

«Risiko» XXIV. Diagnostik-Symposium des labormedizinischen Zentrums Dr. Risch

«Risiko»- Abklärung und Prävention

Bereits zum 24. Mal lud das labormedizinische Zentrum Dr. Risch zum traditionellen Diagnostik-Symposium ein. Dieses Jahr stand das Symposium unter dem Titel «Risiko».



Prof. L. Risch

Die Gebrüder Prof. Dr. med. Lorenz Risch und Dr. med. Martin Risch konnten wiederum einen vollen Saal von zuhörenden Kollegen und international renommierte Experten als Referenten begrüßen. Der folgende Bericht stellt einen Auszug aus den Vorträgen dar.

Risiko, Vermeidung und Abklärung von Medikamentenallergien

Das Grundverständnis des Immunsystems, die beiden Typen Soforttyp und Spättyp der Allergie und ihre Abklärungswege, sowie die HLA-Abhängigkeit waren die Themen von Dr. med. Oliver Hausmann, Luzern und Bern. Von Soforttyp sprechen wir, wenn die Reaktion



Dr. O. Hausmann

innerhalb von 1h nach Therapiebeginn, von Spättyp, wenn sie 6-10 Tage nach Therapie auftritt. 70% bis 80% der Medikamentenallergien sind vom Spättyp. Zum Nachweis von Allergien vom Spättyp werden Hauttests verwendet. Die Sensitivität ist dabei gering. Eine Alternative ist der Lymphozytentransformationstest (ZytoLTT). Er hat eine

Sensitivität von 30–70% und eine Spezifität > 90%. Besondere Gefahr kommt vom HLA-System (Selbsterkennung). Deshalb muss bei der Therapie von Patienten mit gewissen Medikamenten vorgängig das Vorhandensein bestimmter HLA-Antigene abgeklärt werden. Ein Beispiel ist B*57:01 bei der Therapie mit Abacavir, bei welcher die HLA-Bestimmung obligat ist.

Hauttests und der Lymphozytentransformationstest sind in diesem Fall negativ. Es wird der ZytoLTT-Test verwendet, bei dem die im LTT freigesetzten Zytokine bestimmt werden.

Die Sensitivität dieses Tests ist 80–90%, die Spezifität > 90%.

Bei der Allergie vom Soforttyp werden neben IgE, IL4 und IL13 die basophilen Leukozyten aktiviert. Im Basophil Activation Test (BAT) wird als Indikator einer Basophilen-Aktivierung (CD63) die Freisetzung von Histamin bestimmt.

Bei Verdacht auf Medikamentenüberempfindlichkeit

- vom Soforttyp (Urtikaria, Anaphylaxie) BAT: Antibiotika, Muskelrelaxantien, Protonenpumpenhemmer
- vom Spättyp (Ekzem, Exanthem: DRESS-Syndrom, Hepatitis) LTT: Antiepileptika, Antibiotika, Allopurinol

Fazit des Referenten

Drei Stufen der Abklärung: Hausarzt, Allergologe, Spezialist. Drei verschiedene klinische Gegebenheiten:

- Akutphase, Labor, Therapiealternative (Hausarzt)
- Hauttests, Labor, Provokation (Allergologe)
- HLA (Spezialist)

Pharmakogenetik und generalisierte Medikamententherapie

Die Personalisierung der Arzneimitteltherapie erlaubt eine Quantifizierung pharmakokinetischer Prozesse und damit eine Phänotypisierung. Statt einer Dosis für jedermann erlaubt die Pharmakogenetik eine dem Phänotyp (ultraschneller bis schlechter Metabolizer) angepasste Dosierung, so PD Dr. med. Alexander Jetter, Zürich. In der Schweiz ist seit 2017 neu ein Kapitel «Pharmakogenetische Analysen zulasten OKV» in der Analysenliste eingeführt. Die Indikation ist eingeschränkt auf das Auftreten von Nebenwirkungen oder einer verminderten oder ausbleibenden therapeutischen Wirksamkeit eines Medikaments. Die Analyse darf nicht für die Diagnose einer genetischen Erkrankung oder eine HLA-Typisierung ohne Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie verwendet werden. Die Verordnung durch alle Ärzte darf nur erfolgen, wenn die Arzneimittel-Gen-Kombination auf der Liste der Schweiz. Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Toxikologie (SGKPT) aufgeführt ist, für alle anderen Arzneimittel-Gen-Kombinationen ist nur eine Verschreibung zulasten OKV durch Fachärzte «Klinische Pharmakologie und Toxikologie» möglich. Die Liste der SGKPT der Arzneimittel-Gen-Kombinationen umfasst Abacavir/HLA-B*5701, Carbamazepin/HLA-A*31010 und HLA-B*1502, 6-Mercaptopurin, Azathioprin/TPMT, 5-Fluorouracil, Capecitabin/DPYD und Irinotecan/UGT1A1. Die Liste wird jährlich durch die SGKPT überprüft und die notwendigen Revisionen werden vorgenommen.

PD Dr. med. Alexander Jetter, Zürich, zeigte Fallbeispiele zu UGT1A1 und die Behandlung mit Irinotecan eines Mannes mit kolo-



PD Dr. A. Jetter

rektalem Karzinom zur Prävention einer exzessiven Neutropenie sowie CYP2D6 und Tamoxifen bei einer Frau mit Mamma-Ca wegen des Risikos eines Versagens von Tamoxifen bei einer 5 Jahre dauernden Therapie.

Pharmakogenetische Tests werden in der Schweiz seit 2017 durch die Krankenkassen vergütet, wenn eine Behandlung mit Abacavir, Carbamazepin, Azathioprin/6-Mercaptopurin, 5-Fluorouracil/Capecitabin oder Irinotecan geplant ist. In allen anderen Fällen ist eine Evaluierung durch einen Facharzt für Klinische Pharmakologie und Toxikologie erforderlich. Pharmakogenetische Tests sollten am besten gemeinsam und unter Berücksichtigung aller klinischen Informationen eingesetzt werden, um den richtigen Patienten mit dem richtigen Medikament in der richtigen Dosis zur richtigen Zeit zu behandeln, so die Schlussfolgerungen des Referenten.

Globales Assessment des kardiovaskulären Risikos und dessen Reduktion: ein Update

Die Risikoforschung am Beispiel des Verkehrsunfalls stellte Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinz Drexel, Feldkirch an den Anfang seiner Ausführungen. Kausalität ist die Geschwindigkeit, Ko-Kausalität der Zustand der Strasse, der Zustand der Bremsen und der Reifen, die Aufmerksamkeit des Fahrers, Alkohol, Handy... Das absolute

Risiko ist definiert durch die Population, die Reduktion ist abhängig von der Studiendauer. Das relative Risiko ist definiert durch die Intervention, die Reduktion ist nicht von der Studiendauer abhängig, so der Referent. Bei der Population kann das Risiko für einen Unfall z.B. 20% betragen, beim Individuum ist es 0% oder 100%.



Prof. H. Drexel

Die Prävalenz der asymptomatischen KHK ist altersabhängig. Bei 13- bis 19-Jährigen beträgt sie 21%, bei über 50-Jährigen 91%. Wichtige Risikofaktoren sind der Bluthochdruck, HbA_{1c} und LDL-Cholesterin. Im Unterschied zum Blutdruck und zum HbA_{1c}, welche einen J-förmigen Kurvenverlauf zeigen, wobei das Risiko bei tiefen Werten wieder ansteigt, ist dies bei LDL-Cholesterin nicht der Fall. Der Referent zeigt, dass der Körper kein LDL-Cholesterin benötigt, er kann es selbst herstellen. Hier gilt: je tiefer desto besser. Das kardiovaskuläre Risiko wird aber aus der Summe aller Risikofaktoren berechnet. Der Referent zeigte dazu Beispiele wie die Pooled Cohort Equations für kardiovaskuläre Erkrankungen, die die Amerikaner oft benützen oder die Guidelines der ESC/EAS, ein Score, der das Risiko für kardiovaskulären Tod innerhalb der nächsten 10 Jahre abschätzt. Die ESC-Guidelines geben für LDL-Cholesterin Zielwerte an: sehr hohes Risiko LDL-C < 1.8 mmol/l, hohes Risiko < 2.5 mmol/l moderates Risiko < 3.0 mmol/l. Das höchste Risiko stellt die Kombination koronare Herzkrankheit + Diabetes mellitus dar. Neben LDL-Cholesterin stellt Non-HDL-Cholesterin ein neues Ziel dar, welches bei erhöhten Triglyceriden zuverlässiger ist als LDL-Cholesterin.

Für HbA_{1c} empfehlen die Leitlinien der ÖDG individuelle HbA_{1c}-Ziele von 6.5 -8.0 und zur Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen einen Zielwert < 7.0. ADA und EASD empfehlen individuelle Zielwerte für HbA_{1c} je nach Risiko bezüglich Hypoglykämie, Dauer der Krankheit, Lebenserwartung, Komorbiditäten, kardiovaskuläre Komplikationen, Erwartung des Patienten und erwartete Behandlungseffekte und Ressourcen. Beim Blutdruck ist der Zielwert bei < 65-Jährigen < 140/90 mmHg (I/B). Bei über 60 Jahre alten Patienten mit einem Blutdruck ≥ 160 mmHg wird eine Senkung auf einen Wert zwischen 140 und 150 mmHg empfohlen (I/B).

In der Quintessenz stellte Prof. Drexel fest, dass der Organismus Glukose braucht für die Zufuhr der Zellenergie, für Gehirn und Nerv, für die Leber als Speicher, für den (Herz)Muskel, für Blutzellen und die Niere. Im Gegensatz dazu braucht der Organismus für alle diese Funktionen kein LDL-Cholesterin. Dieses ist nur für die Atherosklerose notwendig, für welche es ein kausaler Risikofaktor ist.

Gehen wir beim Gehen ein Risiko ein? Falls ja, sind wir uns dessen bewusst? Falls nein, warum nicht?

Am meisten Todesfälle geschehen jährlich beim Bergwandern (60), gefolgt vom Gehen (20) und Base-Jumping (14), am wenigsten beim Klettern (1). Basis zu diesen Zahlen sind alle Freizeitunfälle der 16- bis 60-Jährigen, männlich und weiblich, Unfallort in der Schweiz und im Ausland. Unfälle beim Base-Jumping werden



R. Ammann

in den Medien publiziert, Stolperunfälle höchstens dann, wenn es einen Torero betrifft, der dabei vom Stier aufgespiesst wird, stellte **Raphael Ammann**, SUVA Luzern fest.

Es ist Fehlschluss wenn wir glauben, beim Gehen kein Risiko einzugehen. Stolperunfälle bei der Arbeit und im Alltag geschehen pro Jahr 187 437

mit jährlichen Kosten von 1309 Mio CHF. Eine erfolgreiche Prävention basiert auf Vertrautem, Erfahrungen abrufen, Betroffenheit auslösen und Nutzen erkennen. Ein persönlicher Nutzen erhöht die Bereitschaft, sich mit dem Thema auseinander zu setzen. Das Thema muss akzeptiert und Gewohnheiten müssen durchbrochen werden, so der Referent. Beispiele dazu sind Treppen-Sprints, die zu Unfällen führen können: Gehen Sie langsam und halten Sie sich am Handlauf fest. In der Präventionskampagne «stolpern.ch» wird der Fokus auf das Gehen auf Treppen und das gehen auf Eis- und Schneeglätte gesetzt. Bei Eis- und Schneeglätte informieren die ÖV-Betriebe über den Screen und erreichen damit 1.5 Mio Fahrgäste. Die Erfolge sind messbar: Die Stolperunfälle BU und NBU haben sich mit den jährlichen Kampagnen von 21 Fällen im 2014 auf 9 im Jahr 2015 bzw. 10 im Jahr 2016 reduziert, stellte der Referent abschliessend fest.

Blutungs- und Thromboembolierisiko

Drei Fälle zum Blutungs- und Thromboserisiko stellte **Prof. Dr. med. Jürg H. Beer**, Baden, vor: die krebsassoziierte Thromboembolie, das akute Koronarsyndrom mit Vorhofflimmern und Triple-Therapie, unprovoked venöse Thromboembolie und Thrombophilie und Langzeit Behandlung.



Prof. J.-H. Beer

Bei krebsassoziiierter Thrombose wird niedrig molekulares Heparin einem Vitamin-K-Antagonisten sowie einem DOAC vorgezogen (Grad 2C). Bei Patienten mit unprovoked DVT oder Lungenembolie, die eine Antikoagulationstherapie abrechen und keine Kontraindikation für Aspirin haben, wird Aspirin vorgeschlagen (Grad 2B). Bei Patienten mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Blutungen wird als erste Wahl Apixaban 5 mg zweimal täglich oder Dabigatran 110 mg zweimal täglich verwendet. Als zweite Wahl gilt Dabigatran 150 mg zweimal täglich, Edoxaban 60 mg einmal täglich oder Rivaroxaban 20 mg einmal täglich. Eine kürzlich veröffentlichte Studie zur Therapie der krebsassoziierten Thrombose verglich die konventionelle Therapie mit Dalteparin mit dem direkten (neuen) Antikoagulans Edoxaban (Raskob et al NEJM 2018; 387: 615-624). Edoxaban war subkutanem Dalteparin in Bezug auf das Composite Outcome rezidivierender venöser Thromboembolien oder schwerer Blutungen nicht unterlegen. Die Rate der rezidivierenden venösen Thromboembolien war niedriger, aber die Rate der schweren Blutungen war bei Edoxaban höher als bei Dalteparin.

Triple-Therapie bei Vorhofflimmern und nach akutem Koronarsyndrom

Als zweites Beispiel diskutierte der Referent die Triple-Therapie bei Vorhofflimmern und nach akutem Koronarsyndrom vor 6 Monaten. Das Risiko wird mit dem CHA₂DS₂-VASc ermittelt, der sich aus Herzinsuffizienz (1 Pt), Hypertonie (1Pt) Alter ≥ 75J. (2 Pt), Diabetes mellitus (1Pt), St.n. Stroke/TIA (2Pt), vaskuläre Erkrankung (1 Pt), Alter 65-74J. (1Pt) und weibl. Geschlecht (1Pt) zusammensetzt. Bei 1 Pt beträgt das jährliche Risiko für eine Thromboembolie 2.0%, bei 9 Pt 23.6%.

Für Patienten, die eine orale Antikoagulation nach ACS mit relativ niedrigem Blutungsrisiko im Verhältnis zum Risiko für akutes Koronarsyndrom haben gilt: Triple-Therapie (Orale Antikoagulation mit VKA, Aspirin 75-100 mg/d, Clopidogrel 75 mg/d) wäh-

rend 6 Monaten (IIa/B), danach Duale Therapie (DAPT) während 6 Monaten (IIa/C) und danach orale Monotherapie lebenslang (I/B). Bei hohem Blutungsrisiko im Verhältnis zum koronaren Risiko wird Triple-Therapie während eines Monats (IIa/B), DAPT für die nächsten 11 Monate (IIa/C) und danach lebenslange orale Antikoagulation (I/B) empfohlen.

Für Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit wird als erste Wahl eine Monotherapie mit NOACs empfohlen. Bei ausgewählten Patienten ist in der Langzeittherapie Aspirin basierend auf der individuellen Risikoabschätzung und der koronaren Anatomie immer noch indiziert.

Blutungs- und VTE-Risiko bei unprovoked VTE

Als drittes Beispiel widmete sich der Referent dem Blutungs- und VTE-Risiko bei unprovoked VTE. Apixaban 5 mg oder 2.5 mg hat sich gegenüber Placebo als sehr wirksam erwiesen. Das Blutungsrisiko mit 2.5 mg ist niedriger als mit 5 mg. Bei Rivaroxaban sind Gaben sowohl von 20 mg als auch 10 mg erwartungsgemäß bedeutend wirksamer als Aspirin.

Die Fragen, die sich generell stellen sind: Antikoagulation überhaupt? Rivaroxaban mit offenem Ende. Lokales Problem vs. systemischer Faktor (z. B. Von-Willebrand-Faktor: Art des Gerinnungshemmers (Gewicht, Niere, Plättchenzahl usw.), Dosis des Antikoagulans? Wenn nicht ATIII-defizitär: Rivaroxaban 10 mg/d oder Apixaban 2.5 mg x 2/d. Dauer? Unbegrenzt mit 3-monatlichen Überlegungen, VTE- und Blutungsrisiko. Patientenpräferenzen – Arztpräferenzen?. Nachfassen? Was geschah im wirklichen Leben? 3 Jahre gut, keine Blutungen keine VTE.

Fazit des Referenten

- ▶ Krebsassoziierte Tromboembolie: Niedermolekulares Heparin, DOACs nicht unterlegen (Edoxaban), vermehrt gastrointestinale Blutungen
- ▶ Vorhofflimmern und Koronarstenting: Dreifach mühsam. Triple-Antikoagulation sollte nach Abwägen der Risiken und des Nutzens so kurz wie möglich gehalten werden
- ▶ Unprovoked venöse Thromboembolie mit Thrombophilie: Langzeit-Therapie, Dosisreduktion bei Patienten mit niedrigerem Risiko in Erwägung ziehen
- ▶ Therapie individualisieren und die Präferenzen des Patienten berücksichtigen

Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms

«Der Wind hat umgeschlagen»: US Preventive Services Task Force (USPSTF). Wann soll ein Screening gestartet werden, opportunistisches Screening ist organisiertem Screening unterlegen, PSA Fine Tuning: Kontrollintervalle, Biopsien: wie fortfahren? Dies die Probleme, die **Prof. Dr. med. Franz Recker**, Aarau anging. Die USPSTF



Prof. F. Recker

hat die Empfehlung vom Niveau D auf C geändert. Das PSA-Testen im PLCO Trial wurde neu evaluiert (90% in der Kontrollgruppe hatten wenigstens einen PSA-Test. Schon in 2012 haben Kwiatowski und Recker moniert, dass eine Empfehlung gegen PSA-basiertes Screening, insbesondere für Männer im Alter von <65 Jahren mit

einer Lebenserwartung zwischen 19 und 32 Jahren auf der Grundlage von Studien mit <10 Jahren Follow-up verfrüht ist. Längerfristige Daten (d. h. die Göteborg-Studie) belegen eine Senkung der Sterblichkeit um 50% und eine NNT von nur 7. Eine Überbehandlung kann durch aktive Überwachung reduziert werden. Die USPSTF hat «das Kind mit dem Bade ausgeschüttet». PSA, intelligent eingesetzt, hat das Potenzial, die Prostatakrebs-Mortalität zu akzeptablen Kosten zu senken.

Der Referent verglich 2 Kohorten-basierte Studien in Malmö und in Göteborg. In Malmö wurde kein PSA-Screening durchgeführt, in Göteborg fand ein Screening statt. Nach 17 Jahren zeigte das regelmäßige PSA-Screening in Göteborg bei Männern in den frühen 50er Jahren ein mehr als doppelt so hohes Risiko für die Diagnose von Prostatakrebs (PCa) im Vergleich zu den ungescreenten Männern in Malmö (Inzidenzratenverhältnis IRR 2.56, 95%), führte aber zu einer erheblichen Verringerung des Risikos von Metastasen (IRR 0.43) und Tod durch PCa (IRR 0.29). Es gab 57 pro 10000 Männer weniger Todesfälle bei PCa in der Screening-Gruppe. Nach 17 Jahren war die Zahl, die benötigt wurde, um zum PSA-Screening einzuladen und die Zahl, die zur Diagnose benötigt wurde, um einen PCa-Tod zu verhindern, 176 bzw. 16. PSA-Screening kann somit die PCa-Sterblichkeit unter Männern im Alter von 50-54 Jahren verringern und Leitlinienverfasser sollten prüfen, ob Leitlinien für das PSA-Screening empfehlen sollten, spätestens im Alter von 50-54 Jahren zu beginnen, so die Autoren der Studie.

Organisiertes Screening erwies sich gegenüber dem Verzicht auf ein solches als unterlegen. Organisiertes Screening reduziert die PCa-Mortalität, ist aber mit einer Überdiagnose verbunden. Opportunistische PSA-Tests hatten wenig Einfluss auf die PCa-Mortalität und führten zu mehr Überdiagnosen, wobei fast doppelt so viele Männer diagnostiziert werden mussten, um einen Mann vor dem Sterben an einem PCa zu retten, verglichen mit Männern, denen ein organisiertes zweijährliches Screening-Programm angeboten wurde.

Ein weiterer Punkt, der vom Referenten genannt wurde, ist das PSA Fine Tuning, die Kontrollintervalle. Das lebenslange Risiko für Tod an PCa beträgt 3-4%, das Risiko, an einem PCa zu leiden 5-8%, die Prävalenz des PCa beträgt aber bis zu 50%. Der Referent betonte: «Nicht jeder früh entdeckte Tumor muss behandelt werden, aber der Tumor, der behandelt werden muss, muss früh entdeckt werden!» PSA ist ein guter Gatekeeper für die Langzeit-Entwicklung eines PCa. Das Kontrollintervall kann mit Risikokalkulatoren bestimmt werden.

Zufallsbiopsien mit 12 Stanzzyllindern sind nach wie vor State of the Art, auch wenn die mpMRI (multiparametrische MRT) nichts zeigt. Die letzte Rebiopsie erfolgt mit mpMRI. mpMRI ist Teil der Zukunft, aber CAVE Über- und Unterdiagnose, schloss der Referent.

▼ **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**

Quelle: XXIV. Diagnostik-Symposium, labormedizinisches Zentrum Dr Risch, Schaan, 8. März 2018.