



Magazin



Patientensteuerung durch ein Primärarztsystem – Was hat das mit Labordiagnostik zu tun?

Wenn diese Ausgabe unseres Magazins erscheint, wird eine neue Bundesregierung ihre Arbeit seit wenigen Wochen aufgenommen haben. Das Bundesministerium für Gesundheit hat eine neue Leitung bekommen und auch der Ausschuss für Gesundheit im Deutschen Bundestag wird an vielen Positionen neu besetzt sein.

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

Allein die Aufgabe, die Sicherstellung einer bestmöglichen medizinischen Versorgung der Bevölkerung, hat sich nicht geändert. Die Regierungsparteien haben sich in ihrem Koalitionsvertrag auf die Einrichtung eines verbindlichen Primärarztsystems verpflichtet, mit dem sie die Herausforderungen der überfälligen Patientensteuerung angehen wollen, um die bisher ungesteuerte Inanspruchnahme von Versorgungseinrichtungen durch Versicherte und die damit verbundenen negativen Folgen für unser Gesundheitssystem besser in den Griff zu bekommen. Wir dürfen gespannt sein, wie die konkrete Ausgestaltung des Primärarztsystems erfolgen wird. Aktuell positionieren sich dazu Verbände und Körperschaften.

Im Juni 2024 haben wir uns im Leitartikel schon einmal den grundsätzlichen Herausforderungen für eine bestmögliche Versorgung gewidmet und hier herausgearbeitet, dass eine am Gemeinwohl ausgerichtete Gesundheitspolitik im Kern patientenzentriert und qualitätsorientiert sein sollte und dabei die Sorgen und Bedürfnisse des Einzelnen um die eigene Gesundheit in eine Balance zu bringen hat mit den tatsächlich bestehenden Möglichkeiten und den dafür fachlich gebotenen Voraussetzungen. Zu den Möglichkeiten gehören die vorhandenen ambulanten und stationären Versorgungsstrukturen mit den dafür erforderlichen Ärztinnen und Ärzten sowie nichtärztlichen Fachkräften. Bei den fachlich gebotenen Voraussetzungen sind

IN DIESER AUSGABE

Patientensteuerung durch ein Primärarztsystem – Was hat das mit Labordiagnostik zu tun?	1
<i>Für Sie gelesen</i>	
Künstliche Intelligenz (KI) in der Onkologie	3
<i>Fallvorstellung</i>	
Gentherapie bei schwerer Hämophilie A	4
Oropouche-Virus und Oropouche-Fieber: Erste importierte Fälle in Deutschland	6
Rationale Borreliose-Diagnostik	7
Apolipoprotein E und Alzheimer-Krankheit	8
Lipoprotein (a) bei der Lipid-Diagnostik bisher zu selten berücksichtigt	10

STETS AKTUELL: Die Laborinformationen und Diagnostischen Pfade von Labor Deutscher Platz Leipzig

[www.labordeutscherplatz.de/
fachinformationen](http://www.labordeutscherplatz.de/fachinformationen)



Qualitätsstandards ebenso anzusprechen wie die Fragen der ärztlichen Gesamtverantwortung und der Übernahme ärztlicher Tätigkeiten durch nichtärztliche Berufsgruppen im Rahmen von Delegation und Substitution.

Wie immer auch künftig die Rahmenbedingungen für ein Primärarztsystem ausgestaltet werden, ob dieses die erste Inanspruchnahme von Patientinnen und Patienten ausschließlich über die Hausärztinnen und Hausärzte regelt oder weitere Arztgruppen mit einschließt, es ist ebenso von zentraler Bedeutung, dass nach der Ersteinschätzung eines Falles die Verfügbarkeit von fachärztlicher Labordiagnostik zur Klärung der medizinischen Fragestellung zwingend erforderlich ist.

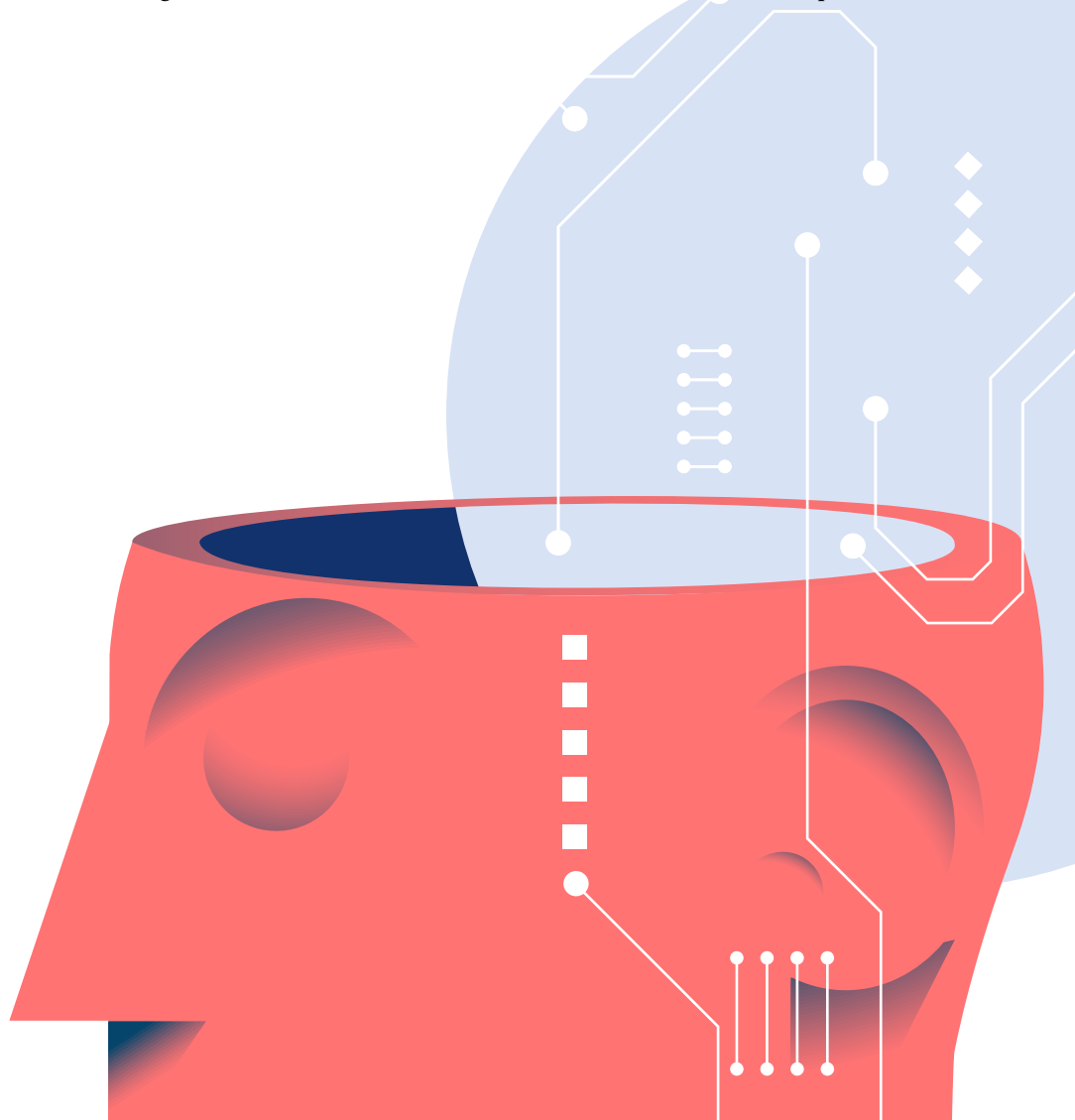
Die medizinische Labordiagnostik in den Facharztlaboren wird nach der Allgemeinmedizin am zweithäufigsten benötigt, um die Diagnose bei Patientinnen und

Patienten sach- und fachgerecht zu stellen, eine Risiko- und/oder Prognoseeinschätzung durchzuführen oder eine eingeleitete Behandlung überprüfen zu können. Nach Infektionsschutzgesetz meldepflichtige Erkrankungen sind nur in den vertragsärztlich arbeitenden Facharztlaboren mit den dort etablierten Untersuchungsmethoden ausreichend sicher und zuverlässig diagnostizierbar.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den die Patientinnen und Patienten primär behandelnden Ärztinnen und Ärzten und den in den Facharztlaboren tätigen Ärztinnen und Ärzten sichert eine effiziente und zielgerichtete Indikationsstellung mit Auswahl der richtigen Laboruntersuchungen, die Umsetzung einer sinnvollen Stufendiagnostik und zudem auch einen guten fachlichen Austausch zur Befundinterpretation und Differentialdiagnostik.

Vor diesem Hintergrund ist das Facharztlabor ein integraler Bestandteil einer Patientensteuerung. Die ambulanten vertragsärztlichen Labore und so auch wir im Labor 28 stellen den Zugang der Versicherten zu einer flächendeckenden und wohnortnahen Versorgung mit medizinischer Labordiagnostik sicher, insbesondere durch die beschriebene interdisziplinäre ärztliche Zusammenarbeit und auch über unser hochflexibles Logistiksystem, mit dem wir für den zeit- und bedarfsgerechten Transport der Proben ins Labor 28 sorgen.

Wir im Labor 28 arbeiten mit großem Engagement und sehr hoher Motivation dafür, dass die uns anvertrauten Patientinnen und Patienten jederzeit bestmöglich versorgt werden können. Dafür haben wir unsere Prozesse patientenzentriert und qualitätsorientiert ausgerichtet. Für die hierfür erhaltene Wertschätzung sind wir sehr dankbar. Sie ist Ansporn für uns. 



Künstliche Intelligenz (KI) in der Onkologie

Ein möglicher Nutzen künstlicher Intelligenz in der Onkologie kann in mehrfacher Hinsicht gesehen werden. Im klinischen Alltag könnten KI-gestützte Entscheidungsunterstützungssysteme die Arbeit der Onkologen erleichtern, indem relevante Informationen in Echtzeit bereitgestellt werden. Auch kann durch Automatisierung von Routineaufgaben die Arbeitslast reduziert werden.

BIRGIT HOLLENHORST

Des Weiteren sind KI-Algorithmen gut in der Lage, durch die Analyse von medizinischen Bilddaten Tumore präzise zu erkennen und in der personalisierten Therapie die Identifizierung von genetischen Markern einzubeziehen. Die Analyse von Lebensstilen mit Hilfe der KI, die zum Beispiel über Wearables zur Verfügung gestellt werden, könnte zur Prävention von Erkrankungen beitragen.

Eine der Voraussetzungen für diese Möglichkeiten ist aber die Bereitstellung von **großen standardisierten Datensätzen (Big Data)**, welche komplexe, verschiedene Datentypen wie medizinische Bilder (z. B. histologische, radiologische), genomische Daten und klinische Informationen umfassen. Einheitliche Standards für Datenformate, Protokolle und Terminologien sind dafür erforderlich. Vertrauen in die neue Technologie kann unter anderem durch Transparenz und Interpretierbarkeit der KI-Algorithmen entstehen. Es muss nachvollziehbar sein, wie Daten verarbeitet, analysiert oder gespeichert werden. Eine Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Informatikern, Wissenschaftlern und Patienten ist nötig. Diese Zusammenarbeit wäre ein kontinuierlicher Prozess, der offene Standards für einen effizienten Datenaustausch erfordert. Eine weitere große Herausforderung sind der Datenschutz und ethische Aspekte bei der Verwendung von sensiblen Patientendaten. KI-Systeme dürfen keine vertraulichen, sensiblen oder personenbezogenen Informationen erhalten, die Rückschlüsse auf Patientendaten oder andere geschützte Informationen zulassen.

Die Bedeutung von genomischen Daten liegt bei der Anwendung von KI in der Onkologie in der Identifizierung von personalisierten Therapieoptionen für Krebspatienten. Durch die Analyse von Genomsequenzen könnten spezifische genetische Veränderungen identifiziert werden, die für das Tumorwachstum verantwortlich sind und gezielte Therapien entwickelt werden, um die Wirksamkeit der Therapien zu erhöhen, bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen. Eine mögliche Resistenz auf eine Therapie sollte besser vorhersagbar sein. *„Die Therapieempfehlungen werden insbesondere im Zeitalter hochdimensionaler Datensätze von multiprofessionellen (molekularen Tumor-) Boards ausgesprochen.“*

„Die Extraktion der Nukleinsäuren erfolgt in der Regel aus Tumorzellen des betroffenen Gewebes oder als zellfreie DNA aus dem Plasma ... Genomische Daten erfordern eine sorgfältige Beachtung sowohl des Zeitpunkts der Probenentnahme als auch der Lokalisation der gewonnenen Proben: Genetische Profile von Tumorzellen ändern sich longitudinal und evolutionär von der Erstdiagnose, nach bestimmten Therapiezyklen – v. a. mit molekular-stratifizierter Therapie – sowie an verschiedenen Lokalisationen/Metastasierungen.“

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung hat 2016 die Medizin-informatik-Initiative (MII) und später die „Digitale FortschrittsHubs Gesundheit“ ins Leben gerufen und mit rund 500 Mio. € gefördert. Derzeit arbeiten im Rahmen der MII alle Universitätskliniken Deutschlands

gemeinsam mit Forschungseinrichtungen, Unternehmen, Krankenkassen und Patientenvertretungen daran, die Rahmenbedingungen für sichere Datennutzung zu entwickeln, damit Erkenntnisse aus der Forschung direkt die Patientinnen und Patienten erreichen können. Es wird an neuen Algorithmen zur klinischen Entscheidungsunterstützung geforscht, und es werden standardisierte Kerndatensätze entwickelt und erweitert, um diese speziell für die Dokumentation von präzisionsonkologisch behandelten Patienten nutzen zu können.

ANMERKUNG

Mögliche Risiken bei der Anwendung von KI von großen externen Anbietern und Betreibern sind ein möglicher Kontrollverlust über die Datenverarbeitung und eine externe Abhängigkeit. Alle durch KI erstellten Inhalte müssen von den Mitarbeitenden sorgfältig geprüft werden, um fehlerhafte oder ungenaue Informationen zu vermeiden. Das Hochladen ganzer Dokumente in KI-Systeme könnte zu datenschutzrechtlichen Pannen führen. Gezielte Angriffe auf KI-Systeme könnten zu manipulierten Daten mit falschen Ergebnissen führen. Bei der Anwendung von KI-Systemen ist kritisch zu hinterfragen: Bestehen Risiken für IT-Systeme oder Netzwerke? Ist die Nutzung mit internen und gesetzlichen Vorgaben vereinbar? Da KI-Technologien kontinuierlich weiterentwickelt werden, ist zudem eine regelmäßige Schulung der Mitarbeitenden erforderlich. 💧

Literatur:

1. Metzger P, Gräbel L, Illert AL, Boerries M. Sondersituation der Daten in der Onkologie. Die Onkologie. 2024; 30(5):347–352

Gentherapie bei schwerer Hämophilie A

Hämophilie A ist eine genetische Erkrankung, die X-chromosomal-rezessiv vererbt wird. 30% der Fälle sind sporadische Erkrankungen infolge Spontanmutationen des F8-Gens auf dem X-Chromosom. Klinisch auffällig sind aufgrund des Erbgangs vor allem Männer, Frauen sind dagegen meistens Konduktorinnen (Überträgerinnen) und zeigen kaum Blutungssymptome.

DR. MED. ADRIANNA JAGIELLO

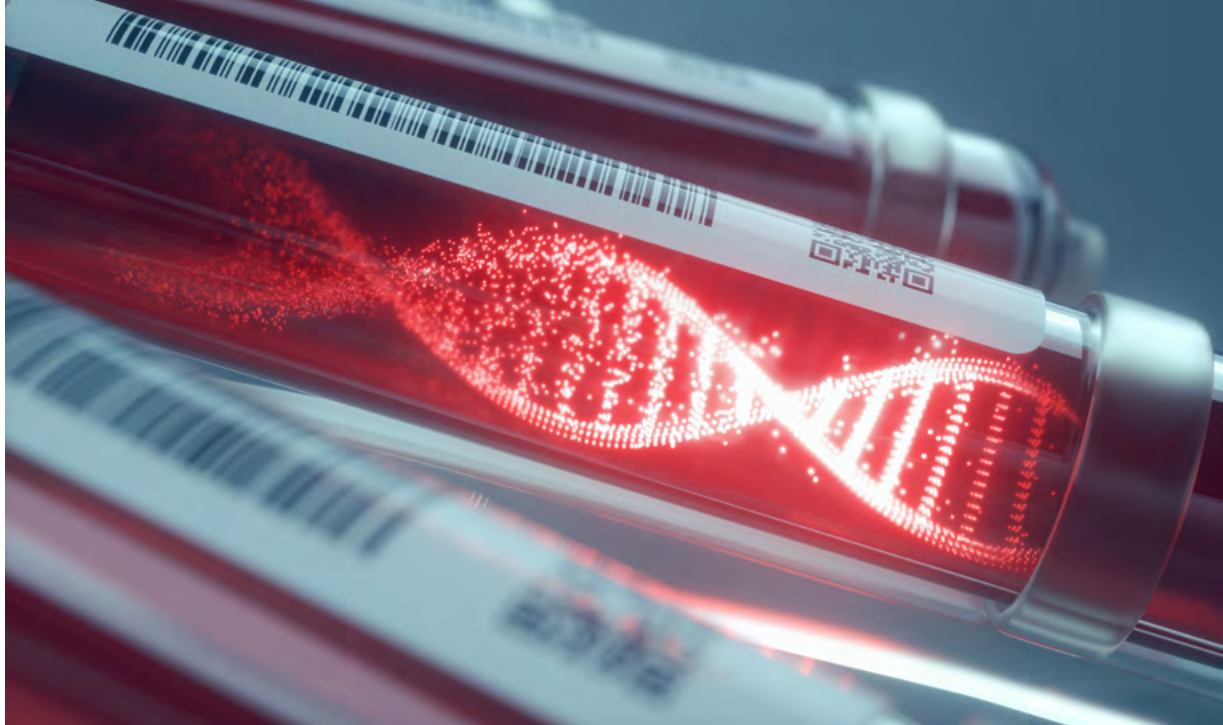
Eine Mutation im F8-Gen, das für den Faktor VIII codiert, führt zu einer **verminderten bzw. fehlenden Produktion von Gerinnungsfaktor VIII**. Dieser ist physiologischerweise für eine ungestörte Gerinnung notwendig. Fehlt dieser bzw. ist er nur in einer sehr niedrigen Konzentration verfügbar, kommt es zu einer Gerinnungsstörung, die klinisch schon unter der Geburt zu Blutungen führen kann. Folgende **Blutungssymptome** können auftreten: Nabelschnurblutungen nach Entbindung, Hämatome, Gelenk-, Muskelblutungen, Nachblutungen nach OPs oder Zahnextraktionen, Hypermenorrhoe und Epistaxis. Laborchemisch liegt eine isolierte Verlängerung der aPTT bei normalem Quick-Wert vor. Außerdem ist bei der quantitativen Bestimmung des Gerinnungsfaktors VIII ein Mangel nachweisbar. Je nach Restaktivität des Gerinnungsfaktors VIII wird die Hämophilie A in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt. Eine **Restaktivität von 5–40 %** spricht für eine **milde (leichte)**, eine **Restaktivität von 1–5 %** für eine **mittelschwere (moderate)** und eine **Restaktivität von < 1 %** für eine **schwere Form** der Hämophilie A.

Klinisch auffällig werden vor allem Betroffene, die von einer schweren bzw. mittelschweren Form betroffen sind. Je niedriger die Restaktivität des Faktors VIII ist, desto früher und häufiger treten Blutungen auf. Betroffene, die schon aufgrund der Familienanamnese den dringenden Verdacht auf eine Hämophilie A haben, werden dementsprechend früh diagnostiziert und erhalten schon ab dem Säuglingsalter eine lebenslange Prophylaxetherapie, um insbesondere Hirn- und Gelenkblutungen zu verhindern. Als **Standardtherapie** erhalten die Patienten regelmäßig intravenöse Gaben von **Gerinnungsfaktor VIII** (2–3 Mal pro Woche) bzw.

subkutan (1–4 Mal pro Monat) **bispezifischen Antikörper** (Emicizumab®). Die Dosierung wird im Verlauf entsprechend der Faktor VIII-Konzentration mit Bestimmung vor Faktorgabe (Talspiegel) angepasst. Diese individualisierte Therapie erfolgt lebenslang, kann eine Arthropathie jedoch nicht ganz verhindern und beeinträchtigt unter anderem hierdurch die Lebensqualität der Betroffenen.

Eine neue Möglichkeit bietet nun eine seit kurzem verfügbare **gentherapeutische Therapie** (z. B. mit Roctavian®), deren Ziel es ist, die Erkrankung kausal und nicht nur symptomatisch zu behandeln. Dabei wird ein vermehrungsunfähiges Adeno-assoziiertes Virus (AAV) eingesetzt, das eine Faktor VIII-kodierende Sequenz enthält. Obligatorisch ist das Nichtvorhandensein von neutralisierenden Antikörpern gegen den Vektor (AAV) und gegen den Gerinnungsfaktor VIII, sodass nur ein Teil der Betroffenen von der Gentherapie profitieren kann. Ca. 30% der Patienten haben nämlich eine Adenovirusinfektion in der Vergangenheit durchgemacht und entsprechende Antikörper entwickelt, des Weiteren haben ca. 50% der Patienten mit schwerer Hämophilie A aufgrund der Substitution von Gerinnungsfaktor VIII Antikörper gegen den Gerinnungsfaktor VIII entwickelt und kommen somit für die Gentherapie nicht in Frage.

Bei der Gentherapie werden einmalig AAV-Vektoren mit der entsprechenden genetischen Information intravenös verabreicht. Die Vektoren transportieren die Faktor VIII-kodierende Sequenz zu den Hepatozyten, die anschließend das genetische Material in einigen Leberzellen integrieren. Der Patient kann bei erfolgreicher Therapie nach einigen Wochen selbst Gerinnungsfaktor VIII in ausreichender Menge herstellen,



sodass eine Substitution nicht mehr notwendig ist. Diese Therapie ermöglicht den Patienten ein Leben ohne regelmäßige intravenöse bzw. subkutane Substitution.

Im Anschluss an die Gentherapie müssen die Patienten engmaschig kontrolliert werden, da die Produktion von Gerinnungsfaktor VIII erst im Verlauf einsetzt und somit zunächst noch eine Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktor VIII notwendig ist. Außerdem können Nebenwirkungen, wie beispielsweise Kopf-, Gelenk-, Muskelschmerzen, Übelkeit, Fieber, grippeähnliche Symptome und der Anstieg der Transaminasen auftreten. Letzteres ist mit einer Leberentzündung assoziiert und bedarf einer vorübergehenden Immunsuppression mit Kortikoiden. Die immunsuppressive Therapie wirkt auch einem Abbau der integrierten genetischen Information in den Hepatozyten entgegen. Aktuell geht man davon aus, dass die Patienten einige Jahre Gerinnungsfaktor VIII in ausreichender Menge selbst produzieren werden können. Diese Fähigkeit wird laut den aktuell vorliegen-

den Studien jedoch im Lauf der Jahre verloren gehen, sodass die Patienten dann wieder auf eine Standardtherapie angewiesen sein werden. Eine erneute Gentherapie ist aktuell noch nicht möglich, da durch den Kontakt des Körpers mit dem AAV-Vektor entsprechende Antikörper gebildet werden.

Die Gentherapie erfolgt in entsprechend zertifizierten Hämophiliezentren in Deutschland bisher nur bei einigen Patienten. Im Labor 28 konnten wir nun erstmalig den Verlauf des Gerinnungsfaktor VIII-Aktivitätsanstiegs nach einer erfolgten Gentherapie im Rahmen einer schweren Hämophilie A mitverfolgen. Der Patient hatte in den ersten drei Wochen nach Beginn der Gentherapie noch Gerinnungsfaktor VIII erhalten (FVIII-Werte um ca. 25 %). In der vierten Woche wurde die Substitution abgesetzt. Ab der ca. fünften Woche konnte man dann labordiagnostisch einen leichten Anstieg des Gerinnungsfaktors VIII beobachten. Ein Anstieg der Transaminasen ist in den ersten Monaten nach erfolgter Gentherapie nicht aufgetreten. ♦

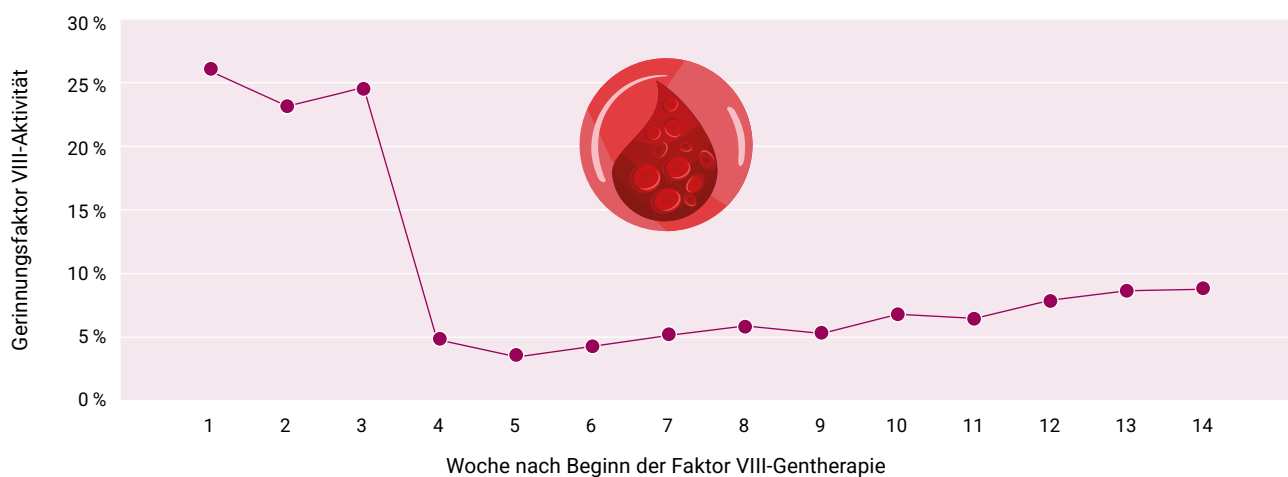


Abbildung 1. Gerinnungsfaktor VIII-Aktivität (clotting) nach Therapie

Oropouche-Virus und Oropouche-Fieber: Erste importierte Fälle in Deutschland

Das Oropouche-Virus (OROV) ist ein von Arthropoden (vorwiegend Gnitzen, aber auch Stechmücken) übertragenes Virus (Arbovirus), welches das Oropouche-Fieber (OF) hervorrufen kann und zur Gattung *Orthobunyavirus* gehört.

DR. MED. JOHANNES FRIESEN

Das OROV ist in der Amazonasregion endemisch. 2024 wurden jedoch auch Ausbrüche aus anderen Teilen Brasiliens, Kolumbiens, Perus, Boliviens und aus Kuba gemeldet. So wundert es nicht, dass in diesem und im letzten Jahr das OROV erstmalig bei deutschen Reiserückkehrern aus Mittel- und Südamerika nachgewiesen wurde (drei Reisende 2024, bislang ein Reisender 2025).

Wie bei anderen Arbovirosen umfasst die Symptomatik des OF nach 3 bis 12-tägiger Inkubationszeit typischerweise Fieber, Glieder- und Gelenkschmerzen und starke Kopfschmerzen. Auch können Übelkeit und Erbrechen und ein makulopapulöses Exanthem auftreten. In seltenen Fällen kann es zum Auftreten einer Meningoenzephalitis kommen. Außerdem wurden aus dem Infektionsgeschehen in Brasilien vereinzelt Todesfälle beschrieben.

Eine Diagnostik ist indiziert, wenn bei passender Symptomatik und entsprechender Reiseanamnese die Dengue- und Chikungunya-Virus-Serologie und die Malaria-Diagnostik negativ ausgefallen sind.

Zur Diagnose wird die IgG- und IgM-Antikörper-Bestimmung aus Serum am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin durchgeführt. Zudem ist dort der Erregerdirektnachweis mittels Real-Time PCR aus EDTA-Plasma, Serum, Liquor und Urin möglich. Zu beachten ist dabei, dass der Direktnachweis am ehesten in der Frühphase der Erkrankung gelingt.



Für den direkten und indirekten Erregernachweis besteht nach Infektionsschutzgesetz eine Labormeldepflicht (§7, 50a Zikavirus und sonstige Arboviren). Da das OROV vermutlich vertikal übertragen werden kann und dadurch wahrscheinlich Fehlbildungen und Totgeburten – ähnlich wie bei Infektionen mit dem Zika-Virus – auftreten können, wird Schwangeren geraten (Auswärtiges Amt, Robert Koch-Institut), sich bei Reisen in Risikogebiete gut vor Insektenstichen zu schützen oder gänzlich auf eine Reise dorthin zu verzichten.

Eine Weiterverbreitung des Virus über die einheimische Gnitzen- und Stechmückenpopulation ist zum derzeitigen Zeitpunkt laut Friedrich-Loeffler-Institut als extrem unwahrscheinlich einzuschätzen, da das natürliche Reservoir (Affen, Faultiere) in Deutschland fehlt und der Mensch erst bei einem größeren Ausbruch als Reservoir in Frage kommt. 📌

Literatur:

1. Lachmann R, Meincke M, Grünewald T, Brockmann S, Frank C, Schmidt-Chanasit J, Wilking H: Erste Oropouche-Fieber-Fälle in Deutschland unter Reiserückkehrern aus Kuba. *Epid Bull* 2024; 31:12–14. DOI: 10.25646/12471
2. Garcia Filho C et al. A Case of Vertical Transmission of Oropouche Virus in Brazil. *N Engl J Med*. 2024 Nov 28; 391(21): 2055–2057. DOI: 10.1056/NEJMc2412812
3. Deutsches Ärzteblatt: Experte hält Oropouche-Ausbreitung in Europa für unwahrscheinlich. www.aerzteblatt.de/news/experte-haelt-oropoucheausbreitung-in-europa-fuer-unwahrscheinlich-3b8c0769-18ad-461e-b304-a019609015f9



Rationale Borreliose-Diagnostik

Die Tage werden wieder länger, und wir alle freuen uns darauf, bald mehr Zeit im Grünen zu verbringen. Darauf freuen sich jedoch auch die Zecken, die bei ihren dadurch ermöglichten Mahlzeiten unter Umständen Borrelien auf uns übertragen. Da immer wieder irrtümlich nicht zielführende Borreliose-Diagnostik angefordert wird, hier einige Empfehlungen für eine leitliniengerechte, qualitätsgesicherte und wirtschaftliche Diagnostik:

PROF. DR. MED. RALF IGNATIUS

1 Zunächst nur Suchtests!

Die Such- oder Screeningtests (*GOP 32586 Borrelia burgdorferi-Antikörper*; 6,53€) sind heutzutage hoch sensitiv; es bedarf keiner Abklärung oder Bestätigung negativer Ergebnisse mittels Immunoblot.

Negative Testergebnisse schließen eine Borreliose jedoch nicht aus, da im Stadium eines Erythema chronicum migrans (ECM) nur bei etwa der Hälfte der Patienten Antikörper nachweisbar sind. Daher gilt, dass bei klinischem Verdacht auf ECM eine Antibiotikatherapie erfolgen sollte, unabhängig vom Serostatus.

2 Bei Verdacht auf Borreliose sowohl IgG- als auch IgM-Antikörper untersuchen!

Anders als bei anderen Infektionen werden bei einer akuten Borreliose nicht selten keine IgM-Antikörper gebildet, sodass ein isolierter negativer IgM-Befund eine solche Infektion nicht ausschließt.

3 Immunoblots ausschließlich für die Abklärung positiver bzw. fraglich positiver Suchtestergebnisse!

Immer wieder werden Immunoblots bereits zum Screening angefordert, manchmal zusammen mit den oben genannten Suchtests. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Und auch die Legende im EBM spricht hier von „Bestätigungs- oder Abklärungstest **nach positivem oder fraglich positivem Antikörpernachweis**“. Daneben wäre ein Screening mittels Immunoblot (*GOP 32662 Borrelia-Antikörper*; 18,68€) auch nicht wirtschaftlich.

4 Bei Verdacht auf Lyme-Arthritis Serologie!

Einer Lyme-Arthritis geht eine hämatogene Streuung der Erreger voraus, die in der Regel zu einer Antikörperbildung führt. Das heißt, ein negativer serologischer Befund schließt eine Lyme-Arthritis weitestgehend aus. Ein Nachweis von Borrelien-DNA mittels **PCR aus Gelenkpunktat hat keine 100 % Sensitivität und ist keine Kassenleistung**.

5 In der Regel keine serologischen Verlaufskontrollen nach Beendigung der Therapie!

Borrelien-Antikörper können im Serum noch lange nach einer suffizienten Therapie nachweisbar bleiben, das heißt, eine Persistenz der Antikörper spricht nicht gegen einen therapeutischen Erfolg. Gleichzeitig werden bei sehr frühzeitiger Therapie keine Antikörper gebildet; das bedeutet, ein negativer serologischer Befund nach Therapie schließt ein zuvor bestehendes ECM nicht aus.

6 Keine Untersuchung von Zecken!

Eine PCR-Untersuchung von Zecken auf Borrelien-DNA hat nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft; ein negatives Ergebnis schließt nicht aus, dass zuvor Borrelien vorhanden waren, und ein positives Ergebnis bedeutet nicht, dass die Borrelien beim Stich übertragen wurden. Aus diesem Grund wird die Untersuchung nicht empfohlen und ist auch keine Kassenleistung.



Apolipoprotein E und Alzheimer-Krankheit

Apolipoprotein E (ApoE) gehört zu den Apolipoproteinen und ist ein Strukturbestandteil von Lipoproteinen. Diese sind am Transport und Metabolismus von Triglyceriden und Cholesterin im Blut beteiligt.

DR. MED. LUKAS WAGNER UND DR. MED. ATHANASIOS VERGOPOULOS

Das ApoE wird vom *APOE*-Gen kodiert. Vom *APOE*-Gen gibt es drei häufiger vorkommende Allele, $\epsilon 2$ (*APOE2*), $\epsilon 3$ (*APOE3*) und $\epsilon 4$ (*APOE4*), welche für die Protein-Isoformen ApoE2, -E3 und -E4 codieren [ApoE2 (Cys112; Cys158), ApoE3 (Cys112; Arg158) und ApoE4 (Arg112; Arg158)].

Es wird angenommen, dass etwa 60 % der Variation der Plasmacholesterin-Spiegel genetisch determiniert sind. Der Anteil des *APOE*-Genotyps an dieser Variation wird mit ca. 10–14 % eingeschätzt. Etwa 1–5 % der *APOE2* homozygoten Personen (ca. 1–2 % der Bevölkerung) entwickeln eine familiäre Dysbetaloproteinämie (Hyperlipoproteinämie Typ III nach Fredrickson).

Eine weitere klinisch relevante Assoziation besteht für das $\epsilon 4$ Allel bei der Alzheimer-Krankheit (AD, Morbus Alzheimer, Alzheimer-Demenz). Bereits vor Jahrzehnten ist die Assoziation zwischen ApoE4-Trägerschaft und einer dementiellen Erkrankung in höherem Alter (>65 Jahre) erkannt worden. Hierbei ist ein Dosiseffekt zu beobachten. Heterozygotie für das *APOE4*-Allel ist mit einem ca. 4-fach, Homozygotie (ca. 1:60 der Bevölkerung) mit einem bis zu 15-fach erhöhten Risiko mit der Spätform der AD assoziiert. Es wird angenommen, dass das homozygote Vorliegen des *APOE4*-Allels den Beginn der Erkrankung um sieben bis zehn Jahre früher verlagert.

Nicht jeder heterozygoter oder homozygoter Merkmalsträger erkrankt jedoch an AD. In der aktuellen S3-Leitlinie zu Demenzen wird die Bestimmung des Apolipoprotein-E-Genotyps für die Diagnostik bzw. Differenzialdiagnostik oder für prognostische Fragestellung bei Demenz nicht empfohlen (S3-Leitlinie Demenzen, Fassung vom 28.03.2025, Version: 5.1, AWMF-Register Nr. 038–013).

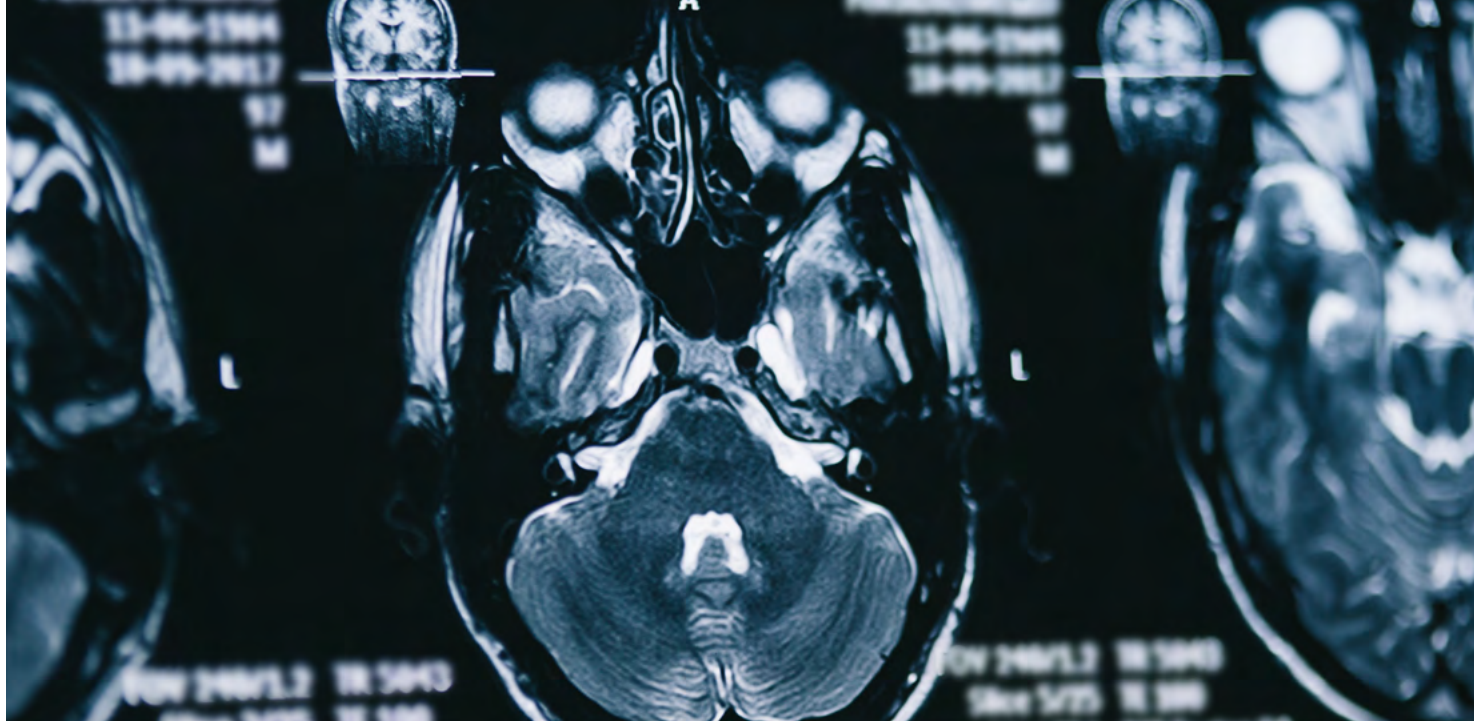
Verbesserte medikamentöse Behandlungsoptionen erhöhen die Notwendigkeit einer Erkennung der AD in bereits frühen Stadien. Spezielle Laboruntersuchungen im Liquor und Serum (Gesamt-Tau, pTau217, pTau181, A β 40, A β 42 und Amyloid-Quotient) können hierbei wichtige Hilfestellungen zur Sicherung der Diagnose AD bzw. zur Differenzialdiagnose geben.

LECANEMAB (LEQEMBI®)

Der monoklonale Antikörper Lecanemab ist gegen die für die Entwicklung einer AD pathophysiologisch wichtigen Amyloid-Plaques gerichtet. Durch die Bindung des Antikörpers an die Amyloid-Fibrillen wird eine Immunreaktion eingeleitet, die zu einer Reduktion der Plaques führt. Das Medikament kann den Krankheitsverlauf im frühen Stadium der AD verlangsamen.

Unerwünschte Nebenwirkungen können hier u. a. aus einer übersteigerten Immunreaktion resultieren. Diese lokalen Reaktionen im Hirngewebe werden unter dem Oberbegriff „amyloid-related imaging abnormalities“ (ARIA) zusammengefasst. Sie präsentieren sich z. B. als Ödem (ARIA-E) oder Mikroblutungen (ARIA-H) im Hirnparenchym. Das Risiko, ARIA im Rahmen der Therapie zu entwickeln, steigt mit zunehmender Plaquedichte und ist mit dem *APOE*-Genotyp assoziiert.

Im November 2024 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine positive Empfehlung für die Zulassung von Leqembi® mit dem Wirkstoff Lecanemab für die Alzheimer-Therapie ausgesprochen. Die entsprechende Zulassung erteilte die Europäische Kommission im April 2025. Zugelassen ist Lecanemab



nur zur Behandlung von leichter kognitiver Beeinträchtigung (Gedächtnis- und Denkstörungen) oder leichter Demenz in einem frühen Stadium der AD.

Lecanemab ist für diejenigen Alzheimer-Patienten indiziert, die „nur eine oder keine Kopie des *APOE4*-Allels“ aufweisen. Dies trifft für rund 85 % aller Menschen mit Alzheimer zu. Bei ihnen ist die Wahrscheinlichkeit für ARIA geringer als bei Menschen mit *APOE4*-Homozygotie (ca. 15 % der Betroffenen).

Eine Testung auf den *APOE4*-Status sowie eine entsprechende Aufklärung sollte vor Einleitung der Behandlung durchgeführt werden, um das Risiko der Entwicklung einer ARIA abzuschätzen.

Neben der genetischen Testung empfiehlt der CHMP vor Beginn und während der Behandlung regelmäßige Magnetresonanztomographien (MRTs) zur Überwachung auf ARIA durchzuführen.

Wir führen im Labor 28 die molekulargenetische Untersuchung des *APOE*-Gens (*APOE*-Genotypisierung) mittels Real-Time PCR für beide Indikationen (Fettstoffwechselstörung bzw. vor Lecanemab-Therapie) durch. Für diese Untersuchung wird EDTA-Blut und eine Einwilligung nach GenDG benötigt. Bitte geben Sie dabei eine Information zur Indikation der Untersuchung an. ◆

Literatur:

1. Kane M. Lecanemab therapy and APOE genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M et al., Hrsg. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); seit 2012. Stand: 12.08.2024, aktualisiert: 25.11.2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK605938/>
2. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023; 388(1):9–21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948
3. S3-Leitlinie Demenzen. Fassung vom 28.03.2025. Version: 5.1. AWMF-Register Nr. 038-013. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>
4. European Commission. Union Register of medicinal products for human use – Leqembi, Product information. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250415164782/anx_164782_en.pdf

Lipoprotein (a) bei der Lipid-Diagnostik bisher zu selten berücksichtigt

Erhöhte Serumkonzentrationen von Low Density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin) sind ein wesentlicher kausaler Risikofaktor für Atherosklerose und kardiovaskuläre Ereignisse. Daher gilt das LDL-Cholesterin als zentraler Parameter bezüglich des Therapiemanagements der Dyslipidämie. In der Lipid-Diagnostik häufig vernachlässigt wird jedoch das *Lipoprotein (a)* – kurz *Lp(a)*.

DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA

Lp(a) ähnelt strukturell dem LDL-Molekül, enthält aber zusätzlich das Glykoprotein Apolipoprotein (a) [Apo(a)]. Apo(a) ist mit dem Apolipoprotein B-100 [Apo B-100] des LDL-Cholesterins über eine Disulfid-Bindung verknüpft. Lp(a)-Partikel wirken proinflammatorisch und sind um ein Vielfaches atherogener als das LDL-Cholesterin.

Die Lp(a)-Werte in der Bevölkerung variieren stark, und bei ca. 20% liegt eine kardiovaskulär bedeutsame Lp(a)-Konzentration von über 50 mg/dl vor. Erhöhte Lp(a)-Konzentrationen sind mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenklappenstenose und periphere Gefäßerkrankungen (pAVK) assoziiert.

Die Höhe der Lp(a)-Konzentration ist nahezu ausschließlich (zu etwa 90%) genetisch determiniert. Daher sollten bei Personen mit erhöhten Lp(a)-Spiegeln auch deren Familienangehörige ersten Grades untersucht werden. Eine Nierenfunktionsstörung (erhöht Lp(a)-Werte) oder eine gestörte Leberfunktion (erniedrigt Lp(a)-Werte) können die Lp(a)-Serumkonzentration ebenfalls beeinflussen.

In Deutschland werden die Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Bestimmung von Lipoprotein(a) bei der Vorsorge von kardiovaskulären Ereignissen bislang nur ungenügend umgesetzt. Diese sehen vor, **bei jeder Person mindestens einmal im Leben Lp(a) zu bestimmen**, um Hochrisikopatienten zu identifizieren. Die Lp(a)-Messung sollte **idealerweise frühzeitig mit der Erstellung eines ersten Lipidprofils im jungen Erwachsenenalter** erfolgen.

Dies ist insbesondere wichtig bei Personen mit einer familiären Vorgeschichte für frühe Herzinfarkte oder Schlaganfälle sowie bei Patientinnen und Patienten mit fortschreitender Atherosklerose trotz gut eingestellter LDL-Werte. Da bei Frauen das Lp(a) und auch das LDL-Cholesterin nach der Menopause ansteigen, kann hier eine zweite Messung sinnvoll sein.

Obwohl es eine lineare Assoziation zwischen Lp(a) im Serum und dem zu erwartenden kardiovaskulären Risiko gibt, erfolgt die Einteilung der Lp(a)-Konzentration aus klinisch-praktischen Gründen in drei Gruppen:

- **Lp(a) nicht erhöht** (< 30 mg/dl bzw. < 75 nmol/l)
- **Lp(a) grenzwertig** (30–50 mg/dl bzw. 75–125 nmol/l)
- **Lp(a) erhöht** (> 50 mg/dl bzw. > 125 nmol/l)

Der klinisch relevante Risikoanstieg für ein kardiovaskuläres Ereignis in Bezug auf die Höhe der vorliegenden Lp(a)-Konzentration wird von der EAS mit 1,22-fach, 1,40-fach, 1,65-fach, 1,95-fach und 2,72-fach bei jeweiligen Lp(a)-Werten von 30 mg/dl, 50 mg/dl, 75 mg/dl, 100 mg/dl und 150 mg/dl beziffert.

Die individuelle Höhe von Lipoprotein (a) lässt sich durch Lebensstiländerungen oder Medikamente bisher nur minimal beeinflussen. Bei nachgewiesener Lp(a)-Erhöhung geht es allerdings darum, alle angebaren kardiovaskulären Risikofaktoren zu minimieren. Hierzu zählen Nikotinverzicht, körperliche Bewegung und eine leitliniengerechte Behandlung bei gleichzeitigem Hypertonus oder Diabetes mellitus. Außerdem sollte eine Verminderung des Lipid-bezogenen Risikos durch eine optimale Senkung des LDL-Cholesterins mit strengeren Zielwerten erfolgen.



Beim Einsatz von Statinen bleibt die Höhe des Lp(a) praktisch unbeeinflusst, es verringert sich jedoch das lipidbezogene Risiko. Bei Therapie mit PCSK9-Inhibitoren (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ9-Inhibitoren) zur Senkung des LDL-Cholesterins wird als positiver Nebeneffekt zusätzlich das Lp(a) um etwa 30 % gesenkt. Dies reicht aber in der Regel bei Personen mit stark erhöhten Werten nicht aus, um Lp(a) zu normalisieren. Zur nichtselektiven Lp(a)-Senkung steht aktuell nur die Lipid-Apherese zur Verfügung.

IN ENTWICKLUNG BEFINDLICHE NEUE THERAPIEANSÄTZE

Es besteht ein großer Bedarf für den Einsatz von neuen Wirkstoffen, welche Lp(a) wirksam, anhaltend und spezifisch beeinflussen. Große Hoffnungen werden in derzeit klinisch erprobte **Nukleinsäure-basierte Therapieansätze zur Lp(a)-Senkung** gesetzt. Die entsprechenden Wirkstoffe gehören insbesondere zur Klasse der „small interfering RNA (siRNA)“ oder zu den „Antisense-Oligonukleotiden (ASO)“.

Am besten untersucht ist das subkutan anzuwendende **Antisense-Oligonukleotid-(ASO) Pelacarsen**, das durch kovalente Bindung den enzymatischen Abbau

der Apo(a)-mRNA des Lp(a) induziert. In den bisherigen Studien wurde hierbei eine Senkung der Lp(a)-Konzentration um über 80 % festgestellt.

Das Wirkprinzip der **small-interfering RNA (siRNA)** (z. B. **Olpasiran**) beruht auf einer spezifischen Bindung des Apo(a)-Anteils von Lp(a), die zu dessen Spaltung und Abbau führt. Die siRNA muss im Vergleich zu den ASO seltener subkutan appliziert werden. Bei der Auswertung der bisherigen Studiendaten konnte eine Reduktion der Lp(a)-Konzentration um 90 % bei guter Verträglichkeit und Sicherheit beobachtet werden.

Bei dem in Entwicklung befindlichen, oral zu verabreichenden Lp(a)-Synthesehemmer **Muvalaplin** handelt es sich um ein sogenanntes **small molecule**. Dieser niedermolekulare Inhibitor verhindert die Lp(a)-Bildung. Zu diesem Wirkstoff sind noch Studien über einen längeren Zeitraum und mit größeren Kohorten notwendig.

Mit der Zulassung dieser neuen Substanzen wird eine breite klinische Anwendung in den kommenden Jahren erwartet. Sobald diese neuen, spezifischen Lp(a)-reduzierenden Medikamente zur Verfügung stehen, werden künftig auch **Lp(a)-Messungen zur Therapiesteuerung** sinnvoll sein. 💧

Literatur:

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41:111–188
2. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022; 43:3925–3946
3. Laufs U. Neues zum Lipoprotein(a). Dtsch Arztebl. 2024; 121(5)
4. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Eight reasons why lipoprotein(a) should be measured in everyone at least once in a lifetime. Eur Heart J. 2024; 45(30):2692–2694
5. Kronenberg F. Lipoprotein(a): from causality to treatment. Curr Atheroscler Rep. 2024; 26:75–82

Das Labor Deutscher Platz Leipzig-Magazin
ist eine Publikation der
Labor Deutscher Platz Leipzig MVZ GmbH
Deutscher Platz 5d
04103 Leipzig

Tel.: 0341 976937-0
Fax: 0341 976937-69
info@labor-dpl.de
www.labordeutscherplatz.de

Verantwortlich für den Inhalt:
Dr. med. Michael Müller (Geschäftsführer)

Ausgabe: Juni 2025



Gedruckt auf 100 % Altpapier aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft