriger Patient mit bekannter Hypercholesterinämie kommt Ende Herbst in die Notaufnahme wegen Kopfschmerzen, Fiebergefühl und nächtlichen Schweissausbrüchen seit einer Woche. Die Symptome sind im Rahmen einer Reise nach Chicago ohne besondere Exposition und erst 3 Tage nach seiner Ankunft aufgetreten. Der Patient erinnert sich an einen Zeckenstich im vergangenen Sommer. Die körperliche Untersuchung trägt nicht zur Klärung bei. Das Labor weist eine schwere Thrombozytopenie, einen hohen CRP-Spiegel und veränderte Leberwerte mit Zytolyse und Cholestase nach. Die infektiologischen Analysen

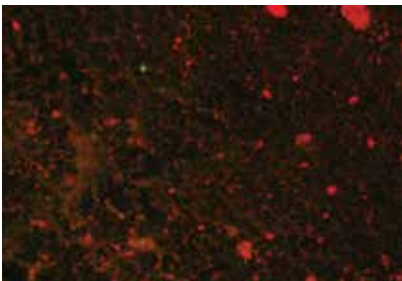
ergeben eine positive Serologie für *Coxiella burnetii* (Erreger des Q-Fiebers) mit IgM der Phase II bei 1:128 und negativem IgG-Ergebnis (<1:16). Die akute Infektion wird mittels PCR durch ein Ergebnis von 124'300 Kopien pro ml Blut bestätigt. Es wurde kein persistierender Herd gefunden. Der Patient wurde mit Doxycyclin behandelt und der klinische Verlauf ist günstig. Die Nachkontrolle 6 Monate später ergibt jedoch für die IgG der Phase I einen Titer von mehr als 8000. Die Suche nach einem persistierenden Herd ist negativ (PCR-Testung des Blutes, transthorakale und transösophageale Echokardiographie, Herz- und Ganzkörper-PET-CT) und der Patient weist keinerlei Symptome auf. Es wird daher eine Beobachtung ohne Therapie beschlossen. Einen Monat später kommt der Patient in die Notaufnahme wegen einer transitorischen ischämischen Attacke mit nachweisbarem hämorrhagischem Spätschaden. Der Test auf Antiphospholipid-Antikörper ist negativ. Es wird erneut eine TEE (transösophageal echocardiography) gemacht, wobei diesmal ein kleines Filament auf der Aortenklappe gefunden wird. Obwohl dieses recht unspezifisch ist, schliesst es nicht eine Endokarditis aus. Die Diagnose lautet auf vermutliche Endokarditis im Zusammenhang mit *Coxiella burnetii* und eine Therapie mit Doxycyclin und Hydroxychloroquin wird begonnen.



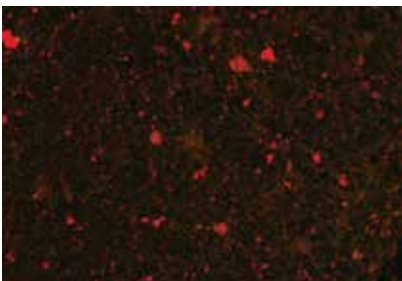
## MIKROSKOPIE (IF) IGG PHASE I



1:512 (positiv)



1:8192 (positiv)



1:19384 (negativ)

Abbildung 1: Mikroskopie (IF) *Coxiella burnetii* IgG Phase I, Mai 2022.

## SEROLOGIE (IF): ZEITLICHER VERLAUF

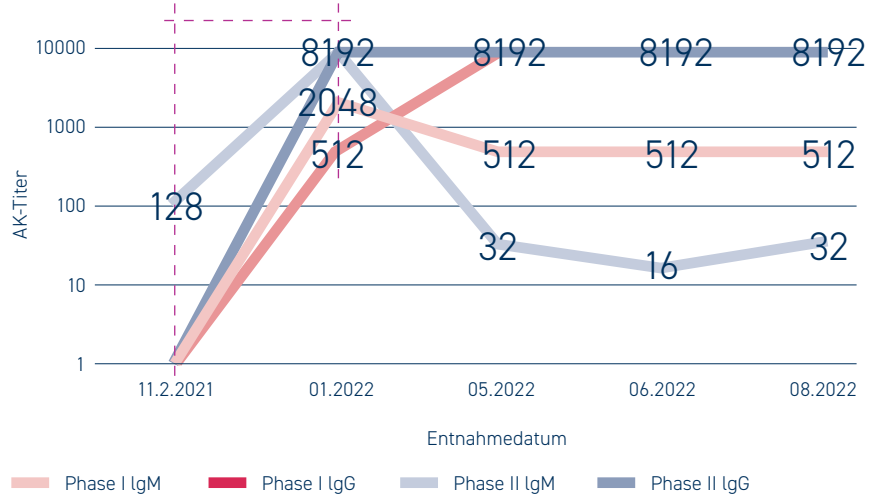


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf des AK-Titers (IF) des Patienten. X-Achse: Antikörpertiter logarithmisch; Y-Achse: Datum der Probenentnahme.

## HINTERGRUND

Das Bakterium *Coxiella burnetii* ist weltweit verbreitet und der Auslöser der Zoonose Q-Fieber. Die Transmission findet in den meisten Fällen über die Inhalation infizierten Staubes oder durch den direkten Kontakt mit infizierten Paarhufern (z.B. Rinder, Schafe, Ziegen) statt. Um eine Infektion zu induzieren, genügt die Inhalation von 1 - 10 lebensfähigen Organismen. Die Infektiosität zusammen mit seiner Fähigkeit, in der Umwelt zu persistieren, führten zu dessen Einstufung als Biosafety Level 3 (BSL-3) Pathogen.

Klinisch unterscheidet man zwischen akutem und chronischem Q-Fieber. Von allen mit *C. burnetii* infizierten Patientinnen und Patienten entwickeln etwa 50% Symptome einer akuten Infektion, wovon weniger als 5% in einer chronischen Infektion resultieren.

## WIE DIAGNOSTIZIERT MAN AKUTES BZW. CHRONISCHES Q-FIEBER IM LABOR?

Da es sich um ein intrazelluläres Bakterium handelt, erfolgt die Routinediagnostik einer *C. burnetii*-Infektion mittels molekulardiagnostischer und serologischer Methoden. Bei einer akuten Infektion treten die ersten Symptome nach einer Inkubationszeit von 2-3 Wochen auf. Zu Beginn dieser akuten Phase kann die DNA von *C. burnetii* mittels PCR detektiert werden. Bereits nach wenigen Wochen nimmt die DNA-Konzentration im Blut ab und ist somit mittels PCR nicht mehr detektierbar. Hier nimmt die Serologie eine wichtige Rolle ein.

| SYMPTOME AKUTES Q-FIEBER           | SYMPTOME CHRONISCHES Q-FIEBER             |
|------------------------------------|---|
| Milde grippeähnliche Symptome      | Chronische Endokarditis                   |
| Pneumonie                          | Vaskuläre Infektionen                     |
| Hepatitis                          | Knochen- und Gelenksinfektionen           |
| Akute Endokarditis                 | Andere Formen persistierender Infektionen |
| Ausschlag                          | (z. B. pulmonale Fibrose, hepatische      |
| Perikarditis/Myokarditis           | Fibrose und Zirrhose)                     |
| Aseptische Meningitis/Encephalitis |   |

Tabelle 1: Symptome bei akutem und chronischem Q-Fieber

Der Antikörpertiter steigt 4 - 6 Wochen nach Infektion signifikant an und kann somit serologisch nachgewiesen werden. Der Vorteil der Serologie besteht darin, dass zwischen akuter und chronischer Phase unterschieden werden kann. Dies wird durch den Nachweis von IgM- und/oder IgG-Antikörpern gegen Phase-I- und/oder Phase-II-Antigene von *C. burnetii* ermöglicht.

Im Falle einer akuten Infektion werden zuerst Phase-II-IgM produziert, gefolgt von Phase-II-IgG-Antikörpern. Der Nachweis eines vierfachen Anstiegs der Phase-II-IgG-Antikörper mittels Immunfluoreszenz gilt als Bestätigung einer akuten Infektion. Wenige Tage später werden IgM- und IgG-Antikörper gegen das Phase-I-Antigen produziert. Die Serologie kann nach einer *C. burnetii*-Infektion noch mehrere Monate positiv bleiben, es ist jedoch bei erfolgreicher Therapie eine stetige Abnahme des AK-Titers über die Zeit ersichtlich. Falls es zu einem Übergang in die chronische Phase kommt, wird ein rasanter Anstieg der Phase-I-IgG-Antikörper verzeichnet. Aus labordiagnostischer Sicht spricht man von chronischem Q-Fieber, sobald der Antikörpertiter der Phase-I- und Phase-II-IgG einem Wert von  $\geq 1:800$  entspricht. Um die Diagnose eines chronischen Q-Fiebers klinisch zu bestätigen, müssen weitere Abklärungen durchgeführt werden, um einen allfälligen Infektionsherd zu finden.

| IGG PHASE I              | IGM PHASE I | IGG PHASE II             | IGM PHASE II | INTERPRETATION  |
|--------------------------|-------------|--------------------------|--------------|---|
| <1:16                    | <1:16       | <1:16                    | $\geq 1:50$  | Akutes Q-Fieber möglich oder nicht-spezifische Reaktion |
| *                        | *           | $\geq 1:128$             | $\geq 1:50$  | Akutes Q-Fieber wahrscheinlich                          |
| $\geq 1:800$             | *           | $\geq 1:800$             | *            | Chronisches Q-Fieber wahrscheinlich                     |
| $\geq 1:100; \leq 1:800$ | *           | $\geq 1:100; \leq 1:800$ | *            | Alte/durchgemachte Infektion                            |

\* Variable Werte; Relevanz bei der genaueren zeitlichen Einteilung der Infektion

Tabelle 2: Übersicht wichtigste serologische Konstellationen bei Q-Fieber

#### Literatur

- 1 Sahu *et al.*, 2020: Current perspectives on the occurrence of Q fever: highlighting the need for systematic surveillance for a neglected zoonotic disease in Indian subcontinent - Sahu - 2021 - Environmental Microbiology Reports - Wiley Online Library
- 2 Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet*. 2006; 367: 679-688
- 3 <https://www.cdc.gov/qfever/index.html>
- 4 Van Wijk MJ, Hogema BM, Maas DW, Bokhorst AG: A Q fever outbreak in the Netherlands: consequences for tissue banking. *Transfus Med Hemother* 2011;38:357-364

## CLINICAL LABORATORY PROBLEM SOLVING

# PNEUMOCYSTIS- JIROVECI

## PNEUMONIE BEI EINEM AIDS-PATIENTEN

### FALLVIGNETTE

36-jähriger Patient mit bekannter HIV-Infektion seit 2012, mit einer ursprünglichen CD4-Lymphozytenzahl von mehr als 1'000 Zellen/ml, jedoch auf eigenen Wunsch bis 2022 ohne Behandlung. Er kommt 2022 wegen eines starken Gewichtsverlustes und einer fortschreitenden Polyneuropathie in die Sprechstunde. Bei der ersten Beratung beschreibt der Patient eine Belastungsdyspnoe in den letzten Monaten und einen chronischen Husten, der sich – trotz Tabakverzicht seit 2 Wochen – verschlimmert, mit gelblichem Auswurf, jedoch ohne Blutbeimengung. Er hat weder Fieber noch Schüttelfrost bemerkt, erwähnt aber nächtliche Schweissausbrüche und eine starke Müdigkeit. Seit einigen Wochen bemerkt der Patient eine starke Mundtrockenheit mit metallischem Geschmack im Mund sowie eine gelegentliche

nichtschmerzhaftes Dysphagie ohne gastroösophagealen Reflux. Eine Mycostatintherapie wurde versucht, hat aber die Symptome nicht gebessert. Verdauungsmässig erwähnt der Patient auch Durchfall 3x pro Tag seit 3 Wochen, mit leichten Blähungen, aber ohne wirkliche Bauchschmerzen. Bei der ersten körperlichen Untersuchung ist der Patient kachektisch und asthenisch, hat eine Temperatur von 37.8°C und normale hämodynamische Parameter. Bei der Auskultation sind die Lungengeräusche normal, ohne Tachypnoe. Beim Palpieren ist die Bauchdecke diffus empfindlich, ohne Anspannung oder Unterspannung. In der Mundhöhle befinden sich weissliche Ablagerungen und die Halslymphknoten sind auf Zentimetergrösse geschwollen und verhärtet. Die restliche Untersuchung ist ohne Befund.

Angeichts des starken Verdachts auf eine HIV-Infektion, die das AIDS-Stadium erreicht hat (AIDS = acquired immunodeficiency syndrome), wird eine umfassende Analyse durchgeführt. Die Laboruntersuchungen ergeben eine HIV-Virämie von 900'000 Kopien/ml und eine CD4-Lymphozytenzahl von 35 Zellen/ml. Es besteht auch eine

Virginia Grünig

FAMH-Kandidatin, Medizinische Mikrobiologie

Dr. Risch

[virginia.gruenig@risch.ch](mailto:virginia.gruenig@risch.ch)

Dr. med. Florian Desgranges

Chef de clinique

CHUV Service des maladies infectieuses

[florian.desgranges@chuv.ch](mailto:florian.desgranges@chuv.ch)

Neutropenie und eine Anämie in Verbindung mit einer Thrombozytose. In den mikrobiologischen Untersuchungen wurden diverse Erreger nachgewiesen. Die PCR für das Zytomegalievirus im Blut ergab eine Viruslast von mehr als 200'000 Kopien/ml und die PCR für das Epstein-Barr-Virus ergab eine Viruslast von mehr als 10'000 Kopien/ml. Zudem war der PCR-Test für *Chlamydia trachomatis* im Genitalabstrich positiv. Kulturelle Untersuchungen ergaben *Candida albicans* aus einem Mundabstrich. Die Blutkulturen sowie die spezifischen Blutkulturen für Mykobakterien waren negativ. Das *Cryptococcus-neoformans*-Antigen im Blut und die Suche nach Protozoen im Stuhl waren negativ. Die Serologien für die virale Hepatitis, Syphilis und der QuantiFERON-Test für die Tuberkulose sind negativ. Das Beta-D-Glucan ist positiv mit 164 pg/ml und das Galaktomannan ist negativ.

Die radiologische Untersuchung mit Thoraxröntgen und Gehirn-Thorax-Abdomen-CT zeigt ein diffuses Milchglasinfiltrat im gesamten Bereich der Lungenflügel sowie zahllose zystische Veränderungen (siehe Abbildung). Eine Kultur aus dem Auswurf wird angelegt und zeigt *Bordetella bronchiseptica* mit mehr als 100'000 Keimen/ml, ein PCR-Nachweis von *Pneumocystis jirovecii* ist stark positiv (1 Million Kopien/ml) und eine positive Kultur von *Mycobacterium pseudokansasii* Untertyp III zeigt Wachstum innerhalb von 36 Tagen.

Es erfolgt eine Hospitalisierung des Patienten zur Behandlung der HIV-Infektion, die ein CDC-Stadium C3 erreicht hat, der Unterernährung und der opportunistischen Infektionen. Die *P. jirovecii*-Infektion wird 3 Wochen



Der CT-Scan des Thorax zeigt im Schnittbild ein Milchglasinfiltrat und zahlreiche zystische Veränderungen, was auf eine Pneumonie durch *P. jirovecii* hinweist

lang mit hochdosiertem Cotrimoxazol behandelt, in Kombination mit einem Steroid wegen der erheblichen Läsionen. Danach erfolgt eine sekundäre Prophylaxe. Die Superinfektion durch *B. bronchiseptica* wird aufgrund des Resistenzprofils 7 Tage lang mit Imipenem/Cilastatin behandelt. Zusätzlich zu den umfangreichen Lungenveränderungen entsteht als Komplikation ein Pneumothorax, der Pleural drainagen erfordert. Es wird ohne histologische Bestätigung eine CMV-Kolitis diagnostiziert und mit Valgancyclovir behandelt. Die orale Candidose wird 3 Tage lang mit Fluconazol behandelt. Die Infektion durch *C. trachomatis* wird 7 Tage lang mit Doxycyclin behandelt. Der Verlauf der verschiedenen Infekti-

onen wird rasch günstig. Die antiretrovirale Therapie mit Bictegravir, Tenofovirafenamid und Emtricitabin wird 14 Tage nach Beginn der Behandlung der Pneumocystis-Pneumonie begonnen, um ein entzündliches Immunrekonstitutionssyndrom zu vermeiden. Nach 1 Monat Therapie ist die HIV-Virämie schon auf 300 Kopien/ml gesunken. Der Patient erreicht rasch wieder sein Normalgewicht. Da das Mykobakterium in mehreren aufeinanderfolgenden Sputumproben nicht nachweisbar war, es sich um einen wenig aggressiven Untertyp handelt und der Patient eine deutliche klinische Besserung zeigt, wird von einer Kolonisation ohne Therapiebedarf ausgegangen.

*Pneumocystis jirovecii* wird gemäss seiner ribosomalen RNA der Gattung der Pilze untergeordnet und wird normalerweise über Luftwege übertragen. Es handelt sich hierbei um ein opportunistisches Pathogen, welches bei immunkomprimierten Patientinnen und Patienten eine sogenannte Pneumocystis-Pneumonie (PCP) auslösen kann, speziell bei Patientinnen und Patienten mit dem «Acquired Immuno-deficiency Syndrome mit AIDS».<sup>1</sup> In der Schweiz leben rund 17'000 HIV-infizier-

te Menschen, wobei jährlich zwischen 60 und 80 neue AIDS-Diagnosen gestellt werden. Dies betrifft jedoch meist Personen, bei welchen die HIV-Infektion erst spät diagnostiziert wurde.<sup>2</sup>

Eine AIDS-Diagnose kann anhand bestimmter Kriterien gestellt werden. Diese beinhalten die Feststellung einer AIDS-definierenden Krankheit, die meist bei einer reduzierten Anzahl der CD4+-T-Lymphozyten unter 200 Zellen/ $\mu$ l auftritt.<sup>3</sup> Die *Pneumocystis*-Pneumonie kommt bei AIDS-Patientinnen und Patienten häufig vor und gilt als AIDS-definierende Krankheit. Typische Symptome sind respiratorische Insuffizienz mit trockenem Husten und Fieber; sie können im Fall eines Immundefizits schwächer ausgeprägt sein. Die Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten und insbesondere auch die Wahrscheinlichkeit einer PCP ist bei erniedrigten CD4+-T-Lymphozyten stark erhöht, weshalb in diesen Fällen eine prophylaktische Therapie mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol empfohlen wird.<sup>5</sup> Dank der antiretroviralen Therapie (ART) und der Präexpositionsprophylaxe (PrEP) nimmt die Inzidenz von HIV-Neudiagnosen kontinuierlich ab und ist in der Schweiz stabil. ART unterdrückt die Replikation des HI-Virus, wodurch die Anzahl der CD4+-T-Lymphozyten der Patientin/des Patienten aufrechterhalten werden kann. Folglich werden auch die durch *P. jirovecii* hervorgerufenen Lungeninfektionen bei HIV-infizierten Patientinnen und Patienten immer seltener, speziell in ressourcenreichen Ländern wie der Schweiz.

*P. jirovecii* kann kulturell nicht angezüchtet werden, daher beruht die Diagnostik einer *P. jirovecii* im Labor auf dem mikroskopischen Nachweis mittels Immunfluoreszenz und dem direkten Nachweis des Keimes mittels PCR. Aufgrund der tiefen Keimzahl bei HIV-negativen Patientinnen und Patienten ist die Mikroskopie oftmals nicht sensitiv genug, kann aber bei HIV-positiven Patientinnen und Patienten hilfreich sein, da diese in der Regel eine höhere Keimzahl aufweisen. Die PCR hingegen ist eine sehr sensitive Methode. Das beste Probenmaterial für die PCR ist eine broncheoalveoläre Lavage (BAL), es können jedoch auch andere respiratorische Materialien wie Trachealsekret oder Sputum für die Analyse verwendet werden.<sup>7</sup> Die hohe Sensitivität der PCR bringt jedoch auch Limitationen mit sich. Mit einem negativen prädiktiven Wert (NPW) von 100% ist die PCR zwar sehr gut zum Ausschluss einer Infektion, es kann aber bei einem positiven Resultat nicht zwischen einer Besiedlung der Patientin/des Patienten und einer Infektion unterschieden werden, was den positiven prädiktiven Wert (PPW) beeinträchtigt.<sup>6</sup> Obwohl zwischen einer Besiedlung und einer Infektion nicht unterschieden werden kann, wird die quantitative PCR oftmals als Orientierungshilfe verwendet. Als zusätzliche Analyse kann der 1,3- $\beta$ -D-Glucan-(BDG)-Test verwendet werden. BDG ist ein Polysaccharid, welches sich in der Zellwand der meisten Pilze, darunter auch *P. jirovecii*, befindet und bei einer Infektion im Serum festgestellt werden kann. Da sich BDG in einer Vielzahl von Pilzen befindet, ist die Spezifität des Testes gering. Folglich muss er zusammen mit anderen Analysen und anhand der Klinik der Patientin/des Patienten beurteilt werden.

#### Literatur

- 1 Kovacs JA, Masur H. Evolving health effects of *Pneumocystis*: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA* 2009; 301:2578–2585.
- 2 BAG Bulletin 48/2021
- 3 Waymack JR, Sundaresan V. Acquired Immune Deficiency Syndrome. [Updated 2021 Sep 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537293/>
- 4 Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2487.
- 5 Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1–207.
- 6 Guegan H, Robert-Gangneux F. Molecular diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients. *Current Opinion in Infectious Diseases*: August 2019;32(4):314–321.
- 7 Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al.: Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1367–76. doi: 10.1093/cid/ciz1008.

# LIPOPROTEIN(A): EIN PARAMETER, DER EIN MAL IM LEBEN ERFASST WERDEN SOLLTE

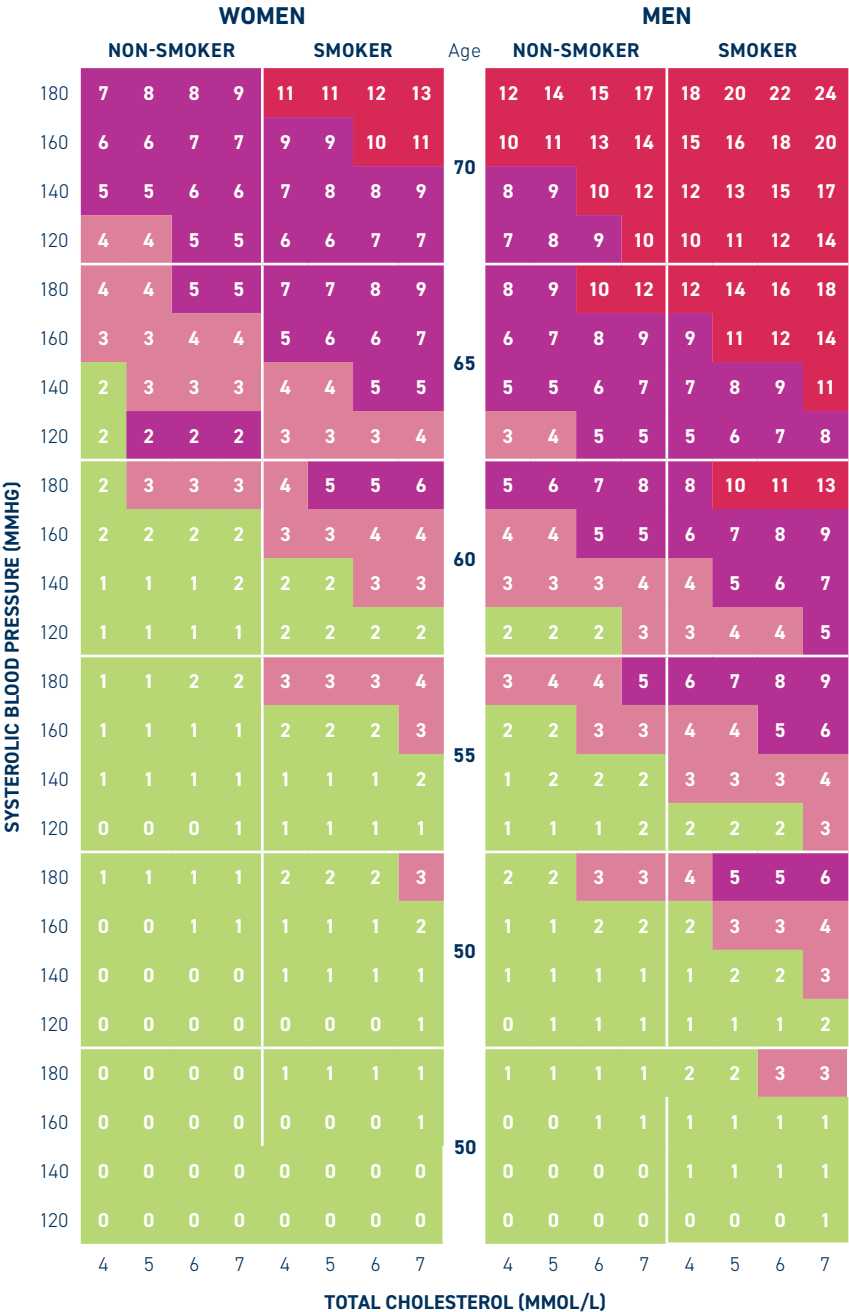
Manon Beauman, PhD  
FAMH-Kandidatin Klinische Chemie  
Dr. Risch  
manon.beumann@risch.ch

SCORE CARDIOVASCULAR RISK CHART  
10-year risk of fatal CVD, LOW-risk regions of Europe

Lipoprotein(a) (Lp(a)) wurde 1963 von Kåre Berg entdeckt und hat sich rasch als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen etabliert. Mangels einer standardisierten Messung und einer spezifischen Therapie sank jedoch das Interesse an Lp(a) in den 2000er Jahren beträchtlich. Inzwischen steigt das Interesse wieder, seit epidemiologische und genetische Daten das Risiko im Zusammenhang mit erhöhtem Lipoprotein(a) genauer abbilden.

Abbildung 1: Der SCORE-Index für Europäerinnen und Europäer in Niedrigrisikoländern zeigt das 10-Jahres-Risiko für das Auftreten einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung anhand folgender Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischer Blutdruck und totales Cholesterin<sup>1</sup>.

■ <3%   ■ 3-3%   ■ 5-9%   ■ ≥10%





## LIPOPROTEIN(A) UND ATHEROSKLEROSE

Kardiovaskuläre Erkrankungen – wobei Atherosklerose eine wesentliche Komponente ist – sind jährlich für mehr als eine Million Todesfälle in Europa verantwortlich. Der SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) Index dient zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen im Rahmen der Primärprävention. Er misst das 10-Jahres-Risiko für Arteriosklerose-assoziierte tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bei gesunden erscheinenden Erwachsenen im Alter von 40 - 65 Jahren (Männer) bzw. 50 - 65 Jahren (Frauen). Der SCORE Index umfasst fünf Risikofaktoren: Geschlecht, Alter, Raucherstatus, systolischer Blutdruck und totales Cholesterin (Abb. 1)<sup>1</sup>. In der Schweiz ist der Risikorechner der AGLA (Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie) das meistgenutzte Tool für die Risikobewertung. Er berechnet das absolute Risiko, innerhalb von 10 Jahren ein tödliches Koronarereignis oder einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt zu erleiden. Im Gegensatz zum SCORE Index beruht er nicht nur auf Mortalitätsdaten, sondern berücksichtigt auch nicht-tödliche Herzinfarkte. Ausserdem erfasst er auch die familiäre Vorbelastung, das HDL-Cholesterin und die Triglyzeride als Risikofaktoren, wodurch er bei etwas geringerer Sensitivität eine höhere Spezifität aufweist<sup>2</sup>.

Kürzlich haben neue Beobachtungen bestätigt, dass eine in der Arterienwand erfolgte Einlagerung von LDL-Cholesterin und anderen Lipoproteinen, die Apolipoprotein B (ApoB) und insbesondere Lp(a) enthalten, den hauptsächlich verantwortlichen Faktor für die Atherogenese darstellt.<sup>3</sup>

Strukturell betrachtet besteht Lp(a) aus einem Komplex aus Apolipoprotein(a) (Apo(a)) und ApoB-100 kombiniert in einem LDL-Partikel (Abb. 2). Aus dieser Interaktion entstehen verschiedene atherogene und thrombogene Effekte, die zusammen zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führen. Die Anwesenheit des LDL-Partikels und des ApoB fördert die Entwicklung einer Atherosklerose durch

Anhäufung von Cholesterin in der Arterienwand, während Apo(a) durch seine Plasminogen-ähnliche Struktur mit diesem konkurriert und die Bildung von Plasmin hemmt, wodurch die Auflösung von Gerinnseln verhindert wird.

Die Grösse von Lp(a) kann abhängig von der Länge von Apo(a) variieren. Dieses hat bis zu 40 sogenannte Kringle-Domänen (brezelförmige Segmente). Jene Menschen, deren angeborene Gene kürzere Wiederholungen der Kringle-Domäne kodieren, haben kleinere Lp(a)-Partikel, aber viel höhere Lp(a)-Spiegel<sup>4</sup>.

Risiko haben – zu identifizieren. Zudem könnte diese Strategie die Erfassung von Menschen ermöglichen, die ein leicht erhöhtes Lp(a) haben, aber aufgrund der Struktur von Apo(a) einem erhöhten Atherosklerose-Risiko ausgesetzt sein können, welches im SCORE-Index und bei sonstigen Lipid- oder Lipoproteinmessungen nicht wiedergegeben wird. Die Lp(a)-Messung verbessert die Neueinteilung des klinisch relevanten Risikos unter gewissen Bedingungen und sollte somit bei Patienten erwogen werden, deren geschätztes 10-Jahres-Risiko für Atherosklerose mässig bis hoch ist<sup>7</sup>.



Abbildung 2: LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) binden Apolipoprotein B (Apo(B)) und Apolipoprotein(a) (Apo(a))<sup>5</sup>.

## IDENTIFIZIERUNG DER MENSCHEN MIT KARDIOVASKULÄREM RISIKO

Eine kürzlich durchgeführte Studie hat gezeigt, dass das Atherosklerose-Risiko eine positive Korrelation mit den Lp(a)-Spiegeln im Plasma aufweist. Sie weist auch darauf hin, dass Menschen mit einem sehr hohen Lp(a)-Wert von mehr als 430 nmol/l ein vergleichbares Atherosklerose-Risiko wie bei familiärer Hypercholesterinämie (FH) haben können. Da ca. 90% des Lp(a)-Werts erblich bedingt ist, könnte ein derartiger pathologischer Wert eine neue Dyslipidämie darstellen, deren Prävalenz doppelt so hoch wie die der FH wäre.<sup>6</sup>

Eine Lp(a)-Messung sollte mindestens ein Mal im Erwachsenenalter gemacht werden, um Menschen mit extrem hohen angeborenen Lp(a)-Werten – die folglich ein sehr hohes Atherosklerose-

## MESSUNG IM LABOR

Verschiedene Methoden stehen für die Bestimmung des Lp(a) zur Verfügung. Die komplexe Molekularstruktur und die Grössenunterschiede des Apo(a) waren jedoch eine Herausforderung bei der Entwicklung der Analysemethoden. Die verfügbaren Verfahren werden in verschiedenem Ausmass von der Isoform Apo(a) beeinflusst. Auch wird die Lp(a)-Konzentration in verschiedenen Versuchen entweder als Stoffmengenkonzentration (nmol/l) oder als Massenkonzentration (mg/dl) angegeben und die Umrechnung zwischen diesen beiden Angaben hängt von der Grösse und der Konzentration ab. Eine Standardisierung der Analytik ist also für eine zuverlässige und reproduzierbare Quantifizierungsmethode für die Masse oder die Partikelzahl des Lp(a) notwendig<sup>8</sup>.



## WELCHE THERAPEUTISCHEN MÖGLICHKEITEN GIBT ES?

Es werden verschiedene Therapien zur Senkung des Lp(a) erforscht. Statine werden zwar zur Senkung des LDL-Cholesterins verwendet, aber sie beeinflussen nur teilweise den Plasmaspiegel von Lp(a), wobei eine grosse Änderung dieses Spiegels für eine klinisch relevante Verringerung des Risikos für atherosklerotische Ereignisse notwendig zu sein scheint. Da man den Lp(a)-Spiegel nicht senken kann, ist derzeit die Reduzierung anderer Risikofaktoren – insbesondere LDL-Cholesterin – der hauptsächliche therapeutische Ansatz. Eine Studie hat kürzlich nachgewiesen, dass die Anwendung der sieben von der *American Heart Association* vorgeschlagenen Parameter zum Erreichen einer optimalen Herz-Kreislauf-Gesundheit (Gewicht, Tabakverzicht, regelmässige Bewegung, grosser pflanzlicher Anteil an der Ernährung, Totalcholesterin < 5 mmol/l, Blutdruck < 120/< 80 mmHg und Nüchternblutzucker < 5,5 mmol/l) zu einer drastischen Senkung des Risikos für Lp(a)-assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen führt<sup>9,10</sup>.

### HAUPTBOTSCHAFTEN

1. Apolipoprotein B-tragende Lipoproteine sind die hauptsächlich für die Atherogenese verantwortlichen Moleküle.
2. Lipoprotein(a) beinhaltet Apolipoprotein(a), welches durch seine Fibrinogen-ähnliche Struktur eine thrombogene Wirkung besitzt.
3. Über 90 % des Lipoprotein(a)-Spiegels sind genetischbedingt.
4. Ein Lipoprotein(a)-Wert von mehr als 430 nmol/l bewirkt ein vergleichbares Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie bei bekannter familiärer Hypercholesterinämie.
5. Eine einzige Lipoprotein(a)-Messung im Lauf des Lebens ermöglicht die Identifizierung von Menschen mit erhöhten Werten und somit erhöhtem Risiko für Atherosklerose.
6. Eine Standardisierung der Methoden ist notwendig, um die Quantifizierung zuverlässig zwischen verschiedenen Laboren vergleichen zu können.
7. Bis Medikamente zur Senkung des Lipoprotein(a)-Spiegels entwickelt werden, könnte die Reduzierung der anderen Risikofaktoren eine signifikante Senkung des Risikos für Lipoprotein(a)-assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen herbeiführen.

### Literatur

- 1 F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano, K.C. Koskinas, M. Casula, L. Badimon, M.J. Chapman, G.G. De Backer, V. Delgado, B.A. Ference, I.M. Graham, A. Halliday, U. Landmesser, B. Mihaylova, et al., «2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk,» *Atherosclerosis*, vol. 290, pp. 140-205, 2019.
- 2 M.B. Mortensen, E. Falk, D. Li, K. Nasir, M.J. Blaha, V. Sandfort, et al., «Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification: Implications for a Trial-Based Approach to Statin Therapy in MESA,» *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018.
- 3 B.A. Ference, H.N. Ginsberg, I. Graham, K.K. Ray, C.J. Packard, E. Bruckert, R.A. Hegele, R.M. Krauss, F.J. Raal, H. Schunkert, G.F. Watts, J. Boren, S. Fazio, J.D. Horton, L. Masana, S.J. Nicholls, B.G. Nordestgaard, B. Van de Sluis, R. Taskinen, et al., «Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel,» *Eur. Heart J.*, vol. 38, pp. 2459-2472, 2017.
- 4 D.F. Gudbjartsson, G. Thorgerirsson, P. Sulem, A. Helgadóttir, A. Gylfason, J. Saemundsdóttir, E. Björnsson, G.L. Norddahl, A. Jonasdóttir, H.P. Eggertsson, S. Gretarsdóttir, G. Thorleifsson, O.S. Indridason, R. Palsson, F. Jonasson, I. Jonsdóttir, et al., «Lipoprotein(a): Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabete,» *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 74, pp. 2982-2994, 2019.
- 5 R.A. Montone, G. Iannaccone, M.C. Meucci, F. Gurgoglione, G. Niccoli, «Myocardial and Microvascular Injury Due to Coronavirus Disease 2019,» *European Cardiology Review*, 2020.
- 6 S. Burgess, B.A. Ference, J.R. Staley, D.F. Freitag, A.M. Mason, S.F. Nielsen, P. Willeit, R. Young, P. Surendran, S. Karthikeyan, T.R. Bolton, J.E. Peters, P.R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, M. Benn, A. Langsted, P. Schnohr, S. Vedel-Krogh, et al., «European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization anal,» *JAMA Cardiol*, vol. 3, pp. 619-627, 2018.
- 7 P. Willeit, S. Kiechl, F. Kronenberg, J.L. Witztum, P. Santer, M. Mayr, Q. Xu, A. Mayr, J. Willeit, S. Tsimikas, «Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study,» *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 64, pp. 851-860, 2014.
- 8 S. Tsimikas, S. Fazio, N.J. Viney, S. Xia, J.L. Witztum, S.M. Marcovina, «Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size,» *J Clin Lipidol*, vol. 12, pp. 1313-1323, 2018.
- 9 M.L. O'Donoghue, S. Fazio, R.P. Giugliano, E.S.G. Stroes, E. Kanevsky, I. Gouni Berthold, K. Im, A. Lira Pineda, S.M. Wasserman, R. Ceska, M.V. Ezhov, J.W. Jukema, H.K. Jensen, S.L. Tokgozoglul, F. Mach, K. Huber, P.S. Sever, A.C. Keech, et al., «Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk,» *Circulation*, vol. 139, pp. 1483-1492, 2019.
- 10 A.V. Khera, C.A. Emdin, I. Drake, P. Natarajan, A.G. Bick, N.R. Cook, D.I. Chasman, U. Baber, R. Mehran, D.J. Rader, V. Fuster, E. Boerwinkle, et al., «Genetic risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 375, pp. 2349-2358, 2016.

# POCT

## IM KOMPLEXEN KUNDENUMFELD

Manuel Seiler

Teamleiter Software Entwicklung &

POCT-Technik, Services Informatik

Dr. Risch

manuel.seiler@risch.ch

POCT bedeutet «Point-of-Care-Testing» und heisst so viel wie «Patientennahe Sofortdiagnostik». Die Diagnostik wird zum einen mit portablen Kleinstgeräten und zum anderen mit stationären Geräten in der Grösse von Nähmaschinen dezentral durchgeführt.

Bereits in der letzten Ausgabe des RiVIEW wurde die Thematik POCT aufgegriffen. Damals jedoch eher im Kontext unserer niedergelassenen Kundinnen und Kunden. In diesem Artikel soll der Fokus nun auf komplexere Kundenumgebungen, z.B. Kliniken, gerichtet werden.

### BEDARF IN KLINIKEN

Im Klinikumfeld muss Analytik aus unterschiedlichen Gründen ausserhalb eines grossen internen oder externen Zentrallabors durchgeführt werden können:

- Patientennähe (bed-side testing)
- Resultate müssen rasch verfügbar sein (Notfälle, Indikation der weiteren Behandlung etc.)
- Keine oder niedrige Probenvorbereitung nötig
- Einfacher Umgang mit Messgerät und Reagenzien (niedriger Schulungsaufwand)
- ...

### POCT-SERVICE DR. RISCH

Dr. Risch verfügt über eine gut ausgebaute Organisation und durchdachte technische Infrastruktur, um unseren betreuten Kliniken einen guten Service hinsichtlich der Zurverfügungstellung einer effizienten POCT-Analytik-Verarbeitungstopologie zu bieten.

Unsere im letzten Heft vorgestellte Stabsgruppe POCT konzipiert und überdenkt laufend den POCT-Service, welcher die unterschiedlichen Aspekte des Themas zu einem funktionierenden Ganzen zusammenzubringen weiss:

- Qualitativ hochstehende POCT-Analytik mit eingehend validierten Geräten
- Prüfung neuester POCT-Trends und auf dem Markt erscheinender Geräte
- Labormedizinischen Beratung im Bereich POCT
- Technische Umsetzung im Einklang mit den Möglichkeiten und Kundenanforderungen
- Rasche und zuverlässige POCT-Analytik-Dokumentation im Kliniksystem der Kundin/des Kunden

### LEISTUNGEN DES POCT-SERVICE

Die konkreten Leistungen des de facto «POCT-Outsourcings» einer von Dr. Risch betreuten Klinik sind folgende:

- Analyse der Arbeitsprozesse POCT bei der Kundin/beim Kunden mit Ausarbeitung möglicher Umsetzungsvarianten im Rahmen unseres Services
- Zurverfügungstellung des von der Kundschaft gewünschten und durch Beratung mit unseren POCT-Spezialisten gemeinsam festgelegten Geräteparks inklusive aller benötigten technischen Anbindungskomponenten
- Je nach Vereinbarung: Zurverfügungstellung von Verbrauchsmaterial und Reagenzien

- Je nach Vereinbarung: Durchführung der von Qualab je nach Gerätetyp geforderten täglichen oder zweiwöchentlichen Qualitätskontrollen
- Je nach Vereinbarung: Durchführung von Ringversuchen
- Verwaltung und Rückverfolgbarkeit der verwendeten Verbrauchsmaterial- und Qualitätskontroll-Chargen (Lot-Verwaltung)
- Schulung/Nachs Schulung des Kundenpersonals im Umgang mit den Geräten und Durchführung täglicher Qualitätskontrollen bei einfachen Geräten auf den Stationen

Unser Service erfordert, dass jegliche POCT-Analytik über die Systeme von Dr. Risch laufen. Dies ist aus mehreren Gründen notwendig:

- Dokumentation der Messungen und der verwendeten Materialien
- Auskunftsfähigkeit im Falle von Unklarheiten und Anfragen bei Dr. Risch
- Technische Validation der POCT-Resultate
- Einheitliche Befundschnittstelle für externes und internes Labor

Nach der technischen Validierung in unseren Systemen werden die POCT-Befunddaten in gewünschter und einheitlicher Form automatisiert dem Kundensystem KIS für den Import in die Patienten-/Fallakte zur Verfügung gestellt.

### TECHNISCHE UMSETZUNG DER POCT-ANBINDUNG

Die definierten POCT-Geräte müssen in den Kliniken in Patientennähe sowie den Abteilungen oder in einem Notfalllabor aufgestellt sein.

Der Anschluss der Geräte muss also über die in der Klinik bestehende Netzwerkinfrastruktur erfolgen. Im Kundennetzwerk wird dafür ein bestimmter Bereich definiert – ein POCT-Virtual-LAN. Dieses VLAN wiederum darf eine gegen ungewünschten Zugriff geschützte VPN-Verbindung zum POCT Eingangssystem, der POCT-Middleware, auf Dr. Risch-Seite aufbauen. Die POCT-Middleware hat die Aufgabe, die in den unterschiedlichsten Formen da herkommende POCT-Kommunikation

(unterschiedliche Protokolle, unterschiedliche Hersteller usw.) in eine einheitliche Form zu übersetzen und dem Laborinformationssystem (LIS) der Dr. Risch-Gruppe zu übergeben.

Das LIS erstellt automatisiert einen Auftrag, welcher sofort technisch validiert wird und Befunde in den von der Kundin/vom Kunden gewünschten Formaten auslöst, die dann umgehend ans Kundensystem übermittelt werden.

Die durchschnittliche Durchlaufzeit nach erfolgter Messung am Gerät bis zum Eintreffen der POCT-Messung in der Patientenakte bei der Kundschaft beträgt weniger als fünf Minuten.

### TECHNISCHE VORAUSSETZUNGEN

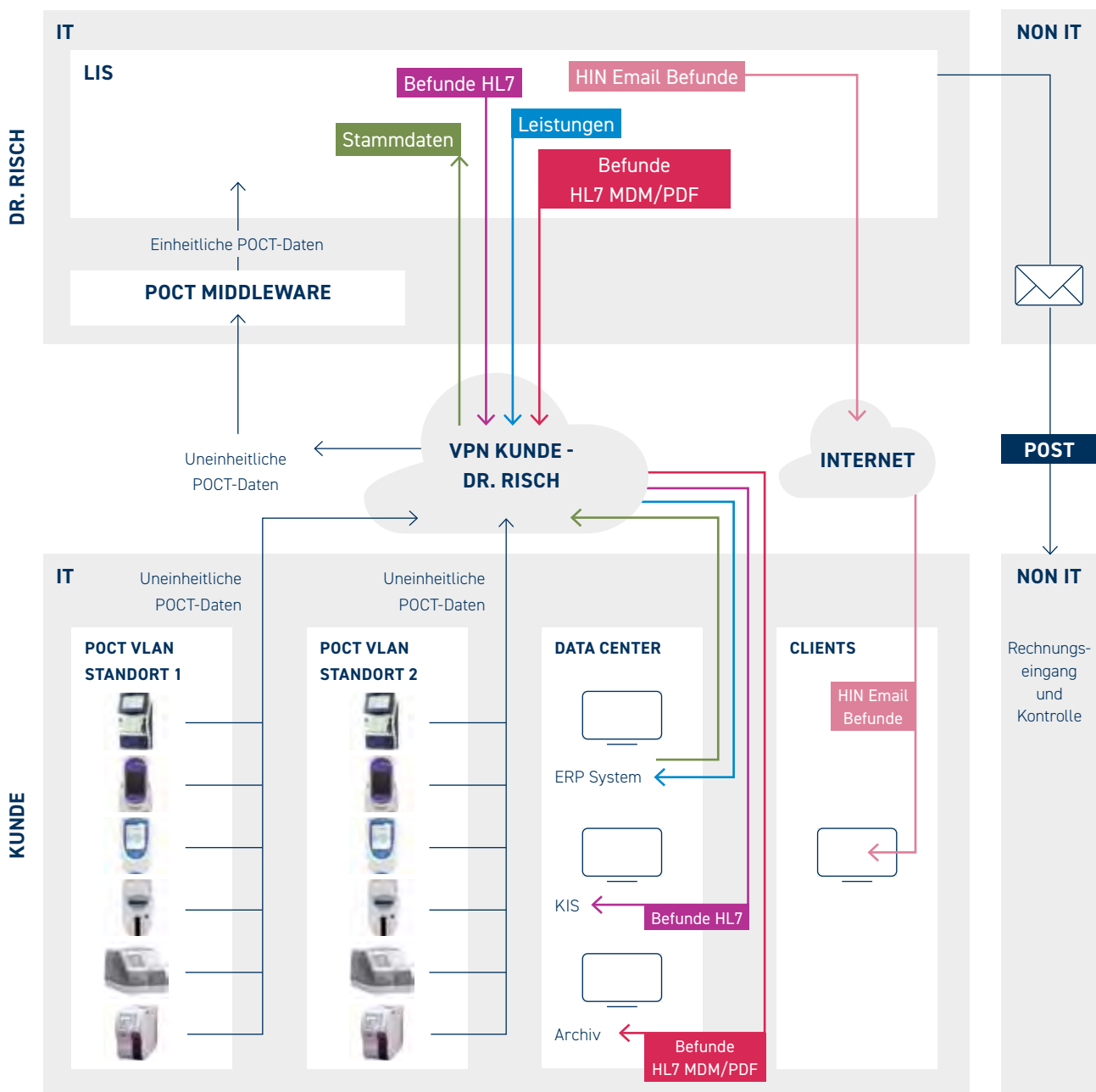
- Patienten-Barcode-Etiketten, welche nur die Fall-ID codieren
- Versand der ADT-Stammdaten von Patientinnen und Patienten mit Laborverordnungen an Dr. Risch
  1. Entweder alle Stammdaten (Datenschutzbestimmungen sind einzuhalten) ...
  2. ...oder Kundin/Kunde implementiert Laborverordnungsmechanismus für den selektiven Versand der benötigten Stammdaten (komplexer)
- POCT-VLAN im Kliniknetzwerk
- VPN-Verbindung zwischen der Kundin/dem Kunden und Dr. Risch

- Genügend freie LAN-Anschluss- und Netzsteckdosen an den gewünschten POCT-Gerätestandorten

### NICHT-TECHNISCHE VORAUSSETZUNGEN

Zu den nicht-technischen Voraussetzungen gehören, dass der POCT-Verordnungsprozess und auch die dabei entstehenden Probleme gemeinsam besprochen werden und ein Konsens über gangbare Lösungswege gefunden werden kann.

Die Analyse der Arbeitsprozesse, einerseits bei Kundschaft mit bestehender an Dr. Risch auszulagernder POCT-In-



Übersicht der technischen POCT-Infrastruktur

frastruktur, andererseits aber auch jenen mit noch keiner etablierten POCT-Gerätelandschaft, ist ein zentraler und initialer Grundpfeiler für den gemeinsamen Erfolg eines POCT-Outsourcings. Die Analyse zeigt, ob ein Outsourcing eine Verbesserung für die Kundin/den Kunden bringt und somit eine in Projektform durchgeführte Umstellung Sinn macht oder nicht.

Bei dieser Analyse werden folgende Aspekte betrachtet und mit dem Kunden erarbeitet und besprochen:

- Benötigter POCT-Gerätepark
- Wie werden POCT-Verordnungen gemacht?
- POCT-Messung und Schnelltest-erfassung
- Wer ist bei welchen Geräten für die QC zuständig?
- Welche Mengen und welche Arten von Analysen sind zu erwarten?
- Wer stellt das POCT-Verbrauchsmaterial und wie wird es verwaltet?
- Wie werden die POCT-Geräte gewartet?
- POCT-Proben und Auftragsarchivierung
- POCT-Doppelbestimmungen
- Fehlende Resultatübermittlungen
- Patienten-/Fallverwechslungen
- Technischer und fachspezifischer Support

#### IHRE NUMMER FÜR ALLE ANLIEGEN BEZÜGLICH POCT

**+41 58 523 37 00**

Bei Fragen rund um POCT, wie etwa Qualitätskontrollen, Bestellungen von Reagenzien, Behebung von Fehlfunktionen steht unser POCT-Support gerne zur Verfügung!

Für die Realisierung von Klinikprojekten stehen unsere Kundenberaterinnen und -berater jederzeit gerne zur Verfügung.

## WILLKOMMEN IM SCHULLABOR BEI DR. RISCH IN VADUZ

Madeleine Helfenberger  
Dipl. Biomedizinische Analytikerin HF  
Ausbildnerin Schullabor  
Dr. Risch  
[madeleine.helfenberger@risch.ch](mailto:madeleine.helfenberger@risch.ch)

Beim Umzug an den neuen Dr. Risch-Standort in Vaduz im Jahr 2016 wurde das Schullabor neu eröffnet und bietet nun den idealen Platz für Vertiefungskurse, Fortbildungen und praktische Trainings. Jährlich besuchen uns rund 200 angehende und ausgelernte MPAs wie auch FaGes, um für ihren Lehrabschluss praktisch zu üben, sich weiterzubilden oder Einblick in ein Labor zu erhalten.



### FÜR ANGEHENDE MPAS

Ihre Berufsausbildung schliessen angehende medizinische Praxisassistentinnen und -assistenten mit dem Qualifikationsverfahren ab. Um sich optimal darauf vorzubereiten, bieten wir in unserem Schullabor praktische Trainings an. Nach einer begleiteten Einführung dürfen die Lernenden selbstständig oder unter Anleitung ihrer Ausbilderin/ihrer Ausbildners die Analysengeräte und Verbrauchsmaterialien für ihre Übungsstunden nutzen. Eine Fachperson ist bei Fragen oder Hilfestellungen vor Ort und steht beratend zur Seite.

Die Vorbereitung auf das Qualifikationsverfahren runden wir mit spezifischen Vorbereitungskursen «Sicher durch das QV» ab. In diesen praktischen Kursen unterstützen unsere Spezialistinnen und Spezialisten die Lernenden in den Bereichen Blutbilder differenzieren, Bedienung der POCT-Geräte und Urinsedimente mikroskopieren.

### FÜR DAS PRAXISTEAM

Der Schulungsraum, ausgestattet mit den unterschiedlichsten POCT-Geräten, steht auch dem ganzen Praxisteam zur Verfügung. Unter Anleitung einer Fachperson kann es die POCT-Geräte und Verbrauchsmaterialien zur Weiterbildung und zur Durchführung von spezifischen Trainings nutzen. Die Dr. Risch-Gruppe hat die idealen Lernbedingungen für Qualitätskontrollen, Wartungen an den Geräten sowie Patientenmessungen geschaffen.



### VERTIEFUNGSKURSE UND FORTBILDUNGEN

In regelmässigen Abständen bieten wir praktische Vertiefungskurse an. Unter anderem ein Workshop zum Thema «Blutentnahme». In diesen Kursen vermitteln wir mehr Sicherheit bei venösen und kapillären Blutentnahmen und geben Tipps und Tricks in der Präanalytik weiter. In einem Basiskurs haben MPA- und FaGe-Lernende sowie Wiedereinsteigerinnen und Wiedereinsteiger die Möglichkeit, ihre Fähigkeiten an künstlichen Venenkissen zu vertiefen. Für Fortgeschrittene wird ein Intensivkurs angeboten.

Weitere Fortbildungen veranstalten wir zu «interne und externe Qualitätskontrolle», «Präanalytik» und «Urinsediment mikroskopieren».

### AUSBILDUNG BEI DER DR. RISCH-GRUPPE

Im Rahmen der höheren Berufsbildung zum/zur diplomierten Biomedizinischen Analytiker/in arbeitet die Dr. Risch-Gruppe mit mehreren Bildungsinstitutionen in der gesamten Schweiz zusammen. Den Studierenden stellt das Unternehmen an den verschiedenen Standorten jährlich mehrere Praktikumsstellen zur Verfügung.

Für alle Interessierten bieten wir in Vaduz mehrmals im Jahr einen Schnuppernachmittag als Dipl. Biomedizinische/r Analytiker/in HF an.



### DARF ICH MICH VORSTELLEN?

Mein Name ist Madeleine Helfenberger. Ich bin Dipl. Biomedizinische Analytikerin HF und durfte bereits in Laborabteilungen wie der Klinischen Chemie, Hämatologie und in der Immunologie meine berufliche Erfahrung sammeln. Schon früh nach meiner eigenen Ausbildung habe ich gemerkt, dass ich mein Wissen gerne weitergebe und es mir Freude bereitet, Auszubildende auf ihrem Ausbildungsweg zu begleiten. Im Schullabor bietet sich dafür die ideale Möglichkeit. Gerne helfe ich den MPA-Lernenden bei fachlichen Fragen weiter, gebe Vorbereitungskurse für das Qualifikationsverfahren, leite durch Lernnachmittage für unsere Studierenden, zeige FaGes in einem Workshop den Ablauf einer Laborprobe und öffne die Türen der Laborwelt am Nationalen Zukunftstag für interessierte Schülerinnen und Schüler.

### ZITATE VON AKTUELLEN UND VERGANGENEN LERNENDEN/BERUFSBILDNERINNEN UND BERUFSBILDNERN:

«Im Schullabor Dr. Risch durfte ich alle Analysen, die eine MPA im Labor beherrschen muss, selbstständig durchführen. Ich konnte mein Wissen stetig erweitern und mich mit den verschiedenen Materialien vertraut machen.

Durch die kompetente Hilfe von Biomedizinischen Analytikerinnen wurde ich sicher im Umgang mit Analysegeräten und bei Fragen war immer jemand da, der mir fachlich Unklares erklärt hat.

Im Schullabor konnte ich mich optimal auf mein QV vorbereiten und so gelang mir ein erfolgreicher Abschluss als Medizinische Praxisassistentin.»

Laura Genna,  
MPA und angehende Pflegefachfrau



Madeleine Helfenberger

### IHRE KONTAKTADRESSE:

ausbildung.ost@risch.ch

Das Schullabor – der ideale Raum, sich aus- und weiterzubilden. Denn darin sind wir stark. Das steht ausser Frage.

«Im Schullabor wurde ich immer gut unterstützt. Ich konnte viele interessante Dinge lernen. Danke vielmal.»

Sonja Burger, MPA

«Das Schullabor ist für uns als lernende MPAs sehr gut ausgerüstet und bietet mir alle Möglichkeiten, über die mein Lehrbetrieb nicht verfügt.»

Géraldine Lamm,  
Lernende MPA im 3. Ausbildungsjahr

«Als Berufsbildnerin schätze ich das Schullabor, weil die Lernenden ihre neu erlernten Laborkompetenzen festigen und vertiefen können. Die Lernenden arbeiten selbstständig, können jedoch bei Unsicherheiten und Fragen auf eine/n erfahrene/n Biomedizinische/n Analytiker/in zugehen.»

Bettina Züger, MPA Notfallstation/-Praxis KSGR, Berufsbildnerin

### INTERVIEW MIT KANTONSSPITAL GRAUBÜNDEN

#### Was gefällt dir am Schullabor am besten?

«Mir gefällt im Labor am besten, dass man so viele Laborgeräte kennenlernen und mit diesen üben kann.»

Samanta Butera (MPA-Lernende im 2. Ausbildungsjahr)

#### Ich lerne gerne im Schullabor, weil

ich meine Ruhe habe und ich das üben kann, was für mich bzw. für die Schule/Ausbildung wichtig ist.

Samanta Butera (MPA-Lernende im 2. Ausbildungsjahr)

#### Als Ausbilderin schätze ich das Schullabor, weil

Samanta sich die nötigen Laborkenntnisse aneignen kann.

Nicole Bearth-Koch (Ausbildungsbegleiterin)

#### Wir können das Schullabor weiterempfehlen, weil

es ein super Angebot ist und man den Austausch zu mehreren Lernenden hat.

Nicole Bearth-Koch (Ausbildungsbegleiterin)

# RÜCKBLICK

## 26 DIAGNOSTIK SYMPOSIUM

Am 2. Juni fand in Schaan das 26. Diagnostik-Symposium der Dr. Risch-Gruppe statt. Rund 150 Fachpersonen aus dem deutschsprachigen Raum nahmen an der Veranstaltung zum Thema «Alles im Wandel?» teil. Die Fachtagung stand unter dem Patronat der Liechtensteinischen Ärztekammer, des Ärztevereins Werdenberg-Sarganserland sowie der Privaten Universität im Fürstentum Liechtenstein (UFL).

Was die Veränderung vorantreibt und welche Gesichter sie annehmen kann, darüber berichteten sechs hochkarätige Referentinnen und Referenten verschiedener Fachrichtungen. Ihre Erkenntnisse aus den Bereichen Endokrinologie, Labormedizin, Infektiologie, Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin sowie die Aufschlüsse interdisziplinärer Ansätze zeigten eindrücklich auf, wohin die Reise im Gesundheitswesen gehen kann.



Referierende und Gastgeber (v.l.): Prof. Christoph Säly, Prof. Christian Müller, Prof. Andreas Widmer, Prof. Lorenz Risch, Prof. Andréa Belliger, Dr. med. Martin Risch, Prof. Harald Renz und Dr. med. Stefan Markun  
(Foto: Brigitt Risch)



Save the date

# 27 DIAGNOSTIK SYMPOSIUM

## NON- COMMUNICABLE DISEASES – RELEVANZ FÜR DIE PRAXIS

Das Diagnostik-Symposium ist eine traditionelle Fortbildung für Ärztinnen und Ärzte aus der Schweiz, Liechtenstein und Österreich, welche seit 1995 jährlich in Liechtenstein stattfindet.

Wir freuen uns, Ihnen das 27. Diagnostik-Symposium ankündigen zu dürfen. Dieses findet statt am:

 Donnerstag  
**09. MÄRZ 2023**

 im SAL in Schaan

Unter dem Patronat der Liechtensteinischen Ärztekammer, des Ärztevereins Werdenberg-Sargans sowie der Privaten Universität im Fürstentum Liechtenstein hat sich unser Symposium in den vergangenen Jahren etabliert und genießt einen ausgezeichneten Ruf. Nationale und internationale Referentinnen und Referenten vermitteln den Teilnehmenden fallorientiertes und praxisorientiertes Wissen.

Wir freuen uns, wenn Sie sich den Termin vormerken. Die offizielle Einladung folgt.

# UPCOMING EVENTS

## NOVEMBER 2022

04. - 06.11.2022

Kongresszentrum Davos

**51. SVA – DAVOSER KONGRESS**

**«AGING – DER ALTERNDE MENSCH»**

Besuchen Sie uns in der Wandelhalle.

10.11.2022 09.00 - 16.00 Uhr

Labor Dr. Risch, Vaduz

**NATIONALER ZUKUNFTSTAG:**

**EIN TAG ALS BIOMEDIZINISCHE/R ANALYTIKER/IN**

10.11. - 11.11.2022

Lintharena, Näfels GL

**25. KPGG – KONGRESS FÜR PRAKTISCHE GYNÄKOLOGIE**

**UND GEBURTSHILFE**

17.11.2022

Kongresszentrum Beaulieu, Lausanne

**ASSISES DE LA MÉDECINE ROMANDE #5**

23.11.2022 13.30 - 16.30 Uhr

Labor Dr. Risch, Vaduz

**SCHNUPPERNACHMITTAG 2022**

24.11.2022 09.15 - 17.15 Uhr

Katholisches Pfarreizentrum, Wil

**12. WILER HAUSARZT-SYMPOSIUM DER SRFT**

Fortbildung und Austausch

24.11.2022 13.00 - 18.00 Uhr

Kyburpark St. Gallen

**13. MPA-WEITERBILDUNG EASTCARE**

24.11.2022 18.00 - 19.30 Uhr

Labor Dr. Risch, Schullabor, Vaduz

**VENÖSE BLUTENTNAHME – INTENSIVKURS FÜR MPAS**

24. - 25.11.2022

2M2C, Montreux

**GRSSGO -**

**JOURNÉES D'AUTOMNE 2022**

Besuchen Sie uns:

Miles Davis untere Halle, Stand 22

Alle aktuellen  
Veranstaltungen  
im Überblick



## JANUAR 2023

12.01.2023

Universitätsklinik Inselspital Bern, Auditorium Ettore ROSSI

**18. WOMEN'S HEALTH KONGRESS**

12.01.2023

Gemeindesaal in Sevelen

**NEUJAHRSFORTBILDUNG DES ÄRZTEVEREINS**

**WERDENBERG/SARGANSERLAND**

26.01. - 28.01.2023

Kongresszentrum «Le Régent», Crans Montana

**QUADRIMED 2023**

Besuchen Sie uns am Stand 11.

## FEBRUAR 2023

09.02. - 11.02.2023

Kongresszentrum Davos

**62. ÄRZTEKONGRESS DAVOS -**

**«THE SHOW MUST GO ON»**

Besuchen Sie uns in der Halle Wandelhalle, Stand 109.

## MÄRZ 2023

09.03.2023

SAL – Saal am Lindaplatz, Schaan, Liechtenstein

**27. DIAGNOSTIK-SYMPOSIUM – «NON-COMMUNICABLE DISEASES – RELEVANZ FÜR DIE PRAXIS»**

Die traditionelle Fortbildung für Ärztinnen und Ärzte aus der Schweiz, Liechtenstein und Österreich

18. - 25.03.2023

Kulm Hotel St. Moritz

**FJFB 2023 – FRÜHJAHRSFORTBILDUNG GYNÉCOLOGIE SUISSE**

22. - 23.03.2023

KKL Luzern

**TRENDTAGE GESUNDHEIT LUZERN -**

**«PSYCHO + SOMATIK – WECHSELWIRKUNGEN IM FOKUS»**

Besuchen Sie uns im Foyer Luzerner Saal.

23. - 25.03.2023

Kongresszentrum Arosa

**46. ÄRZTEKONGRESS AROSA**

Besuchen Sie uns am Stand Nr. 36

30.03.2023

Katholisches Pfarreizentrum Wil

**11. OSTSCHWEIZER NOTFALLSYMPOSIUM**



**ANKÜNDIGUNG  
KUNDENUMFRAGE 2022**

**WISSEN WORAUF  
ES ANKOMMT**

In den nächsten Tagen erhalten Sie die Einladung zur Kundenumfrage 2022 der Dr. Risch-Gruppe per Post zugestellt.

Über Ihre Teilnahme freuen wir uns sehr.



Ihr Labor –  
heute und morgen

**RISCH.CH**

- Labor
- Entnahmezentrums

Follow us  
on LinkedIn



KONTAKT

