

Arzneimittel-Informationen und Tipps für Sie und Ihre Praxis

Eine Dienstleistung von DoXMart – Standespolitik, Praxisapotheker, Einkauf, Fortbildung

Editorial



Richard Altorfer



Peter H. Müller

Liebe Frau Kollegin, lieber Herr Kollege

Letztes Jahr haben wir in DoXMedical über das Denguefieber berichtet. Genau zur richtigen Zeit, wie sich herausgestellt hat. Im vergangenen Jahr hat sich die Zahl der Fälle nämlich verdoppelt. In dieser Ausgabe nun finden Sie einen Artikel über Chikungunya, eine Krankheit, die manchen noch wenig bekannt ist, aber durchaus das Potenzial hat, sich zu einer breiteren Bedrohung zu entwickeln. Schliesslich zieht es immer mehr Schweizer im Winter in tropische Länder, auch nach Südamerika und in die Karibik, wo Chikungunya nun auch zu Hause ist. Gut, wenn der Hausarzt mehr über die Gesundheitsrisiken weiss als seine internetgebildeten reiselustigen Patienten. Lesen Sie auf Seite 17, was die Tropenmediziner dazu sagen. Über Ebola zu berichten, hätte sich letztes Jahr ebenfalls gelohnt. Aber bei dieser aus Westafrika stammenden Bedrohung haben ganz andere Leute versagt. Der Alarm, der rechtzeitig von den medizinischen Helfern vor Ort ertönte, wurde leider nicht gehört. Oder nicht genügend ernst genommen. Die Folgen: Bis Ende dieses Jahres vermutlich gegen 10 000 Tote und eine verängstigte westliche Welt, die kopflos Vorschriften, Verbote und Gebote erlässt, die nichts nützen und nicht nur Westafrikaner am Einreisen hindern wollen, sondern auch die eigenen Leute, die man zuerst händeringend als Helfer angeworben hat, nach ihrer Rückkehr schikaniert. Wie etwa Frau Kollegin K. aus Deutschland, die nach ihrer Rückkehr aus Liberia (wo sie half, medizinisches Personal auszubilden, aber nicht in Kontakt mit Ebolakranken kam) vom zuständigen deutschen Amt die Auflage bekam, nur noch mit Handschuhen zu arbeiten, täglich zweimal Fieber zu messen und vor allem – jederzeit einen Meter Abstand zu ihren Patienten zu halten. Schlimm, wenn wir, eine wissenschaftlich gebildete und sich grösstenteils an wissenschaftlichen Gegebenheiten orientierende Berufsgruppe, uns von Amtspersonen gängeln lassen müssen, die wissenschaftlich im Zeitalter der mechanischen Schreibmaschine stecken geblieben sind. Nicht nur in Deutschland. Auch in der Schweiz, wo sich die Gesundheitsbeamten – von Analysenliste bis Selbstdispensation – bekanntlich lieber an Wunschvorstellungen und vorgefasste Meinungen halten als an Wissenschaft. In diesem Sinn: Webe uns, wenn Ebola wirklich bis zu uns kommt!

Richard Altorfer, Peter H. Müller

Gendiagnostik mit Augenmass

Die genetische Diagnostik ist ein neues, in rascher Entwicklung befindliches, überaus komplexes und einen verantwortungsvollen Umgang forderndes Instrument zur Diagnose, Prognose und Prädiktion von Krankheiten, die ihren Ursprung auf die eine oder andere Weise in defekten Genen haben. Ein Überblick über die heutigen Möglichkeiten und Grenzen der Gendiagnostik.

Andreas Huber und
 Benno Röthlisberger

1. Allgemeines

Von den über 20 000 menschlichen Genen können zurzeit mehr als 4000 einer Krankheit zugeordnet werden. Dank einer neuen technischen Revolution können heute relativ einfach, günstig und sehr präzise einzelne Gene, Gengruppen oder sogar das ganze Genom bestimmt, will heissen sequenziert werden. Sowohl Präanalytik als auch Analytik sind mittlerweile sehr robust. Nicht zu-

letzt deshalb, weil DNA äusserst stabil ist. Fehler können entstehen durch den sogenannten Sampling Error, das heisst, wenn bei einem Krebs zum Beispiel tumorzellarme Abschnitte ausgewählt und analysiert werden, was zu falschnegativen Resultaten führt. Leider kommen auch Probenverwechslungen vor, sei es bei der Abnahme oder im Labor, was zu verheerenden Auswirkungen führen kann.

Grundsätzlich unterscheidet man somatische Genveränderungen, die durch verschiedene Einflüsse entstehen und meist in der Tumorgenese, Tumordiagnose, Prognose und Prädiktion eine grosse Rolle spielen, von Keimbahnmutationen, die erblich sind. Weiter wird auch zwischen monogenen und polygenen Krankheiten unterschieden. Bei den monogenen Veränderungen handelt es sich um eine Abnormalität eines definierten Gens, welche zu einer bestimmten, meist relativ eng definierten Krankheit führt. Bei polygenetischen Veränderungen wird eine komplexe Interaktion von verschiedenen Genen über ihre Genprodukte bis zur Krankheit postuliert.

2. Somatische Gendefekte (Tumore)

Durch Umwelteinflüsse, wie Strahlung, und Chemikalien, vor allem aber auch spontan entstehen Defekte an der DNA, die fortlaufend repariert werden. Gelegentlich gelingt die Reparatur nicht, und die Zelle entgeht einer Zerstörung, womit



Abbildung 1: Karyogramm, geordnete Darstellung sämtlicher 46 Chromosomen einer menschlichen Zelle.

Inhalt

Fortbildung

Gendiagnostik mit Augenmass	1
Diabetes, Hypertonie, stabile koronare Herzkrankheit: Zielwerte nicht in Stein gemeisselt	4
Neue Ansätze im Management der Hypercholesterinämie	18
12 Jahre TAVI: Was sagen die Register über die Erfahrungen in der Praxis?	20

Rubriken

DoXQuiz: Heine Diagnostik Set Beta 200® mit Ladegerät zu gewinnen	9
DoXTravel: Chikungunya in der Karibik und auch in der Schweiz	17
DoXKultur: Zinnfiguren – filigranes Kunsthandwerk	22

DoXMart-Angebote

Pharma	12
Non-Pharma	14
GenerX – ein genetischer Röntgenfilm	14

Partner-News

HRA Pharma – ein innovatives Pharmaunternehmen, neu in der Schweiz	15
--	----

Pharma-News

Clareva Gel™: Rasche und wirksame Behandlung der schmerzhaften Symptome von Genitalherpes	15
Atemwegsinfekte – welche Behandlung ist sinnvoll?	16
Impressum	2



Bis heute machen



Ärztinnen und Ärzte
 bei DoXMart mit

Gendiagnostik mit Augenmass

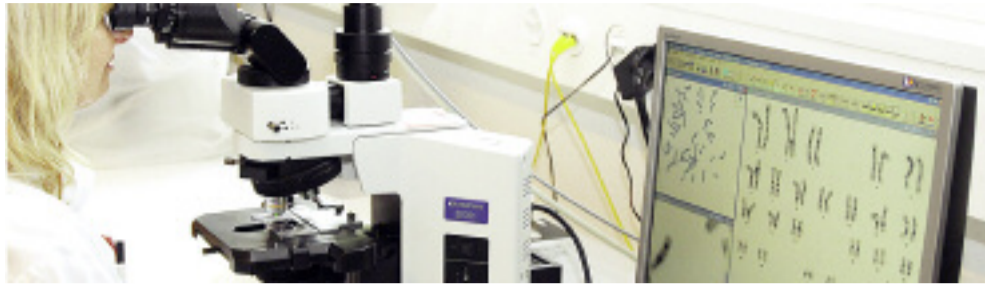


Abbildung 2: Biomedizinische Analytikerin (BMA) bei der Arbeit an einem Mikroskop

die Grundlagen für die Entwicklung einer Neoplasie gegeben sind. Die Assoziation von spezifischen Gendefekten mit verschiedensten Tumoren ist mittlerweile gut etabliert. Diese genetischen Veränderungen haben zum Teil einen diagnostischen Wert, zum Beispiel die JAK2-Mutation zur Diagnose von myeloproliferativen Erkrankungen wie Polyzthaemia vera, essenzielle Thrombozythämie oder Osteomyelofibrose, oder die BCR-ABL-Translokation für die Diagnose einer CML oder ALL. Weiter gibt es genetische Veränderungen in Tumoren, die einen prognostischen Wert haben, zum Beispiel IgVH-Mutation bei CLL, oder einen prädiktiven Wert im Sinne von Ansprechen oder Resistenz auf gewisse Medikamente wie zum Beispiel HER2-Status und Therapie mit Herceptin® (Trastuzumab) oder KRAS-Mutationen bei Kolonkarzinomen mit Resistenz auf Cetuximab. In der Regel werden diese Analysen aus Gewebe, Knochenmark oder Blut gemacht, nachdem sich entweder klinisch oder histopathologisch ein entsprechender Verdacht ergeben hat. Die Tumorerkrankung wird subtypisiert, besser charakterisiert und diagnostiziert, und so wird eine bessere prognostische Aussage ermöglicht. Die Therapie in der Medizin und vor allem in der Onkologie wird dadurch viel genauer massgeschneidert und nicht nur auf den Patienten, sondern auch auf den Tumor zugeschnitten, was zu einem besseren Therapieerfolg führt und/oder unnötige Nebenwirkungen und Einsatz ohne Wirkung vermeidet.

3. Monogene Krankheiten (Genkrankheiten)

Als klassisches Beispiel mag die Hämophilie A gelten, bei der das Gen, welches für die Herstellung von genügend und korrekt funktionierendem Gerinnungsfaktor VIII verantwortlich ist, verändert ist. Wichtig zu wissen ist, dass selbst bei

monogenen Erkrankungen die genaue Art des Defekts auf dem Gen eine Rolle für das Erscheinungsbild der Krankheit spielt. Bei der Hämophilie A zum Beispiel kommt es je nach Mutation oder Gendefekt zur Expression von weniger als 2 Prozent Faktor VIII und damit zu einer schweren Hämophilie oder aber zur Expression von 2 bis 5 Prozent Faktor VIII und damit zu einer mittelschweren Hämophilie oder gar zur Expression von über 10 Prozent Faktor VIII und damit zu einer milden Hämophilie. Also: Gendefekt (des Faktor-VIII-Gens) ist nicht gleich Gendefekt.

Ein weiteres Phänomen ist die sogenannte Penetranz, das heisst das Durchschlagen des Gendefekts in das letzte Krankheitsbild, eben den Phänotyp. Bei vielen molekulargenetischen Erkrankungen haben weitere Kofaktoren, ja sogar Lifestyle und andere Umwelteinflüsse einen Einfluss auf die Präsentation der Erkrankung. Als Beispiel möge die Faktor-V-Leiden-Mutation (APC-Resistenz) gelten. Dieses thrombophile Risiko (keine Krankheit) zeichnet sich durch eine grosse Variabilität aus. Beim einen Patienten hat diese Mutation zur Folge, dass rezidivierende Thrombosen schon ab dem 20. Lebensjahr auftreten, während bei einem anderen Patienten die genau gleiche Mutation lebenslang asymptomatisch bleibt. Die Penetranz ist bei einer Faktor-V-Leiden-Mutation also nicht vollständig: Nicht jeder Mutations-träger erkrankt auch tatsächlich.

Neben dem «ob überhaupt» und der Frage wie «schwer» eine genetische Krankheit ausfällt, stellt sich oft auch die Frage, wann der Patient erstmals symptomatisch wird. Auch dies lässt sich je nach genetischem Defekt besser oder schlechter vorhersagen. Will heissen, man muss mit Risikoabschätzung, und Berechnungen von Wahrscheinlichkeiten auskommen. Da es neben klar pathogenen Gen-

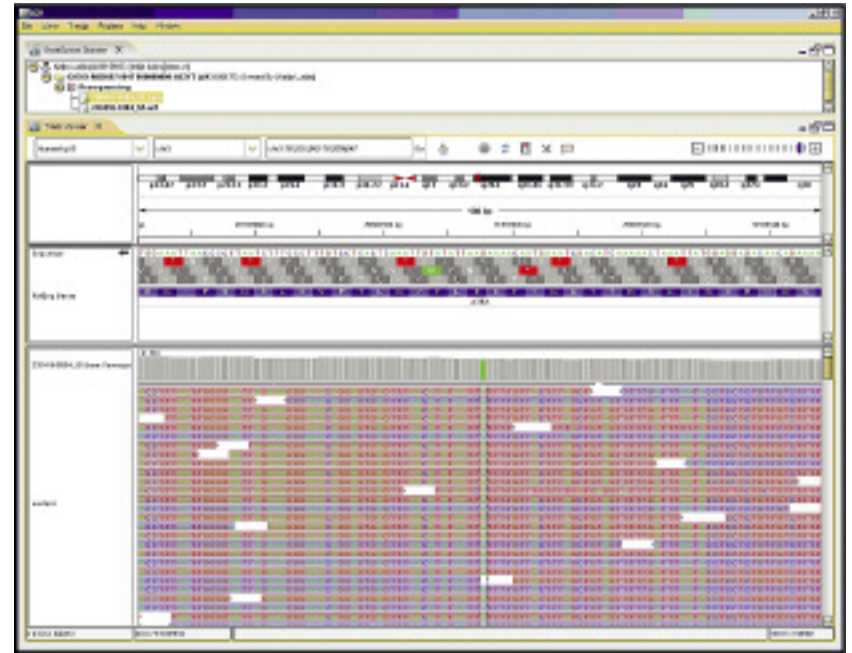


Abbildung 3: Next Generation Sequencing (NGS) – Ausschnitt einer kurzen DNA-Sequenz

defekten auch verschiedenste Varianten von unklarer klinischer Signifikanz gibt, ist es wichtig, dass Daten systematisch erforscht und entsprechend publiziert werden, um sie der Allgemeinheit zuzuführen.

Monogenetische Erkrankungen spielen in vielen Fachgebieten eine Rolle, zum Beispiel in der Endokrinologie (Beispiel adrenogenitales Syndrom), Neurologie (Beispiel Chorea Huntington), Hämatologie (Beispiel Thalassämie und Hämoglobinopathie [Sichelzellerkrankheiten]), Pädiatrie (Beispiel Entwicklungsrückstand) und so weiter. Beim erblich bedingten Brust- und Eierstockkrebs, verursacht durch Änderungen des BRCA1- und BRCA2-Gens, sind in letzter Zeit interessante Fragen in der Öffentlichkeit diskutiert worden. Als Beispiel der Abhängigkeit des klinischen Bildes von der Art der genetischen Störung möge die Alpha-Thalassämie gelten. Zum Ersten haben wir zwei Alpha-Globin-Gene (insgesamt also 4 Allele), die sehr homolog sind, wobei das Alpha2-Globin-Gen zwei Drittel der Produktion und die Alpha1-Globin-Gene nur einen Drittel gewährleisten. Will heissen, je nachdem, in welchem Gen die Störung auffällt und wie viele Gene betroffen sind, kann der Grad der Anämie asymptomatisch, leicht mikrozytär bis stark hypochrom oder transfusionsabhängig sein. An diesem Beispiel mag gezeigt werden, dass das Ausmass einer Deletion eines Alpha-Globin-Gens

Auswirkungen auf den Phänotyp, das heisst auf den Grad der Anämie, hat. Grössere Deletionen, sogenannte Alpha0-Deletionen, bewirken, dass kein Alpha-Globin mehr hergestellt wird, während kleinere sogenannte Alpha+-Defekte eine Restsynthese zulassen. Die Kombination einer Alpha0-Deletion auf dem einen und einer Alpha+-Mutation auf dem anderen Allel macht die Sache dann noch etwas komplexer.

Ein weiteres Beispiel mag die Sichelzellerkrankheit hergeben. Die homozygote, identische Punktmutation des Hämoglobins verursacht bei einem Patienten früh, schon in der Kindheit, schwere vaskuläre Krisen und Schäden, während bei anderen Patienten zeitlebens nur milde Anämie und gelegentliche Schmerzkrisen auftreten. Auch hier ist es klar, dass verschiedenste Kofaktoren, die teils bekannt, teils aber auch unbekannt sind, eine grosse Rolle spielen.

4. Wen wann testen?

Genetische Diagnostik ergibt unter anderem dann einen Sinn, wenn ein klarer klinischer Verdacht auf eine Erbkrankheit und/oder eine belastende Familienanamnese (mit klinischen Hinweisen oder gar Testresultaten) vorliegt. Eine Familienanamnese erhebt man am einfachsten, indem man einen detaillierten Stammbaum über mindestens drei Generationen aufzeichnet. Der Patient muss genetisch beraten werden, und für

Impressum

DoXMedical ist das Publikationsorgan von DoXMart AG

Erscheinungsweise:
4-mal jährlich
Auflage: ca. 5000 Expl.

Herausgeber
DoXMart AG
Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen
E-Mail: info@doxmart.ch, Internet: www.doxmart.ch

Verlag
Rosenfluh Publikationen AG
Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen
Tel. 052-675 50 60, Fax 052-675 50 61
E-Mail: info@rosenfluh.ch

Redaktion

Dr. med. Richard Altorfer
Dr. med. Peter H. Müller

Redaktionssekretariat

Rosenfluh Publikationen AG
Silvia Tomasi
Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen
Tel. 052-675 50 60, Fax 052-675 50 61
E-Mail: info@rosenfluh.ch

Anzeigenverkauf

Rosenfluh Publikationen AG
Kurt Hess
Haldenstrasse 5, 6340 Baar
Tel. 041-760 23 23, Fax 041-760 23 27
E-Mail: k.hess@rosenfluh.ch

Druck, Ausrüstung, Versand

Druckerei Raisch GmbH + Co. KG
Auchterstrasse 14, D-72770 Reutlingen

Abonnementsdienst

DoXMart
AVD GOLDACH
Sulzstrasse 10/Postfach, 9403 Goldach
Tel. 071-844 91 71, Fax 071-844 93 45
E-Mail: rosenfluh-abo@avd.ch

Copyright

© by Rosenfluh Publikationen AG. Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck und Kopien von Beiträgen und Abbildungen in jeglicher Form, wie auch Wiedergaben auf elektronischem Weg und übers Internet, auch auszugsweise, sind verboten bzw. bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlags.

10. Jahrgang
ISSN 1660-8186

Hinweise

Der Verlag übernimmt keine Garantie oder Haftung für Preisangaben oder Angaben zu Diagnose und Therapie, im Speziellen für Dosierungsanweisungen.

Mit der Einsendung oder anderweitigen Überlassung eines Manuskripts oder einer Abbildung zur Publikation erklärt sich der Autor/die Autorin damit einverstanden, dass der entsprechende Beitrag oder die entsprechende Abbildung ganz oder teilweise in allen Publikationen und elektronischen Medien der Verlagsgruppe veröffentlicht werden kann. Bei einer Zweitveröffentlichung werden der Autor informiert und die Quelle der Erstpublikation angegeben.

Für unaufgefordert eingehende Manuskripte übernimmt der Verlag keine Verantwortung.

Bezahlte Texte sind entsprechend gekennzeichnet.

jede genetische Untersuchung muss zwingend sein informiertes Einverständnis vorliegen. In der Folge wird die Probe entnommen (in der Regel Blut) und in ein nach strengen Kriterien zugelassenes Labor übersandt. Unter definierten Kriterien wird dort die Analytik durchgeführt und ein Befund erstellt. Dieser enthält nicht nur die gefundenen Genveränderungen, sondern auch eine detaillierte Beschreibung des Resultats inklusive der Konsequenzen. In der Folge müssen diese Ergebnisse mit dem Patienten im Rahmen einer genetischen Beratung erneut gründlich diskutiert werden. Es ist oft sinnvoll, einen Fachspezialisten aus dem betroffenen Organgebiet beizuziehen, haben doch die Massnahmen allenfalls weitreichende therapeutische Konsequenzen. Mitunter ist es sehr wohl ratsam, auch einen Facharzt für medizinische Genetik beizuziehen, da Risikoberechnungen, Penetranzfragen und Vererbungsmuster nicht ganz trivial sind. Last, but not least darf die Familienberatung nicht vergessen werden unter Respektierung des Rechts auf Nichtwissen.

5. Pharmakogenomik

Ein neues Gebiet der Gendiagnostik stellt auch die sogenannte Pharmakogenomik dar. Hierbei handelt es sich nicht um Krankheiten, sondern um Varianten von Enzymen und Enzymsystemen, die für den Metabolismus von verschiedenen Medikamenten verantwortlich sind. Ein paar Beispiele, die heute etabliert sind und als klinisch sinnvoll gelten, sind: CYP2C9/VKORC1 für Marcoumar, TPMT für Azathioprine, BChE für Succinylcholin, CYP2C19 für Phenytoin.

Mittels genetischer Diagnostik kann man also feststellen, ob bei einem Patienten ein gewisses Medikament langsam, mittelschnell oder rasch metabolisiert wird, was dann zur Konsequenz hat, dass die Therapie entsprechend niedrig, normal oder hoch dosiert wird. Diese Diagnostik kommt beim Einsatz von entsprechend teuren Medikamenten oder auch bei Medikamenten mit gefährlichen Nebenwirkungen zum Zug.

6. Polygene und multifaktorielle Krankheiten (Madame-Etoile-Horoskop)

Es gibt viele Studien, die eine Assoziation, aber eben bei Weitem nicht zwingend einen kausalen Zusammenhang zwischen verschiedenen genetischen Varianten und der Entstehung von Krankheiten beschreiben. Da es hier um besonders häufige Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Adipositas und dergleichen geht, wäre eine genetische Diagnostik grundsätzlich sehr nützlich. Es soll aber nicht vergessen werden, dass gerade bei diesen Krankheiten Umwelteinflüsse eine sehr grosse Rolle spielen. Die Datenlage ist bis heute schwach, sodass man bei polygenen Erkrankungen keine genetischen Tests durchführen sollte. Die Aussagekraft ist nämlich etwa die gleiche wie das samstagmorgendliche Horoskop von Madame Etoile am Radio. Und genau hier setzt der Missbrauch ein. Übers Internet, in Drogerien, Apotheken und sogar in medizinischen Laboratorien kann man entsprechende Analytik als Endconsumer direkt anfordern. Mit dem Argument, es gehe nicht um Krankheiten, sondern um Lifestyle, entziehen sich diese Firmen den für genetische Labors geltenden gesetzlichen Bestimmungen. Das Resultat ist sicher ernüchternd für das eigene Porte-

monnaie, allenfalls amüsant und im schlimmsten Fall verunsichernd. Gentests sollen also nur mit guten medizinischen Gründen und mit dem nach gründlicher ärztlicher Aufklärung gegebenen Einverständnis des Patienten erfolgen. Die Ärzteschaft spielt hier eine Schlüsselrolle.

7. Genetische Untersuchungen am Menschen

Das bereits revidierte und zurzeit in Vernehmlassung befindliche Gesetz zur Untersuchung am Menschen (GUMG) definiert klar, wie in der Schweiz die genetische Testung zu erfolgen hat. Dabei geht es unter anderem um Datenschutz, Informations- und Einwilligungspflicht,

Aufklärung, Qualitätssicherung, aber auch um das Recht auf Nichtwissen, Anwendung bei Minderjährigen respektive unmündigen Personen. Ein besonderes Augenmerk gilt auch der Analytik beim Ungeborenen. Bestimmungen von nicht krankheitsassoziierten genetischen Merkmalen beim Ungeborenen sind verboten und strafbar wie auch die Austestung im Unwissen von dritten Personen (z.B. geheime Vaterschaftsabklärungen).

8. Zukunft

Die Bedeutung der genetischen Analytik wird bestimmt zunehmen und noch mehr medizinischen Nutzen bringen. Allerdings braucht es nicht nur Evidenz bezüglich des Nutzens für Diagnose, Prog-

nose und Prädiktion, sondern auch Daten zum ökonomischen und gesellschaftlichen Beitrag dieser Analytik. ♦

Korrespondenzadressen:

Prof. Dr. med. Andreas Huber
FMH Innere Medizin, speziell Hämatologie-Onkologie, FAMH Klinische Chemie, Hämatologie und Klinische Immunologie

Dr. Benno Röthlisberger
FMH Medizinische Genetik
FAMH Medizinisch Genetische Analytik

Institut für Labormedizin
Kantonsspital Aarau
5001 Aarau
Tel. 062-838 5302
E-Mail: andreas.huber@ksa.ch
Internet: www.ksa.ch