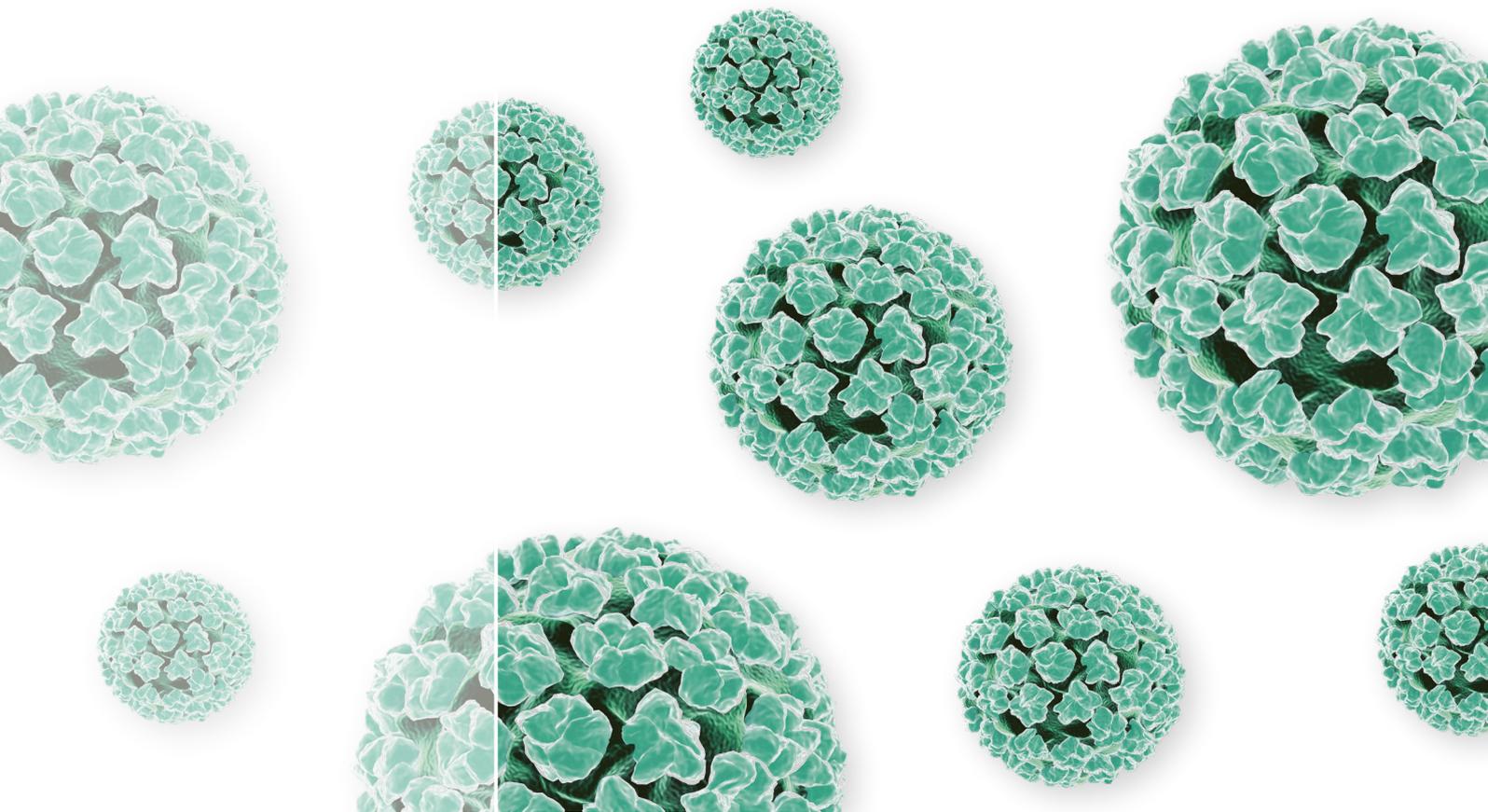


Mitteilungen zur aktuellen Labordiagnostik

Winter 2018

4 Update zur Münchner Nomenklatur III für zytologische Zervixdiagnostik **6** GAPP Studie: Genetic and Phenotypic Determinants of Blood Pressure and other Cardiovascular Risk Factors **8** Cotinin – der Biomarker für die Nikotin-Exposition **10** Das LMZ Dr Risch gratuliert · Paradigmenwechsel: neue Technologien revolutionieren die medizinische Mikrobiologie **12** Neuere Aspekte zur Diagnostik des Diabetes Mellitus **13** Personelles **15** shortRiport 55



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

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Impressum

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:

Dr. sc. nat. Gert Risch

Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH

Dr. med. Martin Risch

Dr. rer. nat. Sabine Berchtold

PD Dr. med. Thomas Bodmer

Dr. pharm. Susanna Bigler

Dr. med. Walter Fierz, MHIM

Dr. Giuditta Filippini Cattaneo, PhD

Prof. Dr. med. Guido Funke

Dr. sc. nat. Katrin Höland

Dr. sc. nat. Mauro Imperiali

Dr. farm./chim. Paola Jelmini

Dr. phil. nat. Stephan Lengweiler

Dr. phil. nat. Katja Ludin

Dr. rer. nat. Thomas Lung

Dr. med. et scient. med. Pedro Medina Escobar

Dr. rer. nat. Martine Michel Blanco

Prof. em. Dr. med. Urs Nydegger

Dr. phil. II Michael Ritzler

Dr. phil. II Benjamin Sakem

PD Dr. rer. nat. Christoph Seger

Dr. rer. nat. Jörg Oliver Thumfart

Dr. sc. nat. ETH Monika Wydler

Dr. phil. II Manfred Zerlauth

Layout / Gestaltung

IDconnect design solutions · id-connect.com

labormedizinisches zentrum Dr Risch · Marketing · Vaduz

Risch.ch 

Aarau · Bern · Biel · Brugg · Brunnen · Buchs* · Delémont · Fribourg · Liebfeld
Lugano · Pregassona · Schaffhausen* · Solothurn · St.Gallen · Vaduz* · Zürich-Nord



ISO 17025:2005
akkreditiert durch SAS*

Swiss Climate
Klimaneutral
gedruckt 
SC2018061802 • www.swissclimate.ch

Genetik und Gen-Ethik?

Die rasanten Fortschritte in der molekularen Medizin beeinflussen immer mehr klinische Disziplinen. Leistungserbringer wie Ärzte, Apotheker und weitere medizinische Fachpersonen müssen sich daher zwingend mit diesen Themen auseinandersetzen, zumal sie auch vermehrt von ihren Patienten mit Fragen zu genetischen Tests konfrontiert werden. Im selben Zuge bemühen sich Politik und Medien um ethische Grundsätze und gesetzliche Regelungen.

Erstmals im deutschsprachigen Raum nimmt sich nun ein berufsbegleitender Zertifikatskurs diesen zukunftsorientierten Themen an. Gemeinsam mit hochkarätigen Partnern lanciert die «Private Universität im Fürstentum Liechtenstein» (UFL) exklusiv den «CAS Klinisch-Genomische Medizin» (Seite 14). Dies ist sehr begrüßenswert, weshalb ich mir erlaube, den Inhalt des Lehrgangs kurz aufzugreifen.

Da dem medizinischen Fachpersonal die sich rasch weiter entwickelnde Terminologie zwingend zur Verfügung gestellt werden muss, werden zunächst die Grundlagen der genomischen Medizin behandelt. Anschliessend steht die klinische Anwendung der genomischen Medizin im Vordergrund, wobei auch genomische Aspekte von Krebserkrankungen adressiert werden. Besonders wichtig sind die neueren Erkenntnisse der Pharmakogenomik, denn bei Medikationen wird der genetisch bedingte Metabolismus oftmals zu wenig beachtet. Abschliessend beschäftigen sich die Lehrgänger mit den Möglichkeiten der «Personalisierten Medizin». Durch das Ausloten der genetisch bedingten Leistungsfähigkeit eines Individuums wird die Sinnhaftigkeit von Massnahmen im Rahmen von «Public Health» besser abschätzbar. Selbstverständlich wird auch zu den ethischen und gesetzlichen Aspekten der gentechnischen Möglichkeiten Stellung bezogen.

Als Leistungserbringer fragt man sich berechtigterweise, inwiefern eine solche Weiterbildung für unseren Alltag von Relevanz ist. Aus dem Blickwinkel der Labordiagnostik handelt es sich hier wohl eher um einen Nachholbedarf respektive um die adäquate Vorbereitung auf eine bereits begonnene Zukunft. Dies widerspiegelt sich in folgenden Beispielen:

Bei der GAPP-Studie (Seite 6) wurde neben den klassischen Risikofaktoren auch das Genom der Probanden analysiert, um die verantwortlichen Gene für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung ausfindig zu machen.

Auch die medizinische Mikrobiologie wird durch neue Technologien revolutioniert. Konnte früher nur nach Einzelerregern gesucht werden, sehen wir heute eine Verlagerung zur Multiplex-Analytik. So kann bei einer ambulant erworbenen bakteriellen Diarrhoe gleichzeitig auf die häufigsten Erreger getestet werden und die Resultate liegen – im Gegensatz zur konventionellen Diagnostik mittels Kulturen – innerhalb weniger Stunden vor (Seite 10). Im Bereich urogenitaler Infekte ist die Multiplex-Analytik bereits Standard und das HPV-Screening hat spürbar an Aussagekraft gewonnen (Seite 15).

In diesem Editorial stehen bewusst die molekularbiologischen Methoden in der Mikrobiologie oder Virologie im Vordergrund. Es handelt sich um sehr schnelle, hochspezifische und in der Praxis erprobte Diagnostik-Verfahren. Deren Grundlagen sind vergleichbar mit genomischen Abklärungen, wobei letztere methodisch auf der Sequenzierung beruhen.

Der Jahreswechsel steht vor der Tür. Im Namen des gesamten Laborteams wünsche ich Ihnen bereits jetzt frohe Festtage und alles Gute im kommenden Jahr.

Freundliche Grüsse



Dr. sc. nat. Gert Risch

Update zur Münchner Nomenklatur III für zytologische Zervixdiagnostik

PD Dr. med. Florian Fritzsche · Dr. med. Roland Schuler Seit dem 1. Juli 2014 wird im deutschsprachigen Raum für die Befundwiedergabe von gynäkologischen Abstrichzytologien die Anwendung der Münchner Nomenklatur III (München III) als aktualisierte Version der seit 1990 verwendeten Münchner Nomenklatur II (München II) empfohlen.

Ein wesentlicher Nachteil von München II war die Zusammenfassung von leichten und mässigen Dysplasien in einer einzigen Kategorie (Pap IIID). Das entsprach weder der Biologie der Läsionen noch erlaubte es eine Vergleichbarkeit mit anderen Klassifikationssystemen; im Wesentlichen der aktuellen Bethesda Klassifikation (Bethesda 2014). Mit München III ist dieser Nachteil behoben worden. Abweichend von Bethesda 2014 wählte man bei München III analog zur traditionellen histologischen CIN (cervikale intraepitheliale Neoplasie) Einteilung ein dreistufiges Dysplasieschema mit leichter, mässiger und schwerer Dysplasie. In Bethesda 2014 werden hingegen mässige und schwere Dysplasie unter HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) zusammengefasst. Zweistufige Schemata haben nachvollziehbarerweise allgemein eine bessere Reproduzierbarkeit. Dadurch werden nach Ansicht der München III Autoren jedoch zytologisch mässiggradige Dysplasien überbewertet. Das dreistufige München III Schema erlaubt somit eine hinsichtlich Verlauf und Nachbeobachtungsverfahren separate Betrachtung der mässiggradigen Dysplasien und gleichzeitig eine Übertragbarkeit in Bethesda 2014 sowie im Dysplasiebereich auch (Abwärtskompatibilität) in München II. Die neu eingeführten Suffixe -p (platteneithelial), -g (glandulär),

-e (endometrial) und -x (andere) hinter der Pap Gruppe kennzeichnen den von einer Normabweichung betroffenen Zelltyp.

Orientiert an der klinischen Konsequenz wurden in München III unter der Gruppe Pap I alle unauffälligen Zytologiebefunde (mit und ohne entzündliche Veränderungen) zusammengefasst, entsprechend NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) in Bethesda 2014. Somit soll die Pap I Gruppe wieder die häufigste Gruppe in der Screeningroutine werden und dem Kliniker/in gleichzeitig auf einen Blick Entwarnung im Hinblick auf mögliche Dysplasien anzeigen. Die Gruppe II-a soll ebenfalls einen unauffälligen zytologischen Befund – morphologisch also entsprechend der Gruppe Pap I – kennzeichnen, bei dem aufgrund einer auffälligen klinischen oder zyto-/histologischen (Vorbefunde) Anamnese ggf. eine entsprechend der individuellen Konstellation abweichende klinische Nachbeobachtung empfohlen wird. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der beschriebenen Klassifikationen inklusive der LAST Modifikationen mit ihren jeweiligen Entsprechungen. Die Gruppe der Pap III-p/ASCH Läsionen ist dabei leider nicht befriedigend darstellbar, da neben benignen reaktiven Veränderungen auch höhergradige Dysplasien bis hin zu Karzinomen in die möglichen zugrunde liegenden Läsio-

nen eingeschlossen sind. Eine Abklärung ist (siehe auch unten) also sehr angeraten.

Im Frühjahr 2018 publizierten Marquardt und Ziemke eine Verlaufsbeobachtungsstudie ihrer auffälligen (ab Pap II-p/ASCUS) platteneithelialen Zervixabstrichbefunde (n=4162) seit Einführung von München III (2014) über etwa 2 Jahre. Dabei wurde der zytologische Eingangsbefund mit «positiven» (histologisch CIN2 und höher (CIN2+)) oder «negativen» (mind. 2x negativen Abstrich nach mind. 12 Monaten oder histologisch negativ bis max. CIN1) Endpunkten korreliert (Tab. 1).

Die Ergebnisse konnten erwartungsgemäss bestätigen, dass mit München III gynäkologische Zervixabstriche risikoabhängig klassifiziert werden. Dabei wird die Entscheidung für ein dreistufiges im Gegensatz zu einem zweistufigen (wie Bethesda 2014 und München II) Dysplasieschema durch signifikante Unterschiede in der Erwartungshäufigkeit einer histologischen high-grade Läsion nach Pap IIID1, Pap IIID2 und Pap IVa-p gestützt.

Hinsichtlich der nicht unbedeutenden kumulativen CIN2+ Häufigkeit bei initialem Pap II-p/ASCUS oder Pap IIID1/LSIL Befund merken die Autoren an, dass bei quasi all diesen Patientinnen in nachfolgenden

Tab. 1: Kumulatives Risiko in % in Abhängigkeit vom Eingangsbefund (Zeilen 3 und 4) und Folgebefunden von mind. IIID1(LSIL) (Zeile 5) oder gleichgearteten Folgebefunden (Zeile 6) nach Marquardt und Ziemke.

Eingangsbefund	II-p	IIID1	III-p	IIID2	IVa-p	≥IVb-p
Risiko für: CIN2+	7.27	17.07	46.30	62.44	98.07	100
CIN3+	4.96	9.32	37.57	45.80	87.47	100
CIN2+ bei Folgebefund ≥IIID1 (ohne pos. Folgebefund)	28.28 (0.65)	32.49 (1.13)	71.06 (19.69)	75.82 (30.94)		
CIN2+ bei wiederholt gleichem Befund	0.32	2.89	23.46	36.84		

Abb. 1: Klassifikationen gynäkologischer zervikaler Zytologie: plattenepitheliale Läsionen (Portio)

München III (2014)	Pap I & Pap II-a		Pap II-p, Pap III-p		Pap IIID1	Pap IIID2	Pap IVa-p	Pap IVb-p	Pap V-p
Bethesda (2014)	NILM		ASC-US ASC-H*		LSIL	HSIL		HSIL with features suspicious for invasion	Squamous cell carcinoma
München II (1990)	Pap I	Pap II	Pap III & Pap IIw		Pap IIID		Pap IVa	Pap IVb	Pap V
Histologie WHO 2014/LAST	Normal	Entzündliche / reparative Veränderungen	Atypien unklarer Signifikanz	LSIL (CIN 1 & CIN 2 p16 negativ)		HSIL (CIN 3 & CIN 2 p16 positiv)		Invasives Plattenepithelkarzinom	
Histologie traditionell				Leichte Dysplasie (CIN 1) mit/ohne HPV-Infektzeichen	Mässige Dysplasie (CIN 2)	Schwere Dysplasie und Carcinoma in situ (CIN 3)	Invasives Plattenepithelkarzinom		

Abkürzungen Bethesda und Histologie

NILM: negative for intraepithelial lesion or malignancy

ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance

*ASC-H: atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)

LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion

CIN: cervical intraepithelial neoplasia (1 = low grade; 2 = intermediate grade; 3 = high grade)

Ergänzungen zu München III

Suffixe: -p: plattenepitheliale Läsion

Abstrichkontrollen höhergradige Läsionen diagnostiziert wurden. Somit bleibt das beobachtende Zuwarten für diese Befunde weiterhin gerechtfertigt. Positive Vor- oder Folgebefunde (für Folgebefunde auszugsweise in Tabelle 1 dargestellt) steigern nicht überraschend auch das Risiko für CIN2+ Histologien im Vergleich zu einem solitären atypischen Befund. Dies unterstreicht die Wichtigkeit, den Befundverlauf konsekutiver zervikaler Abstrichuntersuchungen für eine Risikobewertung miteinzubeziehen. Auch wiederholt gleiche atypische Befunde sind mit einem höheren Risiko für eine CIN2+ Diagnose assoziiert, wobei hier ein grosser Sprung zwischen den Gruppen IIID1 und IIID2 (und auch III-p) zu erkennen ist. Dies zeigt erneut die Wichtigkeit der Unterscheidung zwischen leichter und mässiger Dysplasie, die mit München II noch nicht möglich war. Marquardt und Ziemke konnten weiterhin an ihrem Kollektiv zeigen, dass es für II-p/IIID1 und IIID2 Befunde hinsichtlich CIN2+/CIN3+ Risiko keine signifikanten Unterschiede bei einer Stratifizierung nach Altersgruppe (> bzw. <30 oder > bzw. <35 Jahre) gab. Somit sei eine aktivere Abklärung

von II-p oder IIID Befunden bei älteren Patientinnen im Vergleich zu jüngeren nicht gerechtfertigt. Bei III-p Befunden war das CIN2+ und CIN3+ Risiko bei jüngeren Patientinnen sogar signifikant erhöht im Vergleich zu älteren Patientinnen (56 % vs. 37 % und 46 % vs. 29 %), so dass hier immer eine konsequente Abklärung erfolgen sollte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die München III Klassifikation eine sinnvolle und notwendige Aktualisierung von München II darstellt, welche den Differenzierungsnachteil zur Bethesda Klassifikation aufhebt und sich in der Praxis mit einer guten Risikostratifizierung zu bewähren scheint. Aus traditionellen Gründen wird München II vielerorts weiterhin genutzt. Zur Vermeidung von Missverständnissen in der Kommunikation erachten wir es daher als sinnvoll zu erwähnen, welche Fassung (München II oder III) verwendet wurde bzw. ggf. beide separat und zu erhöhter Kompatibilität auch inklusive der aktuellen Bethesda Klassifikation im Befund auszuweisen.

Literatur

- 1 Marquardt, P. Ziemke, Münchner Nomenklatur III: Klassifikation nach Risiko. Pathologe 2018, 39:57-64.
- 2 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, 2017, AWMF Registernummer: 015/027OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom-praevention/> (abgerufen am: 01.06.2018).
- 3 H. Griesser, K. Marquardt, U. Schenck et al. Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix ab 1. Juli 2014. Frauenarzt November 2013, Heft 11.3.

Autoren

PD Dr. med. Florian Fritzsche
Dr. med. Roland Schuler
PATHODiagnostics AG
Bahnhofplatz 11 · 9100 Herisau
pathodiagnostics.ch

GAPP Studie: Genetic and Phenotypic Determinants of Blood Pressure and other Cardiovascular Risk Factors

GAPP-Studie in Vaduz startet in die dritte Runde ...

Kirsten Grossmann · Dr. Stefanie Aeschbacher Die GAPP Studie ist eine prospektive Beobachtungsstudie, in welcher das labormedizinische Zentrum Dr Risch in Zusammenarbeit mit dem Universitätsspital Basel die Entwicklung von kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht. Das Ziel dieser Kohortenstudie ist die Ursachenforschung von arterieller Hypertonie (Bluthochdruck) und anderen Risikofaktoren (z.B. Diabetes, hohe Blutfette, Entzündungsfaktoren), die für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verantwortlich sind.

Kardiovaskuläre Erkrankungen, wie der Herzinfarkt oder Schlaganfall, gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen ist von grösster Wichtigkeit und beginnt bei der Verhinderung von entsprechenden Risikofaktoren. Präventions- und Therapiestrategien können jedoch nur gezielt entwickelt und umgesetzt werden, wenn man die Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren versteht.

Über die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen ist bisher schon einiges bekannt, jedoch nicht genügend über kardiovaskuläre Risikofaktoren, welche dann über die Zeit zu kardiovaskulären Erkrankungen führen können. Klar ist, dass der persönliche Lebensstil und auch die Erbkomponente eine wichtige Rolle spielen bei der Entwicklung von Bluthochdruck, Diabetes oder Hypercholesterinämie (zu hohe Cholesterin Werte).

Auf Grund der jungen, gesunden Studienpopulation und dem Studiendesign der GAPP-Studie können kardiovaskuläre Risikofaktoren über die Zeit beobachtet und mit verschiedensten potenziellen Markern in Zusammenhang gebracht werden. Eine Langzeitstudie von diesem Format ist in Europa einzigartig und von sehr hohem Stellenwert.

Untersuchungsablauf bietet eine Fülle an Daten für Wissenschaft und Forschung

Die Untersuchungen im Studienzentrum Vaduz umfassen das Ausfüllen eines Fragebogens, in dem detaillierte Angaben über Gesundheit, Freizeitaktivitäten, psychisches Wohlbefinden und das Ernährungsverhalten der Studienteilnehmer/innen erfasst werden. Anschliessend wird drei Mal der Blutdruck

gemessen sowie Gewicht, Grösse, Bauch- und Hüftumfang bestimmt. Nach der körperlichen Untersuchung wird ein Lungenfunktionstest (Spirometrie) durchgeführt, ein Ruhe-EKG und eine Messung der Körperzusammensetzung gemacht. Am Ende der Untersuchungen werden Blut- und Urinproben entnommen, welche zur Analytik weiter in das Labor gehen. Gleichzeitig werden Blutproben vom GAPP Team abgefüllt und in der sogenannten GAPP-Biobank bei -80 Grad eingefroren.

Aktueller Stand

In der GAPP Baseline Untersuchung (2010-2014) wurden ca. 2170 gesunde, in Liechtenstein wohnhafte Personen im Alter zwischen 25-41 Jahren eingeschlossen. Die Folgeuntersuchung (GAPP 2) startete im April 2014 und endete im April 2018. Insgesamt konnten 1740 Probanden (80%) motiviert werden auch ein zweites Mal an der Studie teilzunehmen. Im Mai 2018 wurde mit der dritten Runde der GAPP-Studie begonnen. In diesem Jahr wurden bereits über 500 Probanden in das Studienzentrum in Vaduz eingeladen.

Die in der Studie gewonnenen Erkenntnisse sind umso wertvoller, je vollständiger die Teilnahme an den Verlaufsuntersuchungen ist. Auch werden keine neuen Probanden in die Studie aufgenommen. Ziel ist es, die vor acht Jahren eingeschlossenen Probanden auf lange Sicht zu beobachten. Daher ist die Teilnahme eines jeden einzelnen Studienteilnehmers für die GAPP Studie von grosser Wichtigkeit.

Um aus der Fülle an gesammelten Daten einen guten wissenschaftlichen Datensatz zusammenstellen zu können, ist das GAPP Team mit dem sogenannten «Data

Cleaning» des Follow-Up1 Datensatzes gefordert. Ab Frühling 2019 werden die ersten Analysen unter Einbeziehung des erstellten Datensatzes erwartet um daraus ab nächstem Jahr wissenschaftliche Analysen durchführen zu können.

Wertvolle Gesundheitsuntersuchung für Probanden

Für die an der GAPP Studie teilnehmenden Probanden sind die Untersuchungen ein sehr guter Gesundheits-Check-up. Als direkten Nutzen erhalten alle Probanden ihre Ergebnisse der wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Finanzierung & Partner

Die GAPP-Studie wird in Zusammenarbeit mit dem Amt für Gesundheit in Liechtenstein, dem Universitätsspital Basel und der McMaster Universität in Hamilton, Kanada durchgeführt.

Die Finanzierung erfolgt durch den Schweizerischen Nationalfond, die Schweizerische Herzstiftung, das Universitätsspital Basel, die Hanel Stiftung, die Mach-Gaensslen Stiftung, die Schweizerische Hypertoniegesellschaft, die Schiller AG und durch das labormedizinische Zentrum Dr Risch.

Resultate für Wissenschaft und Forschung

Dank der oben genannten Partner und deren Finanzierung konnten mittlerweile über 30 Publikationen in renommierten Fachzeitschriften erfolgen, mehr als 16 Dissertationen abgeschlossen und über 24 medizinische Masterarbeiten angefertigt werden. Einige aus der GAPP Studie erfolgten Publikationen sind öffentlich zu



gänglich über www.blutdruck.li/de/publications. Interessierte können sich an das Studienzentrum in Vaduz für weitere Publikationen wenden.

Internationale Richtlinien für die Forschung am Menschen

Das GAPP Team arbeitet nach international anerkannten Regeln und Richtlinien zur Forschung am Menschen und erfüllt diese nach bestem Wissen und Gewissen. Diese Regularien schützen den Menschen, der an dem Forschungsprojekt teilnimmt. Zum Beispiel gibt es das Humanforschungsgesetz (HFG). Dieses legt fest, welche wissenschaftlichen Anforderungen für die Forschung am Menschen erfüllt sein müssen. Ein weiterer Begriff in diesem Zusammenhang ist GCP.

Diese Abkürzung steht für «Good Clinical Practice». GCP ist ein internationaler Standard zur Planung, Durchführung, Berichterstattung, Auswertung, Dokumentation und Monitoring von klinischen Studien. Es dient der Sicherstellung, dass Daten und Ergebnisse glaubwürdig und korrekt sind. GCP schützt – wie auch das Humanforschungsgesetz – die Rechte, Integrität und Vertraulichkeit der Identität jedes Studienteilnehmers/jeder Studienteilnehmerin.

GAPP Studie in der Liechtensteiner Presse

In den beiden Liechtensteiner Zeitungen «Volksblatt» und «Vaterland» erschien am 05. September der Artikel «GAPP-Studie von grossem Interesse». Der Liech-

tensteiner Gesundheitsminister Mauro Pedrazzini traf sich in Lindau mit seinen deutschsprachigen Amtskolleginnen und -kollegen aus Deutschland, Österreich, der Schweiz und Luxemburg, zum sogenannten Gesundheitsquintett. In ihrem jährlichen Arbeitstreffen sprachen die Gesundheitsministerinnen und -minister auch über die GAPP Studie als interessantes Forschungsprojekt, das für Volkskrankheiten eine hohe Anzahl an Beobachtungsmöglichkeiten bietet.

Autorinnen

Kirsten Grossmann
GAPP Studie
labormedizinisches zentrum Dr Rischch · Vaduz
kirsten.grossmann@risch.ch
Dr. Stefanie Aeschbacher
Universitätsspital · Basel

Cotinin – der Biomarker für die Nikotin-Exposition

PD Dr. rer. nat. Christoph Seger · Bernadette Näscher · Christian Timm Der inhalative Tabakkonsum («das Rauchen») stellt ein weltweit relevantes Gesundheitsproblem dar, welches auch vor der Schweiz nicht Halt macht. Die volkswirtschaftlichen Kosten und Konsequenzen sind unbestritten und seit vielen Jahren wohl bekannt. Das Rauchen wird seitens des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) als Sucht eingeschätzt. Die im Rahmen der «Strategie Gesundheit 2020» etablierte «Nationale Strategie Sucht 2017 - 2024» stellt «Rauchen» gleichrangig neben nur drei weitere Kategorien: «Illegale Drogen», «Alkohol» und «Spielsucht».

Es wird in diesem Kontext seitens der politisch verantwortlichen Gestalter klar festgehalten, dass es ein vorrangiges Ziel der Gesundheitspolitik sein muss, die «*Verbesserung der Vorbeugung, Früherkennung und Bekämpfung von Suchterkrankungen [...] voranzutreiben, damit «schädliche Auswirkungen auf die Betroffenen, ihre Familien, das Gemeinwesen sowie auf die Unternehmungen reduziert werden können.»*¹ Der Anteil der täglichen Raucher in der Schweiz beträgt rund 20-25%, insbesondere bei Jugendlichen ist daher die Prävention von grosser Bedeutung – sie wird als wichtiger politischer Auftrag verstanden.

Nikotin und Cotinin

Wann immer dem Körper Nikotin zugeführt wird, kommt es zu einer Verstoffwechslung dieses pflanzlichen Alkaloides, welches in der Natur der Tabak-Pflanze als starkes biogenes Insektizid in der Abwehr von Fressfeinden dient. Als Hauptquelle der Aufnahme in den menschlichen Organismus gilt die inhalative Exposition im Rahmen des aktiven Tabak-Rauchens; aber auch das passive Rauchen ist ein wichtiger Weg des Nikotins in den Körper.² Rund 10% des inhalierten Nikotins gelangt in die Zirkulation und entfaltet dort binnen weniger Sekunden seine parasymphatisch-aktivierende Wirkung an den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren. Da die systemische Halbwertszeit von Nikotin mit 2-3 Stunden relativ kurz ist, wird für die diagnostische Überwachung der Exposition nicht Nikotin selbst, sondern sein Haupt-Metabolit Cotinin eingesetzt. Rund zwei Drittel des aufgenommenen Nikotins werden in der Leber über das Enzym CYP2D6 zu Cotinin metabolisiert, welches wiederum zu rund einem Sechstel ohne weitere Veränderungen über den Urin ausgeschieden wird. Die Halbwertszeit von Cotinin ist gegenüber Nikotin mit 12-20 Stunden signi-

fikant verlängert; Cotinin kann daher über einen Zeitraum von 3-4 Tagen als Marker für eine Nikotinaufnahme dienen.

Diagnostischer Einsatz von Cotinin

Nikotin und sein Metabolit Cotinin sind auf Grund der klar umrissenen Pharmakokinetik hervorragende Surrogat-Marker für den Tabak-Konsum. Damit wird es möglich über Spiegelmessungen dieser Stoffe auch die Exposition gegenüber den mit diesem Konsum assoziierten schädigenden (kanzerogenen) Begleitstoffen abzuschätzen. Die herausragende Stellung von Cotinin in der Tabakexpositionsüberwachung wird durch seine Aufnahme in die internationale europäische Initiative COPHES/DEMOCOPHES zum «Human Biomonitoring» (HBM) unterstrichen. Im Rahmen von DEMOCOPHES wurden in 27 Staaten Europas inklusive der Schweiz rund 1800 Mutter – Kind Paare auf vier als relevant erkannte Noxen untersucht – neben Cotinin waren dies die Schwermetalle Quecksilber, Cadmium und die Stoff-Gruppe der Phthalate (Weichmacher in Kunststoffen). Diese Zusammenstellung unterstreicht einmal mehr die gesundheitsökonomische Bedeutung des Tabakkonsums und den Stellenwert von Cotinin-Spiegelmessungen in der transnationalen Präventionspolitik. DEMOCOPHES hat ganz im Einklang mit anderen Studien gezeigt, dass – neben der klaren Aussage, dass Cotinin es erlaubt Raucherinnen zu identifizieren – Cotinin-Spiegel rauchender Mütter mit denen der nur passiv exponierten Kinder ausserordentlich gut korrelieren.³

Es wird somit klar, dass Cotinin nicht nur dazu dienen kann, den Raucherstatus einer Person – z. B. im Zusammenhang mit der aufgeforderten Selbstdeklaration – zu überprüfen, sondern dass die Cotinin Messung einen sehr hohen Stellenwert im Rahmen der Expositions-Überwachung

von Passivrauchern, der Abusus-Prävention bei Jugendlichen und der Suchtbekämpfung in allen Altersgruppen einnimmt.

Besonders im Rahmen einer Raucherentwöhnungs-Behandlung ist es von grosser Bedeutung, vor Behandlungsbeginn einen basalen Cotinin-Spiegel zu messen, um mit weiteren Messungen in der medikamentösen Nikotinersatzbehandlung eine adäquate Nikotin-Exposition sicherzustellen. In diesem Kontext dient Cotinin also als TDM-Marker («Therapeutic Drug Monitoring», therapeutische Überwachung von Medikamentenspiegeln) für die Nikotinsubstitution.

Ein weiteres wichtiges Anwendungsfeld für die Cotinin-Spiegelmessung ist in der TDM-Überwachung von Medikamentengaben im Rahmen der personalisierten Pharmakotherapie gegeben. Die Metabolisierung (= Entgiftung) von Rauchinhaltsstoffen (polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, PAKs) läuft in der Leber über Monooxygenasen vom Typ CYP1A2 ab. Diese CYP-Klasse verstoffwechselt neben den PAKs eine Reihe bedeutender Substanzklassen, darunter eine Vielzahl von Antidepressiva und Antipsychotika⁴. Wird nun auf Grund eines veränderten Rauchverhaltens (z. B. als eine Lifestyle-Änderung im Zuge einer ambulanten Psychotherapie) die PAK Exposition verändert, werden bei gleichbleibender Dosierung die Spiegel derjenigen Medikamente ansteigen, welche CYP1A2 Substrate sind. Es kann zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Ebenso muss damit gerechnet werden, dass bei einer Intensivierung des Nikotin-Konsums (z. B. als Stress-Folge des psychisch labilen Patienten) die Spiegel der Medikamente absinken, ein Wirkungsverlust ist möglich. Hier bietet die Spiegelbestimmung des Cotinin im Verlauf die Möglichkeit, ohne grossen Aufwand und unabhängig von der Selbstdeklaration durch den Patienten/Klienten, die Verände-

zung des Rauch-Verhaltens zu beobachten. Es ist zu beachten, dass im Rahmen der Nikotinersatztherapie die PAK-Exposition wegfällt, während der Cotininspiegel (wie weiter oben bereits besprochen) konstant bleiben soll. In diesem Fall kann der Eintritt von Nebenwirkungen oder Wirkverlust **nicht** mit dem Cotininspiegel korreliert werden.

Massenspektrometrie in der Cotinin-Analytik – nun auch für den Speichel verfügbar

Von ganz entscheidender Bedeutung für den Erfolg jeglichen Einsatzes von Cotinin-Spiegelmessungen ist jedoch die Verwendung einer Messmethode, welche den höchsten analytischen Ansprüchen genügt, sowie die Verwendung von Grenzwerten welche es erlauben, Raucher von Nicht- oder Passivrauchern klar zu unterscheiden.

Dem LMZ Dr Risch steht nunmehr eine neue massenspektrometrische (LC-MS/MS) Methode zur Cotinin-Bestimmung zur Verfügung. Die Massenspektrometrie wird in TDM und Toxikologie gleichermaßen als analytischer Gold-Standard verstanden. Sie ist immunologischen Methoden in der Regel auf Grund des Mess-Prinzips generell in vielen Aspekten überlegen.^{5,6} Die neue Plattform erlaubt es – auch dies ein wichtiger Vorteil gegenüber vielen immunologischen Methoden – die Cotinin-Messung aus den drei wichtigen Untersuchungsmaterialien Serum, Urin und Speichel mit gleichartiger Richtigkeit und Genauigkeit zu untersuchen. Es steht dem Zuweiser/der Zuweiserin daher frei, das für sein/ihr Patientenkollektiv optimale Spezimen zu wählen. Speziell im pädiatrischen Kollektiv oder in der ambulanten Raucherberatung wird hier wohl die nicht-invasive Gewinnung des Speichels eine willkommene Alternative zu Serum oder Urin darstellen; diese Analytik war bis dato kaum in dieser Qualität anbietbar.

Cut-Off Werte zur Unterscheidung von Rauchern und Nichtrauchern

Generell gilt für einen Grenzwert, welcher Raucher von Nicht- oder Passivrauchern unterscheiden soll, dass je tiefer er angesetzt wird, desto sicherer Raucher erfasst werden. Der Test wird so bezüglich «Rauchen» sensitiver. Die Optimierung der

Sensitivität geht aber mit einem Verlust an Spezifität einher, d.h. es wird bei der Anwendung eines tieferen Cut-Offs ein immer grösserer Anteil der Nicht- oder Passivraucher als Raucher klassifiziert. Von grosser Bedeutung ist auch, dass sich optimale Cut-Off Werte zur Unterscheidung zwischen Rauchern und Nicht- oder Passivrauchern an der Prävalenz der Raucher in der Gesellschaft orientieren müssen. Denn nur so kann vermieden werden, dass zum Beispiel in einer Population mit einem hohen Raucheranteil durch die Anwendung von zu tiefen Grenzwerten, exponierten Personen (=Passivraucher) fälschlicherweise ein aktiver Konsum unterstellt wird.

Die optimalen Cut-off Werte für den Schweizer Raum wurden rezent in der Literatur ausführlich besprochen.⁷ Die Autoren, welche sich als klinisch tätige Pneumologen in ihrem Artikel dezidiert dem Cotinin Cut-off widmen, orientieren sich in ihrer Analyse an Arbeiten aus Populationen, deren legislative Situation und deren Anteil an aktiven Rauchern mit der Schweiz vergleichbar ist. Neben Grenzwerten für Raucher muss auch an die Unterscheidung von Nichtrauchern mit oder ohne Exposition zum Rauchen gedacht werden. Diese Unterscheidung ist naturgemäss schwieriger und die Datenlage zeigt, dass das Thema noch nicht erschöpfend behandelt worden ist. Es kann trotzdem angenommen werden, dass es unterhalb des Raucher-Cut-off Wertes einen Konzentrationsbereich gibt, in welchem Passivraucher-Spiegelwerte typischerweise zu finden sind. Die Untergrenze dieses Bereiches wird mit 1/5 des Raucher-Cut-off Wertes angesetzt. Daher gelten nach Gruber und Schuurmans⁷ folgende vom Spezimen abhängige Cut-off Werte:

Tab. 1: Raucher-Cut-off Werte			
in [µg/l]	Urin	Serum	Speichel
Raucher	>50	> 10	> 12
Passivraucher	> 10	>2	>2,3
Nichtraucher	≤ 10	≤2	≤2,3

Die Verwendung von E-Zigaretten und ähnlichen modernen Hilfsmitteln im Zusammenhang mit Nikotin- oder Tabakkonsum hat noch nicht genügend wissenschaftli-

che Aufmerksamkeit hervorgerufen, um die oben genannten Cut-off Werte mit ausreichender Sicherheit auch auf diese Konsumentengruppe anzuwenden. Sowohl die grosse technische Bandbreite der Hilfsmittel wie auch Unterschiede in Zusammensetzung und Formulierung der eingesetzten Flüssigkeiten lassen keine generellen Aussagen zu. Bekannt ist aber, dass durchaus Nikotin- und Cotinin-Spiegel erreicht werden können, wie man sie aus dem konventionellen Tabak-Konsum bereits kennt.⁸ Das ist mittlerweile auch für die Schweiz von Bedeutung, da seit einem Urteil des Bundesverwaltungsgerichts im Frühjahr dieses Jahres der Verkauf von nikotinhaltigen Flüssigkeiten für E-Zigaretten aus dem EU/EWR Raum erlaubt ist; die Risiken die mit dem Inverkehrbringen von nikotinhaltigen E-Zigaretten verbunden sind – speziell in der Gruppe der Minderjährigen – aber noch nicht abgeschätzt werden können.⁹ Daher ist auch hier bei entsprechender klinischer Fragestellung, z.B. im Zusammenhang mit einem Abhängigkeitsverhältnis zum E-Zigarettenkonsum, ein Cotinin-Monitoring durchaus angebracht.

Anforderung der Cotinin-Messung

Unabhängig vom Spezimen werden nur 200 µl Material für die Bestimmung benötigt. Da die Cotinin-Stabilität bei Raumtemperatur nicht über längere Zeiträume gewährleistet ist, ist ein gekühlter Transport notwendig. Beträgt die kombinierte Lager- und Transportzeitspanne voraussichtlich mehr als 48 Stunden, so sind die Proben tiefgekühlt zu lagern. Der Transport kann anschliessend (sofern kürzer als 48 Stunden) gekühlt erfolgen.

Literatur

auf www.risch.ch/riport abrufbar

Autoren

PD Dr. rer. nat. Christoph Seger
 Abteilungsleiter Spezialchemie
christoph.seger@risch.ch
 Bernadette Näscher · Biotechnologin FH
bernadette.naescher@risch.ch
 Christian Timm · Teamleiter Spezialchemie
christian.timm@risch.ch
 labormedizinisches zentrum Dr Risch · Buchs

Das LMZ Dr Risch gratuliert

Pedro Medina Escobar und **Nadia Wohlwend** haben das berufsbegleitende Doktoratsstudium «Medizinische Wissenschaft» an der UFL erfolgreich absolviert. Im feierlichen Rahmen nahmen sie am 9. Juni 2018 ihre Urkunden entgegen.



von links nach rechts: Gert Risch, Pedro Medina Escobar, Nadia Wohlwend, Lorenz Risch

Die beiden Dissertationen zu den Themen «Paradigmenwechsel: neue Technologien revolutionieren die medizinische Mikrobiologie» und «Neuere Aspekte zur Diagnostik des Diabetes Mellitus» werden im Nachfolgenden vorgestellt. Das LMZ Dr Risch gratuliert herzlich und wünscht Pedro Medina Escobar und Nadia Wohlwend eine weitere erfolgreiche berufliche Zukunft.

Paradigmenwechsel: neue Technologien revolutionieren die medizinische Mikrobiologie

Dr. scient. med. Nadia Wohlwend In der medizinischen Mikrobiologie befinden wir uns inmitten einer Zeit des Umdenkens und der monumentalen Veränderungen. Nachdem sich die mikrobiologischen Methoden über ein Jahrhundert kaum veränderten, sind nun viele neue Technologien verfügbar. Molekularbiologische und massenspektrometrische Methoden zählen zu den heutigen Schlüsseltechnologien. Im Zusammenspiel dieser Technologien und einer immer weiter fortschreitenden Automatisierung der traditionellen Mikrobiologie, werden Laborprozesse beschleunigt, sensitiver, standardisierter und effizienter.

Diese Dissertation umfasst verschiedene Manuskripte zu aktuellen Problemstellungen im Routinelabor. Im Fokus stehen die obengenannten Schlüsseltechnologien Molekularbiologie und Massenspektrometrie.

Automatisierung – «Liquid-based microbiology»

Im Jahre 1890 wurden die Koch'schen Postulate zur Definierung eines Krankheitserregers beschrieben. Die zu dieser Zeit eingeführten Kultur-basierten Nachweismethoden werden heute noch angewendet und stellen noch immer die Grundlage zur Resistenzprüfung. Doch auch die klassische Mikrobiologie hat sich weiterentwickelt. Heutzutage sind Nährmedien kommerziell erhältlich und können, je nach Laborausstattung, bereits vollauto-

matisch verarbeitet werden (vgl. Abb. 1). Die Dauer des klassischen Kulturverfahrens von 2-3 Tagen bleibt trotz Automatisierung bestehen. Die automatisierte Mikrobiologie setzt flüssige Patientenproben voraus. Durch die Verwendung von universellen, flüssigen Abstrichtransportmedien (OptiSwab, Puritan oder ESwab, Copan) wird das Konzept der «liquid-based microbiology» realisierbar. Diese Patientenproben können sowohl für Kultur-basierte als auch für molekularbiologische Methoden (PCR) verwendet werden.^{1,2} Dies vereinfacht viele Prozesse für den behandelnden Arzt/Ärztin, als auch für das Labor und macht Reflextestungen möglich. Ein wichtiges Beispiel dafür ist die kulturelle Bestimmung der phänotypischen Resistenz von *N. gonorrhoeae* bei positivem PCR Resultat. Somit sind wir auch in der

heutigen medizinischen Mikrobiologie auf Kultur-basierte Technologien angewiesen.

MALDI-TOF MS

Kulturell nachgewiesene Erreger müssen mittels einer etablierten Methode identifiziert werden. Früher wurden dafür aufwändige und zeitintensive phänotypische Merkmale dieser Isolate geprüft. Heutzutage stehen uns zusätzlich genomische (PCR) und proteomische Methoden (Matrix-assisted laser desorption ionization Time-of-Flight Massenspektrometer, MALDI-TOF MS) zur Verfügung. MALDI-TOF MS hat die medizinische Mikrobiologie revolutioniert. Diese Methode ermöglicht eine Identifizierung von gram-positiven, gram-negativen aeroben und anaeroben Bakterien, Mykobakterien, Hefen und

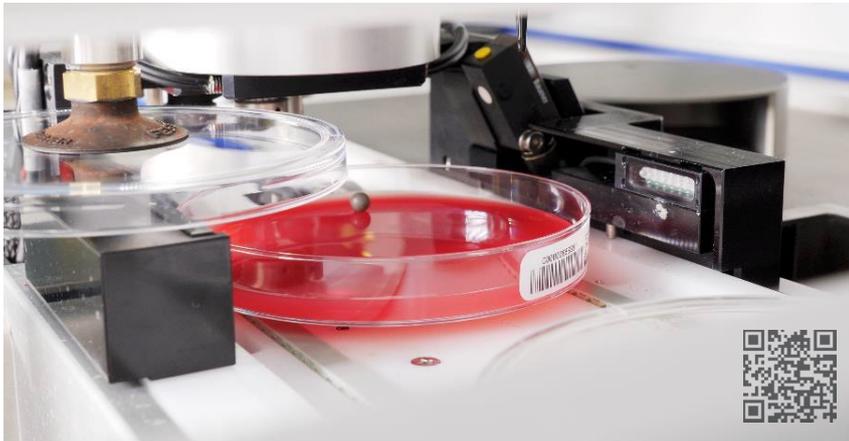


Abb. 1: BD Kiestra TLA. Automatisierung der klassischen Mikrobiologie. labormedizinisches Zentrum Dr. Risch, Liebefeld (präsentiert am Symposium for infectious diseases: diagnostics in change, Bern, 22. November 2017).

Schimmelpilzen.³ Die Durchführung benötigt wenig Biomasse, ist sehr schnell und spezifisch. Sie beruht auf dem Vergleich des gemessenen Protein-Profil (v.a. Ribosomale Proteine) mit der im System hinterlegten Datenbank. Das Potential von MALDI-TOF MS ist dadurch jedoch nicht vollends ausgeschöpft. Dies zeigt Oberle *et al.* mit einer Studie zur Überwachung von nosokomialen Übertragungen anhand von *E. coli*.⁴ Mittels hochauflösender massenspektrometrischer Methode können verschiedene Klone gleicher Spezies anhand ihres spezifischen Proteinprofils erkannt werden. In Ausbruchssituationen wird dadurch eine erste, zeitnahe (real time) und kostengünstige Beurteilung des Ausbruchs möglich.

Molekularbiologie – PCR

Die Molekularbiologie hat sich schon vor längerer Zeit in der medizinischen Mikrobiologie etabliert. Jedoch galt dies vor allem dem Nachweis von nicht kultivierbaren Infektionserregern. Die routinemässig durchgeführte Molekularbiologie zeigt heute einen wesentlich höheren Automatisierungsgrad, was eine molekularbiologische Routine-Diagnostik zulässt. Ein Beispiel dafür ist unsere Arbeit, die den Nachweis der wichtigsten ambulant erworbenen, bakteriellen Durchfallerreger mittels Kultur und PCR vergleicht.⁵ Darin wird beschrieben, dass der molekularbiologische Nachweis von *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. und *Shigella* spp. der Kultur in Bezug auf

Schnelligkeit und Sensitivität überlegen ist. Für epidemiologische Untersuchungen und zur Erhebung von Resistenzdaten bleibt die Kultur trotzdem ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik. Deshalb wird nach positivem PCR-Screening, der Infektionserreger gezielt mittels Kultur gesucht (Reflextestung). Ist die Vitalität des Bakteriums (z.B. nach erfolgter Antibiotikagabe) bereits angeschlagen, ist der kulturelle Nachweis nicht mehr möglich, mit der empfindlichen PCR Methode jedoch schon.

Mycoplasma genitalium

Der molekularbiologische Nachweis von *M. genitalium* inklusive resistenz-assoziierten Mutationen ist bis heute kein Bestandteil der Routinediagnostik, kann aber bei schwer kultivierbaren Erregern wie *M. genitalium* entscheidend sein. Dies zeigen die Daten erhoben im Rahmen der STAR Studie. *M. genitalium* ist ein sexuell übertragenes Bakterium, das mit urogenitalen Beschwerden in Verbindung gebracht wird. Makrolide und Fluoroquinolone sind die zur Behandlung meist verwendeten Antibiotika. Wie auch in anderen Ländern konnte in der Schweiz eine hohe Rate an Makrolidresistenz-assoziierten Mutationen nachgewiesen werden ($\approx 34\%$). Eine empirische Behandlung mit Azithromycin kann in diesen Fällen zu Therapiemisserfolgen führen. Deshalb wird die Überwachung von Resistenz-assoziierten Mutationen empfohlen.⁶

Konklusion

Die medizinische Mikrobiologie erfindet sich zurzeit neu. Eine zeitnahe, sensitive und standardisierte Diagnostik wird angestrebt. Dieser medizinische Mehrwert nimmt direkten Einfluss auf das Patientenmanagement und führt zur frühzeitigen, adäquaten Therapie. Dadurch verkürzt sich die Länge des Spitalaufenthalts, das Risiko für nosokomiale Infektionen und schlussendlich auch die damit verbundenen Gesundheitskosten.

Literatur

- 1 Wohlwend N, Halter R, Egli K, Ritzler M, Risch L, Risch M, Bodmer T EM. 2018. ECCMID Madrid. PCR meets liquid-based microbiology – a validation study of the cobas® 6800 CT/NG assay using SwabAX transport media.
- 2 Wohlwend N, Ilijaz R, Thiermann S, Risch M, Ritzler M SB. 2017. SSM Basel. A PCR-based Approach for Diagnosis of Vaginitis.
- 3 Wohlwend N, Hohler D, Egli A EW. 2017. ECCMID Wien. Identification of molds by MALDI-TOF mass-spectrometry Biotyper – comparison and optimization of protocols.
- 4 Oberle M, Wohlwend N, Jonas D, Maurer FP, Jost G, Tschudin-Sutter S, Vranckx K, Egli A. 2016. The Technical and Biological Reproducibility of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) Based Typing: Employment of Bioinformatics in a Multicenter Study. PLoS One 11:e0164260.
- 5 Wohlwend N, Tiemann S, Risch L, Risch M, Bodmer T. 2016. Evaluation of a Multiplex Real-Time PCR Assay for Detecting Major Bacterial Enteric Pathogens in Fecal Specimens: Intestinal Inflammation and Bacterial Load Are Correlated in *Campylobacter* Infections. J Clin Microbiol 54:2262–2266.
- 6 Wohlwend N, Buob F, Ritzler M, Risch M, Risch L, Hauser CV, Schmidt AJ, Vernazza P EM. 2018. ECCMID Madrid. First macrolide and fluoroquinolone resistance data for *Mycoplasma genitalium* in Switzerland.

Autorin

Dr. scient. med. Nadia Wohlwend
 cand. FAMH Medizinische Mikrobiologie
 labormedizinisches Zentrum Dr. Risch · Buchs
 nadia.wohlwend@risch.ch

Neuere Aspekte zur Diagnostik des Diabetes Mellitus

Dr. med. et scient. med. Pedro Medina Escobar Diese Dissertation hat sich mit mehreren Aspekten der Diagnostik des Diabetes mellitus (DM) beschäftigt.

Erstens wurden verschiedene Typen an Entnahmegefässen (NaF und die neuen Citrat-NaF) zur Blutglucose-Messung und ihren Einfluss auf die Stabilität der Blutglucose untersucht. Das NaF-Transportmedium ist für eine 8 bis 10%ige Abnahme in der ersten Stunde bekannt. Die neuen Stabilisatoren scheinen eine Alternative zu sein. Aufgrund der Notwendigkeit einer vollständigen Füllung des Röhrchens, ein Problem, welches bei Gerinnungsuntersuchungen eine bekannte relevante Fehlerquelle darstellt, und der Notwendigkeit einer Applizierung eines Korrekturfaktors, der in den heute gängigen Laborinformationssystemen nicht Röhrchen-spezifisch hinterlegt werden kann, ergeben sich deutliche Zweifel, ob das Citrat-Puffer Röhrchen eine Verbesserung der Situation mit sich bringen wird.¹ Zu gross ist die Wahrscheinlichkeit für grobe Fehler, welche vom Ausmass her die Abnahme der Blutglucosekonzentration des langsamen Glycolyse Hemmers NaF bei Weitem übersteigen.

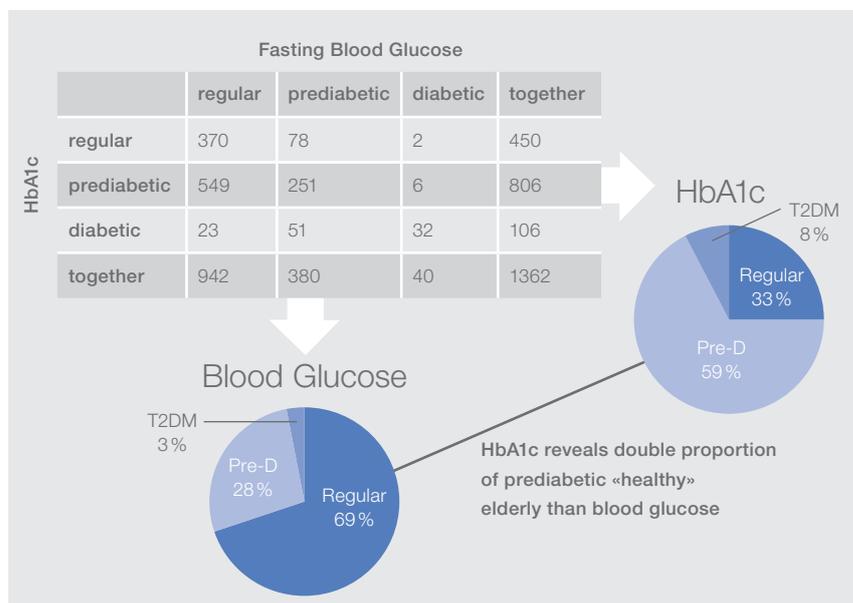
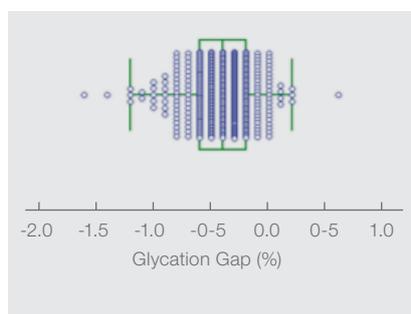


Abb. 2: Bildliche Darstellung der tabellarischen Klassifizierung der Probanden gemäss gesunden, prädiabetischen und diabetischen ADA-Kriterien. Die Kreisdiagramme stellen die prozentualen Anteile der einzelnen Kategorien dar. HbA1c teilt doppelt so viele Probanden als Prädiabetes, bzw. T2DM ein.



Reference Interval	Limit (%)	90 % CI
Upper	0.14	0.09 - 0.19
Lower	-0.94	-0.98 - -0.88

Abb. 1. GG in der SENIORLAB-Population: Die Werte aller qualifizierter TeilnehmerInnen gruppieren sich eng um den Bereich < 0.5 . In der Tabelle sind die Grenzen des Referenzintervalls zusammen mit dem 90 % CI angegeben.

Im Weiteren wurde die Häufigkeit des Auftretens von Insulinresistenz (IR) bei Senioren und identifiziertes Alter und Geschlecht als assoziierte Faktoren angeschaut. Die Probanden stammen aus der SENIORLAB-Studie. Diese Studie schliesst gesunde evaluierbare TeilnehmerInnen ab einem Alter von 60 Jahren ein, bei welchen der HOMA-INDEX (HI) berechnet wurde. In der Altersgruppe 60-64 ($n=237$; $w=126$, $m=111$) betrug der HI-Mittelwert $w=1.7$ und $m=2.7$. Bei den Probanden älter als 85 ($n=90$; $w=59$, $m=31$) lag der HI v.a. bei Frauen deutlich höher ($w=2.5$ und $m=2.4$). Wir haben nach der Beurteilung aller Altersgruppen beobachtet, dass der HI mit dem Alter mit einem Peak in der Gruppe der 75-79 Jährigen steigt. Die IR ist ein ernstzunehmendes Faktorrisiko für T2DM und kardiovaskuläre Erkrankungen mit einer dynamischen Altersentwicklung. In dieser Studie wurden signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern gezeigt.

Zudem wurde ein weiterer Marker der Diagnostik von Glucosstoffwechselstörungen, das Glycation Gap (GG), bei Senioren (SENIORLAB) ohne Glucosstoffwechselstörung, bei Senioren mit Prädiabetes und DM untersucht. Dabei konnten Referenzintervalle identifiziert werden (Abb. 1).

Das GG wurde vorgeschlagen, diese interindividuellen Unterschiede zu erkennen. Wir hatten die Hypothese, dass die Glykosylierung zwischen HbA1c und anderen Serumproteinen in älteren Personen anders sein könnte. Die Dissertation untersuchte Zusammenhänge zwischen dem GG und Entzündung, Hyperlipidämie und Nierenfunktion. Zudem offeriert sie nun Referenzintervalle für Senioren. Diese wurden als solche noch nie beschrieben. Dies könnte die Basis schaffen, bei Senioren implausible HbA1c Werte auf eine Irregularität in der intrazellulären Glykierung von HbA1c hin zu überprüfen. Allerdings bleibt

Personelles

hier anzumerken, dass es bezüglich dem Glycation Gap Konzept noch einige offene Fragen gibt.² Ein Geschlechtsunterschied, wie in unserer Studie gesehen, muss von anderen Studien noch bestätigt werden.

Letztlich beschäftigte sich die Dissertation mit der Häufigkeit des Prädiabetes und des unerkannten DM bei Senioren aus der SENIORLAB-Studie und konnte zeigen, dass es einen wesentlichen Unterschied macht, mit welchem der beiden vorgeschlagenen Parameter zur Diabetes Diagnostik (Nüchternblutzucker (NBZ) und HbA1c) gemessen wird (Abb. 2).

Die Resultate veranschaulichten, dass bei Senioren die Fraktion von Individuen mit unerkanntem DM oder Prädiabetes mehr als verdoppelt wird, wenn zusätzlich zum NBZ das HbA1c zur Diagnostik des DM herangezogen wird.³ Zudem konnte gezeigt werden, dass Individuen, die in der Markerkombination NBZ und HbA1c nur einen Marker im diabetischen Bereich hatten, gegenüber Individuen mit beiden Markern im non-diabetischen Bereich erhöhten HI aufwiesen.

Literatur

- 1 Lippi G et al. Improving quality in the preanalytical phase through innovation, on behalf of the European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE). Clin Chem Lab Med. 2017;55(4):489-500.
- 2 Sacks DB et al. Gaps in the glycation gap hypothesis. Clin Chem. 2011;57(2):150-2.
- 3 Medina Escobar P et al. Impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in apparently healthy senior citizens. Swiss Med Wkly. 2015 Nov 23;145:w14209.

Autor

Dr. med. et scient. med. Pedro Medina Escobar
FAMH Klinische Chemie, Hämatologie und
Medizinische Mikrobiologie
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Liebefeld
pedro.medina@risch.ch

Jubiläen 2018

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



35 Jahre
In Buchs
Tinner-Wolf Angelika
Sekretariat



15 Jahre
In Buchs
Hillmann Dorothea
Immunologie



Siegrist Yvonne
Core Lab



30 Jahre
In Buchs
Frehner Elisabeth
Personal



Wohlwend Nadia
Validation



In Buchs
Böhmer Janine
Core Lab



In Vaduz
Zerlauth Manfred
Core Lab



Donosa Manuela
Med. Mikrobiologie



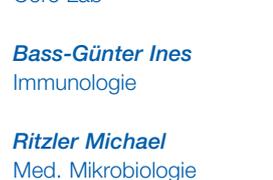
Bass-Günter Ines
Immunologie



20 Jahre
In Buchs
Berchtold Sabine
Validation



Umberg Annette
Spezialchemie



Ritzler Michael
Med. Mikrobiologie



In Vaduz
Risch Martin
Geschäftsleitung



In Vaduz
Seifert Carmen
Kurierdienst



Buob Flurina
Med. Mikrobiologie



In Liebefeld
Risch Lorenz
Geschäftsleitung



10 Jahre
In Biel
Nydegger Christine
Core Lab



Streit Katharina
Core Lab



In Brugg
Keller Eveline
Core Lab



Aksoy Monika
Core Lab

Burgener Markus
Hausdienst

Roth Susanne
Core Lab



Rood Anna
Kurierdienst



Conrad Charlène
Core Lab



Mayr Anjali
Med. Genetik



In Schaffhausen
Eibeck Steffi
Core Lab



Kaiser Melanie
Kurierdienst



von Allmen Isabelle
Kurierdienst



In Buchs
Bruderhofer Ulrike
Core Lab



Hutter Selina
Med. Mikrobiologie



Siewgart Nina
Core Lab



Schönenberger Toni
Informatik



Gnägi Therese
Lager



Kobelt Jonas
Core Lab



Schuler Beatrice
Med. Mikrobiologie



In Vaduz
Wittwer Manuela
Labor POCT



Schäpper Samuel
Informatik



Mziu Sabrije
Med. Mikrobiologie



Walser Sarah
Immunologie



Trösch Renate
Med. Mikrobiologie



Lampert Sonja
Kurierdienst



Haggmann Christoph
Informatik



Pauchard Emilie
Med. Mikrobiologie



Klisch Anne
Immunologie



Bigler Susanna
Validation



Viehbacher Renate
Finanzen



Steffen Annelis
Med. Mikrobiologie



Zecirovic Senada
Hausdienst



Lenggenhager Elsbeth
Studien



Brey Franziska
Spezialchemie



Medina Escobar Pedro
Validation



Kohls Joanna
Sekretariat



In Schaffhausen
Sakem Benjamin
Validation



Heule Charlotte
Sekretariat



In St. Gallen
Hahn Kirsten
Core Lab



Brühwiler Andrea
Spezialchemie



In Vaduz
Lagler Karin
Core Lab



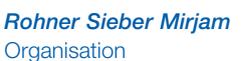
In Liebfeld
Gränicher Sandra
Complaint Management



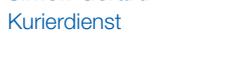
Amann Beatrice
Labor POCT



Lehmann Stefan
Kurierdienst



Rohner Sieber Mirjam
Organisation



Simon Gérard
Kurierdienst



5 Jahre
In Brugg



Josi Corina
Informatik



Kern Susanne
Kurierdienst



Grogg Franziska
Kurierdienst



Dobler Fabienne
QM

UFL Private Universität im Fürstentum Liechtenstein

Berufsbegleitender Zertifikatskurs

CAS Klinisch-genomische Medizin & Einführung in das Genetic Counseling

Start: **22. November 2018**

www.ufl.li

In Kooperation mit

Kantonsspital Aarau

short-Riport 55



Aarau · Bern · Biel · Brugg · Brunnen · Buchs · Delémont · Fribourg · Liebefeld · Lugano · Pregassona · Schaffhausen*
Solothurn · St. Gallen · Vaduz* · Zürich-Nord

Juni 2018

www.risch.ch

First Line HPV-Screening für Patientinnen ab 30 Jahren – Neuer integrierter Ansatz in der Vorsorge

Die Empfehlungen für die Gebärmutterhalskrebsvorsorge im aktuellen Expertenbericht Nr. 50 der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG Expertenbrief Nr. 50 «Empfehlungen für die Gebärmutterhalskrebsvorsorge», 1. März 2018) integrieren neu den HPV-Test als Option im Screening-Programm und als Reflextestung bei ASCUS wie auch bei LSIL. Das LMZ Dr Risch bietet mit seinem Partner PATHOdiagnostics diesen neuen, integrierten Ansatz zur Vorsorge an.

Hintergrund

Wurde früher aufgrund der hohen Prävalenz eine HPV-Typisierung noch als nicht zielführend beurteilt (SGGG-Expertenbrief Nr. 40, 2012), haben sich durch Meta-Analysen von randomisierten und kontrollierten Studien einerseits, als auch durch organisierte Screening-Programme in vielen Ländern andererseits, die Evidenz eines HPV-Screenings in den letzten Jahren grundlegend verändert. Dass das Zervixkarzinom durch eine optimale Vorsorgestrategie mit Impfung und Screening effektiv verhindert werden kann und muss, ist offensichtlich (Abb. 1).

Liessen bisher die Wertigkeit eines Befundes und dessen Interpretation im Einzelnen momentan oft noch Fragen wie, «was nun» und «wie weiter» offen, sind die Empfehlungen im aktuellen Expertenbrief klar und konzis aufgeführt und durch die zusätzlichen «Algorithmen zum Expertenbrief Nr. 50» auch vertiefend dargestellt, so dass auffällige Befunde nach festgelegtem Prozedere vom Arzt/Ärztin gezielt nachverfolgt werden können. Für Frauen von 20 bis 30 Jahren wird weiterhin ein Pap-Test empfohlen. Von 30 bis 70 Jahren wird neu ein HPV-Test oder ein Pap-Test alle 3 Jahre vorgeschlagen.

HPV als Hauptursache des Zervixkarzinoms lässt sich als Biomarker sehr früh erkennen, schon vor dem Auftreten von Dysplasien. Für die HPV-Diagnostik, Screening und Typisierung stehen den Laboratorien heute gut integrierte Tests auf analytisch

hohem Niveau zur Verfügung. Neu festgelegt wurde die Verwendung von ausschliesslich validierten Tests und deren Offenlegung im Laborbefund, was sicherlich zu zusätzlicher Qualität und Transparenz der Datenlage führen wird.

Durch die hohe Sensitivität des HPV-Tests ist das Risiko für eine Frau mit einem negativen Testergebnis innert drei Jahren eine Dysplasie zu entwickeln äusserst gering. Bei einem positiven Ergebnis kann aus demselben Material eine zytologische Untersuchung (z.B. Pap-Test, CINtec plus) angeschlossen werden, sofern ein geeignetes Probengefäss wie BD SurePath verwendet wird. Dadurch muss die Patientin nicht ein weiteres Mal aufgeboten werden, was nachweislich zu einer besseren Compliance führt. Die Patientin erhält durch die Reflextestung schneller eine klarere Befundung, wodurch ausserdem die belastende «Wait-and-Worry» Zeit verhindert werden kann. Dieser optimierte Vorsorgeansatz mit hoher Sicherheit bei negativem Resultat kann eine Übertherapie verhindern und eine effiziente Vorsorge und ein optimales Patientenmanagement gewährleisten (Abb. 3).

Umsetzung

Das LMZ Dr Risch verfügt aktuell über zwei validierte und im Expertenbrief gelistete Detektionssysteme für HPV, die entweder ein Primärscreening oder eine Typisierung der 28 wichtigsten HPVs ermöglichen. Der Nachweis gelingt aus den handelsüblichen Transportmedien (BD SurePath, Hologic ThinPrep), welche sowohl einen HPV-Test als auch eine zytologische Testung aus derselben Probe erlauben (CINtec plus, Pap-Test). Aus den handelsüblichen Transportmedien für mikrobiologische Fragestellungen (Puritan Opti-Swab) kann nur ein HPV-Test durchgeführt werden. Aktuell wird der HPV-Test im primären Screening von der Grundversicherung noch nicht übernommen und muss von der Patientin selber oder allenfalls über eine Zusatzversicherung getragen werden.

Tarif und Verfügbarkeit			
Analyse	Material	Verfügbarkeit	Taxpunkte
HPV-Screening	Genitalabstrich oder Cyto-Medium	2x wöchentlich	95 TP (wird aktuell nicht von der Grundversicherung übernommen)
HPV-Typisierung	Genitalabstrich oder Biopsie	2x wöchentlich	180 TP
CINtec plus	Genitalabstrich	täglich	TARMED

Empfohlenes Probengefäss und Entnahmegbürste: BD SurePath und Cervex-Brush-Combi.



ISO 17025:2005
akkreditiert durch SAS*

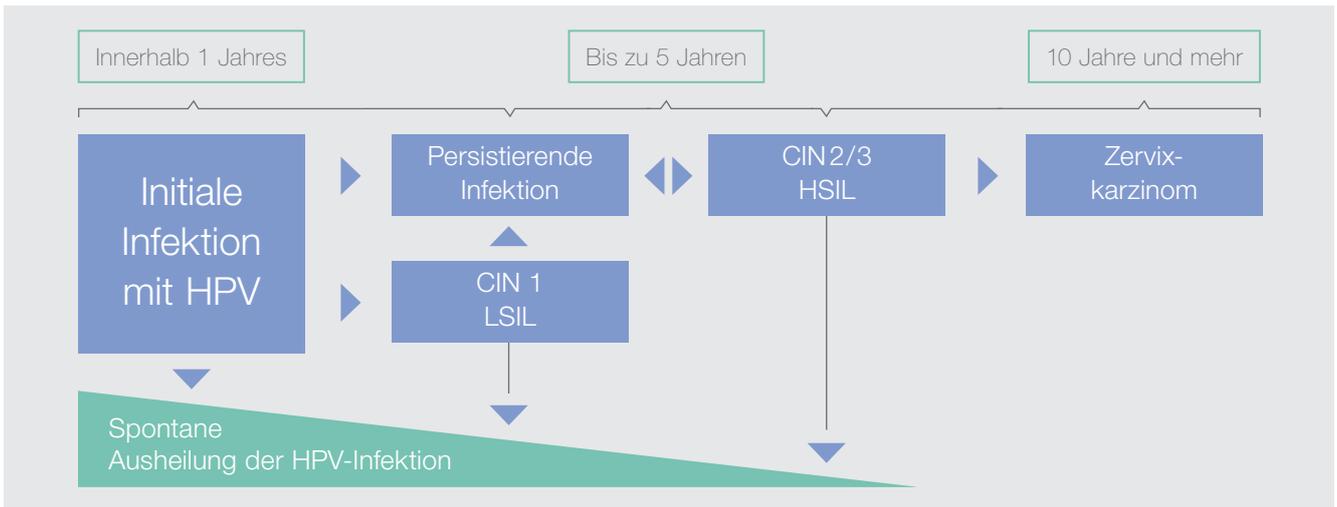


Abb. 1: HPV-Infektion und Zervixkarzinom: Die frühzeitige Erkennung einer Vorstufe reduziert das Risiko der Entstehung eines Zervixkarzinoms (nach Hillemanns (2013); Vortrag Charité Repetitorium; «Prävention des Zervixkarzinoms»).

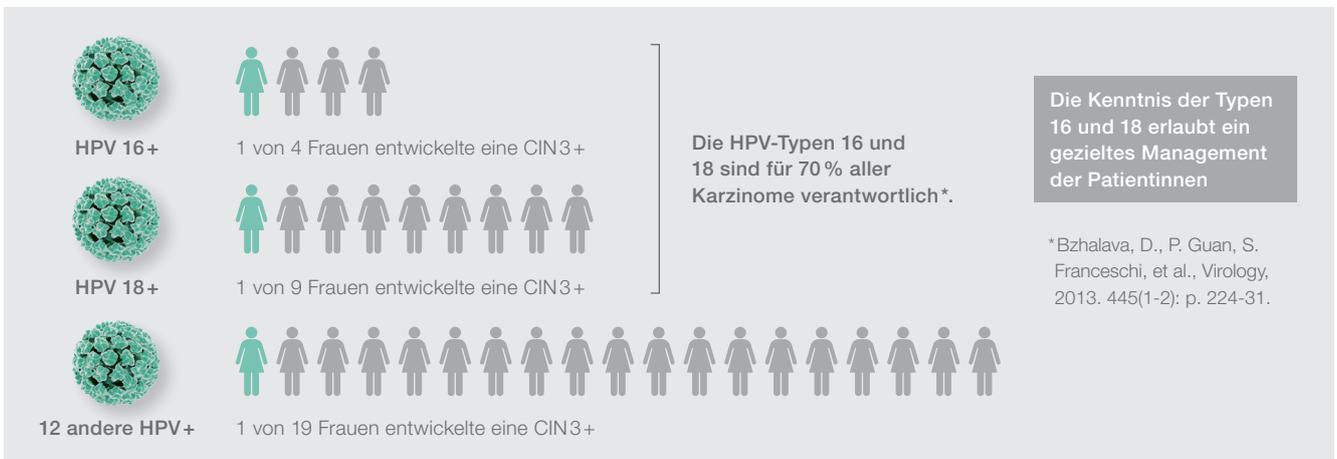


Abb. 2: CIN3+ Entwicklung in der Gesamtpopulation der ATHENA-Studie (Frauen ab 25 Jahren) innerhalb von 3 Jahren. N = 47'000. (Wright T.C., et al., Gynecol Oncol, 2015. 136(2): p. 189-197).

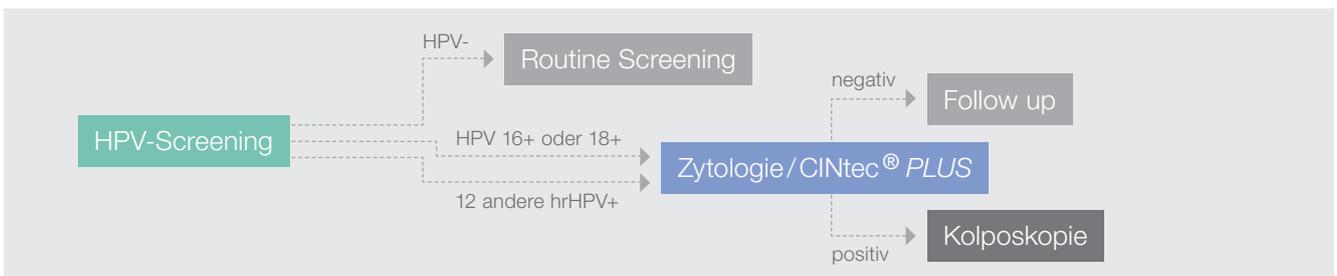


Abb. 3: Möglicher Algorithmus zur Vorgehensweise auf Basis des HPV-Screening-Ergebnisses.

Verantwortlich für den Inhalt

Dr. phil. II Michael Ritzler · FAMH Medizinische Mikrobiologie · LMZ Dr Risch
 Dr. sc. nat. ETH Daniel Caminada · Leiter Innovation · LMZ Dr Risch
 Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH · Allgemeine Innere Medizin FMH ·
 Laborleiter FAMH · LMZ Dr Risch

PD Dr. med. Florian R. Fritzsche · PATHOdiagnostics AG
 Dr. med. Roland Schuler · PATHOdiagnostics AG