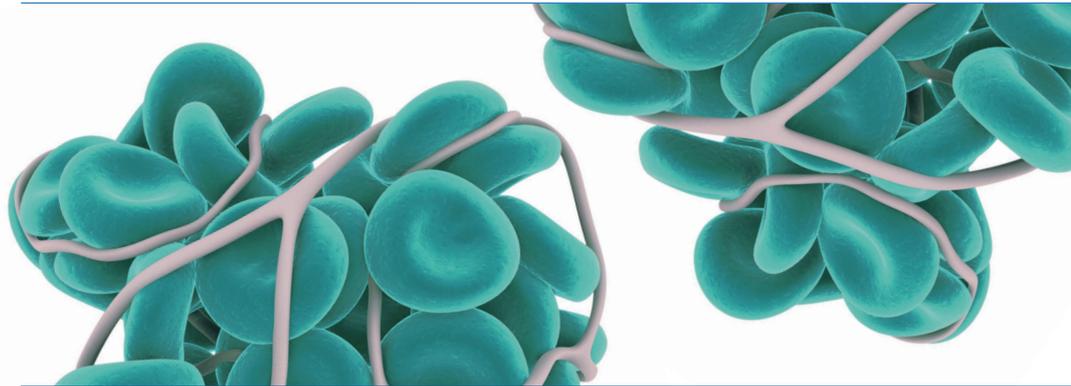


Mitteilungen zur aktuellen Labordiagnostik

4 Interview mit einer PraenaTest-Patientin **6** Kommentar: Ein halbes Jahr PraenaTest
7 Freie Leichtketten als Biomarker bei lymphoproliferativen Erkrankungen **8** *Helicobacter pylori* Diagnostik **9** Die Kraft des Arztes liegt im Patienten **12** Diagnose akuter viraler Atemwegsinfektionen **14** Für Sie gelesen **15** Für Sie gelesen



Hämatologie
Klinische Chemie
Klinische Immunologie
Medizinische Mikrobiologie
Medizinische Genetik

Impressum

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:

Dr. sc. nat. Gert Risch

PD Dr. med. Lorenz Risch, MPH

Dr. med. Martin Risch

Dr. rer. nat. Sabine Berchtold

PD Dr. med. Thomas Bodmer

Dr. Alain Bregnard

Dr. med. Walter Fierz, MHIM

Dr. phil. Peter Hagemann

Dr. farm./chim. Paola Jelmini

Dr. med. Christian Lee

Dr. med. Pedro Medina Escobar

Dr. rer. nat. Martine Michel Blanco

Prof. Dr. med. Urs Nydegger

Dr. phil. II Michael Ritzler

Dr. rer. biol. hum. Ute Wiedemann

Dr. sc. nat. ETH Monika Wydler

Dr. phil. II Manfred Zerlauth

Layout / Gestaltung

IDconnect design solutions

www.id-connect.com

www.risch.ch

Ziegelrain 25
5000 **Aarau**

Bubenbergplatz 10
3011 **Bern**

Blumenrain 105
2501 **Biel**

Fröhlichstrasse 5
5200 **Brugg**

Gersauerstrasse 8
6440 **Brunnen**

Rue des Lilas 8
2800 **Delémont**

Schaffhouserstrasse 126
8302 **Kloten**

Waldeggstrasse 37
3097 **Liebfeld-Bern**

Via Arbostra 2
6963 **Pregassona**

Landstrasse 157
9494 **Schaan***

Mühlentalstrasse 28
8200 **Schaffhausen***

Theatergasse 26
4500 **Solothurn**



STS 177

Akkreditierung
nach ISO 17025 *



REG NR. 13231

Zertifizierung
nach ISO 9001:2000 *

Swiss Climate
Klimaneutral
gedruckt
SC2013013102 • www.swissclimate.ch

Medikamentensicherheit oder «Blindflüge»

Längst bekannt und gefürchtet sind unerwünschte Reaktionen bei Einnahme von Medikamenten. Daran ändert auch der Medienrummel nichts wegen des Zwischenfalls mit «Diane-35», der momentanen «Spitze eines Eisberges». Allein die Beipackzettel verbreiten bei jeder Medikation Ängste und Schrecken vor möglichen medikamentösen Nebenwirkungen. Die Palette der unerwünschten Begleitreaktionen reicht von Übelkeit, Schläfrigkeit, Allergien, Verdauungsstörungen, Muskelschwäche, Gelenkschmerzen, bis Suchtgefahren etc. Bei Polymedikationen steigt das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen überproportional an. Zusätzlich besteht bei völlig normaler Dosierung immer das Problem eines Therapieversagens oder von Intoxikationen.

Seit über einem Jahrzehnt ist bekannt, dass die Enzymfamilie der Cytochrome für den Medikamentenmetabolismus verantwortlich ist. Pharmako-Genetisch könnten die Enzymkonstellationen schon vor einer Medikation abgeklärt werden, ob es sich bei einem Patienten um einen «ultrafast»-, «fast»-, «normal»- oder «slow»- Metabolizer handelt. Diese Abklärung müsste bei jedem Versicherten nur einmal lebenslang durchgeführt werden, um die Medikationsrisiken einerseits zu senken und andererseits ein Therapieversagen auf ein Minimum zu reduzieren. Auch könnten in der Schweiz ein Teil der ca. 500 Todesfälle pro Jahr verhindert werden. Es darf auch davon ausgegangen werden, dass mit einer effizienteren Medizin Kosten eingespart werden. Irgendwann kommt die Zeit, wo diese genetischen Dispositionen im «Blutgruppen-Ausweis» zusammen mit Impfdaten und Allergien aufgeführt, bzw. im Einverständnis des Patienten elektronisch abrufbar sein werden.

Aufsehen erregt im Moment die «Antibabypille» Diane-35® und weitere Präparate der vierten Generation an Antikonzeptiva. Ein Fall (Celine in der Schweiz) und mehrere Fälle in Frankreich weisen hin auf das erhöhte Thromboserisiko bei Einnahme dieser Hormonpräparate oder anderer Medikamente. Die Politik macht sich nun stark, solche Präparate vom Markt zu nehmen. Erstaunlicherweise kommt niemand auf die Idee, Frauen im gebärfähigen Alter präventiv auf ein erhöhtes Thromboserisiko hin abzuklären. Letztlich ist das Thromboserisiko nicht nur durch Einnahme dieser modernen Antikonzeptiva höher (2-4x), sondern z.B. auch bei Schwangerschaft (5-10x), Wochenbett (10-30x) und posttraumatischer Bettlägerigkeit (40-110x). Ein präventives Durchscreenen wird nicht empfohlen. Wenn jedoch die Anamnese ein erhöhtes Thromboserisiko ergibt, ist eine Thrombophilie-Abklärung sicher die bessere Vorgangsweise als der Verlust eines Patienten oder eine lebenslange Intensiv-Pflege. Ob die Krankenkassen diese Kosten übernehmen wollen oder nicht, darf die Indikationsstellung nicht beeinflussen.

Die Antikoagulation wurde ab 1932 als sehr erfolgreiche Präventivmassnahme gegen Thrombo-Embolien eingeführt. Bis zum heutigen Zeitpunkt besteht bei dieser Therapie das Problem der Unter- bzw. Überdosierung. Regelmässige Gerinnungskontrollen sollten sicherstellen, dass mit der vorgeschriebenen Medikation der therapeutisch optimale Bereich eingehalten wird. Aus der Praxis ist jedoch bekannt, dass mangelnde Compliance, Verdauungsstörungen, häufige Co-Medikationen etc. öfters eine nicht ungefährliche Entgleisung der Gerinnungsfähigkeit verursachen. Neue Medikationen mit Dabigatran® oder Rivaroxaban® sollten bei gleichem therapeutischem Effekt die Medikamentensicherheit ohne repetitive Laborkontrollen wesentlich erhöhen.

Das XIX. Laborsymposium ist dem Thema der Blutgerinnung gewidmet. Unter anderem werden die oben aufgeworfenen Fragen besprochen, um in Zukunft vermehrt Thrombosen und Embolien aber auch – als unerwünschte Nebenwirkung – Blutungen zu vermeiden. Das Symposium soll Antwort geben, wie präventiv, therapeutisch und diagnostisch bei Gefässverschlüssen, bzw. Blutungsneigung, vorzugehen ist.

Ein Rückblick auf das vergangene Jahr ist mir Anlass, Ihnen ganz herzlich für die angenehme und erfolgreiche Zusammenarbeit zu danken. Im laufenden Jahr werden wir die Bereiche Analytik und Kommunikation weiter ausbauen. Damit hoffen wir, Sie noch besser unterstützen zu können. Unsererseits hoffen wir sehr auf ein weiteres erfolgreiches Jahr.

Freundliche Grüsse



Dr. sc. nat. Gert Risch

Interview mit einer PraenaTest-Patientin

Dr. rer. biol. hum. Ute Wiedemann Seit August vergangenen Jahres gibt es pränatale Tests (z.B. PraenaTest), die aus zellfreier DNA im Blut der Mutter eine Trisomie 21 ausschliessen können. Diese nichtinvasiven Tests sind – im Gegensatz zu Fruchtwasserpunktion und Chorionzottenbiopsie – sowohl für die Schwangere als auch für das Ungeborene ohne Risiko.

In den Medien, vor allem im deutschsprachigen Raum, wurden diese Tests sehr kontrovers diskutiert. Gynäkologen, Moraltheologen, Ethiker und Pressesprecher von Behindertenorganisationen wurden nach ihrer Meinung zu diesen Tests befragt. Während sich die Frauenärzte deutlich für den Test aussprachen, weil durch ihn unnötige invasive Eingriffe, die mit einem Abortrisiko assoziiert sind, verhindert werden, sind Vertreter von Selbsthilfeorganisationen der einhelligen Meinung, dass es durch diesen Test zu mehr Abtreibungen kommen wird.

Es ist verwunderlich, dass kein einziges Mal Schwangere zu diesem Test befragt wurden. Das folgende Interview mit einer schwangeren Frau, die den PraenaTest durchgeführt hat, ist selbstverständlich subjektiv und kann nicht für alle Frauen stehen, soll aber trotzdem zeigen, dass sich Schwangere sehr differenziert mit neuen Diagnostikmethoden auseinandersetzen und ein Recht auf objektive Berichterstattung haben.

Danke, dass Sie sich für das Interview bereit erklärt haben. Stellen Sie sich bitte den Riport-Lesern kurz vor ...

Meine berufliche Situation: Ich habe zuerst eine kaufmännische Lehre absolviert, um dann auf dem 2. Bildungsweg die Matura nachzuholen. Es folgte ein Jus-Studium und heute bin ich als Gerichtsschreiberin tätig. Ich bin knapp 42 Jahre alt und zum ersten Mal schwanger. Wir haben lange auf das Kind gewartet und gingen davon aus, nie Eltern zu werden. In unserer langjährigen Beziehung besteht der Kinderwunsch schon lange. Es ist ein absoluter Glücksfall, dass es überhaupt soweit gekommen ist. Nach einer schief gelaufenen Insemination mit verpasstem Eisprung, wurde ich, wie durch ein Wunder, im nächsten Monat tatsächlich

schwanger. Wir haben es nicht bemerkt, besonders ich nicht, weil ich dachte mein Zyklus sei durcheinander, durch die Stimulation bedingt. Dass ich auf natürlichem Weg Mutter werde, davon habe ich nie zu träumen gewagt.

Wo haben Sie vom PraenaTest erfahren?

In der Schweiz haben alle Medien davon berichtet, so habe ich auch davon erfahren.

Also vor Ihrer Schwangerschaft?

Lange vor meiner Schwangerschaft habe ich davon gehört und gelesen.

Wie detailliert wurden Sie von Ihrem Gynäkologen aufgeklärt und wie empfanden Sie die Informationen?

Mein Frauenarzt hat mich darüber aufgeklärt, dass der Test nahezu eine 100%-ige Sicherheit über Trisomie 21 gibt – aber nicht über weitere eventuelle Auffälligkeiten, das er mir klar kommuniziert! Zudem erklärte er mir, dass der Vorteil des Tests ist, dass man nicht punktieren muss, da es nur eine Blutuntersuchung ist. Auch über die Kosten wurde gesprochen und, dass die Kosten nicht von der Krankenkasse getragen werden. Und sollte der Test positiv sein, muss man danach trotzdem eine Punktion machen.

Warum haben Sie sich dazu entschieden, den Test machen zu lassen?

Das war ganz klar wegen meines Alters, da ich mit fast 42 Jahren zur Risikogruppe gehöre. Nach dem 1. Trimester Test hat man mir gesagt, mein natürliches Risiko sei 1:43. Als uns bewusst wurde, dass das Risiko wirklich so hoch ist, haben wir ge-

dacht, wenn es schon den PraenaTest ohne Punktion gibt, dann machen wir diesen um Gewissheit über die Trisomie 21 zu haben.

Hätten Sie den Test auch machen lassen, wenn Sie jünger wären? Spielte das Alter bei der Entscheidungsfindung eine Rolle?

Ja, dies war eindeutig der ausschlaggebende Punkt, denn wäre ich jünger gewesen, hätte ich keine Veranlassung gesehen eine Trisomie 21 konkret zu prüfen. Selbst wenn ich 36, 37 gewesen wäre wahrscheinlich nicht, das gilt für mich immer noch als jung genug, auch wenn es statistisch wahrscheinlich nicht so ist.

Was hält Ihr Partner von dem Test? Haben sie gemeinsam entschieden, welche Abklärungen sie durchführen lassen?

Immer und zu jedem Zeitpunkt, wir haben alles zusammen entschieden. So z.B. den 1. Trimester Test als erstes zu machen. Wir haben uns auch im Internet Informationen geholt. Jeder hat seine Meinung geäußert und wir waren uns in diesem Punkt einig.

In den Medien wurde häufig berichtet, dass es durch den PraenaTest zu mehr Abtreibungen kommen würde. Was halten Sie von diesem Vorwurf?

Absolut gar nichts. Ich kann mir nicht vorstellen, dass der Entscheid, ob eine Schwangerschaft abgebrochen wird, von der Form des Tests abhängt. Ob man punktiert oder Blut abnimmt, erbringt dasselbe Resultat. Die Form des Tests kann nicht ausschlaggebend sein, für das, was man dann mit dem Resultat macht. Der PraenaTest bringt ja eigentlich nichts Neues gegenüber der Punktion.

Übrigens fällt mir dazu noch eine Diskussion mit Arbeitskolleginnen ein. Damals war ich so um die 24-25 Jahre alt und wurde massiv angegriffen, weil ich die Haltung gehabt habe, ich würde ein behindertes Kind austragen wollen. Eine Arbeitskollegin hat mir gesagt, ich würde die Allgemeinheit schädigen, sie hat gesagt ich müsse alles selber bezahlen.

Was hätten Sie an Diagnostik durchgeführt, gäbe es diesen Test nicht?

Wir haben es abhängig gemacht vom 1. Trimester Test, der war bei mir ja nicht so schlecht. Das Endrisiko war 10x geringer als das natürliche Risiko. Wir hätten vermutlich nicht punktiert, um das Baby nicht zu gefährden und weil wir im Vorfeld schon tendenziell gegen einen Schwangerschaftsabbruch gewesen sind. Es wäre für mich zu jedem Stadium der Schwangerschaft emotional sehr belastend gewesen. Ich hätte damit kaum leben können. Es war für uns klar, Abbruch wahrscheinlich nein, egal was herauskommt. Wenn wir gewusst hätten, dass das Kind Trisomie 21 hat, hätte ich mich darauf vorbereiten können und hätte mein ganzes Umfeld informiert – die Testresultate sind so – die Welt geht nicht unter, wir werden das Kind fördern und nehmen das Leben so wie es ist, bitte kommt uns trotzdem im Spital besuchen!

Wären Sie auch bereit gewesen, falls es den Test in der Schweiz nicht gegeben hätte, ins Ausland zu reisen, um den Test durchzuführen? Wenn ja, wie weit?

Ins nahe Ausland vielleicht, süddeutscher Raum, aber sicher nicht nach Spanien oder Portugal und auf gar keinen Fall Übersee.

Wie bewerten Sie den Umstand, dass der Test Patientinnen in anderen Ländern vorenthalten wird oder anders gefragt, dass es Bestrebungen seitens Moralphilosophen und Politikern gibt, den Test aus ethischen Gründen zu verbieten?



Solange der Test die gleichen Resultate bringt, wie eine Punktion halte ich gar nichts davon. Wenn man aber von der Ausweitung dieses Tests spricht, also auf harmlose Anomalien, muss der Gesetzgeber regeln, wie weit welche Tests zugelassen werden sollen. In der Form wie der PraenaTest heute auf dem Markt angeboten wird, lässt er dieselbe, eher noch weniger Information als die Punktion zu. Da verstehe ich nicht, wie Moralethiker etwas dagegen haben können.

Wie finden Sie den Preis für diese Analyse?

Es ist ein stolzer Preis, es ist viel Geld. Gemessen an dem was man dafür erhält, war er für mich in Ordnung. Da der Test neu ist, weiss man, dass Forschung dahinter steht und Forschung ist teuer. Wir können es aber auch bezahlen. Ich kann verstehen, dass es für eine Frau mit tieferem Einkommen nicht unbedingt erschwinglich ist.

Soll der Test krankenkassenpflichtig werden?

Ja, damit alle Frauen dieselbe Chance haben und nicht nur die aus den höheren Lohnsegmenten. Die Punktion wird ja auch bezahlt. Ich sehe nicht ein, wieso dies nicht auch für den PraenaTest gelten

soll. Die Punktion ist derzeit günstiger, um die CHF 900.–. Wenn der PraenaTest in absehbarer Zeit auch auf dieses Preisniveau sinken würde, wäre es ausgeglichen.

Wie empfanden Sie die Wartezeit?

Ich habe die Wartezeit als sehr lange empfunden. Ich habe mich sogar beim Labor erkundigt. Diese haben mir die Testabfolge erklärt, worauf ich es besser verstand. Trotzdem war es schwierig, weil man wusste, dass man bei einem positiven Resultat noch punktieren müsste. Ich wollte mir die Hintertür zum Abbruch trotz allem noch offen lassen, obwohl gefühlsmässig dieser eigentlich nicht in Frage gekommen wäre.

Ich danke Ihnen sehr für das offene Gespräch und Ihre Bereitschaft sich diesem heiklen und sehr persönlichen Thema zu stellen.

Autorin

Dr. rer. biol. hum. Ute Wiedemann
Abteilungsleiterin Andrologie, SS-Risikoevaluation
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Liebefeld
ute.wiedemann@risch.ch

Kommentar: Ein halbes Jahr PraenaTest

Dr. rer. biol. hum. Ute Wiedemann Vor ca. einem halben Jahr, im August 2012, wurde der PraenaTest in Deutschland, Österreich und der Schweiz lanciert. Eine Kombination aus Molekulargenetik und Bioinformatik erlaubt mit einer Spezifität und Sensitivität von nahezu 100% eine Trisomie 21 und seit kurzem auch Trisomie 13 und 18 festzustellen.

Bis heute wurden ca. 1500 PraenaTests von der Fa. lifecodexx abgesetzt. Ein Drittel davon entfällt auf die Schweiz, wo der Test, im Gegensatz zu Deutschland, sehr positiv angenommen wurde. Die Diskussion in den hiesigen Medien war relativ sachlich und wurde hauptsächlich durch Ärzte bestritten. In Deutschland hingegen befürchteten Moralethiker, Politiker und Vertreter von Selbsthilfegruppen, dass es durch diesen neuen Test zu mehr Abtreibungen kommen würde. In der Schweiz hingegen wurde von Ärzten der Aspekt betont, dass durch diesen – für Mutter und Kind ungefährlichen – Test unnötige Chorionzotten- und Fruchtwasserpunktionen verhindert werden. Die beiden letztgenannten Verfahren sind mit einem ca. 0.5 - 1%igen Abortrisiko, z.B. aufgrund von Infektionen, Fruchtwasserlecks, verbunden und solche Aborte zu vermeiden, ist der Wunsch eines jeden Pränatalmediziners. Hinzu kommt die Tatsache, dass sich die demographischen Daten immer mehr verschieben. War das mittlere Alter einer Erstgebärenden Ende der Achtzigerjahre noch 26 Jahre, so liegt es heute schon bei knapp über 30. Viele dieser Schwangerschaften waren schwer zu erzielen und das Paar will sie auf keinen Fall durch einen invasiven Eingriff gefährden.

Warum die Akzeptanz für diesen Test in der Schweiz um soviel höher liegt, kann an der hiesigen Vertriebsstruktur liegen. In Deutschland wurde er zu Beginn hauptsächlich von den Pränatalzentren angeboten, denen meist ein Chromosomenlabor angegliedert ist. Entscheidet sich eine Patientin für den PraenaTest, so entgeht dem Zentrum sowohl der invasive Eingriff als auch die gut vergütete Chromosomenanalyse. Solche Pränatalzentren, in denen alles unter einem Dach und in einer Hand ist, gibt es in der Schweiz nicht. In der Schweiz wird der Test meist von dem Labor angeboten, mit dem der niedergelassene Gynäkologe zusammen arbeitet.

Die Labore, die den Test anbieten wollen, müssen eine Bewilligung entsprechend dem Gengesetz GUMG besitzen. So kann jeder Arzt seiner Patientin den Test anbieten und Interessenkonflikte entfallen somit.

Bei dem PraenaTest lief vieles anders als bei sonstigen neuen Analysen. Normalerweise etabliert ein Labor einen neuen Test und bietet ihn dann seinen Einsendern an. Beim PraenaTest war dies nicht nötig, denn durch die intensive Berichterstattung in den Medien kam der Druck durch die Patientinnen selbst, die den Test für sich wollten. Unter den Patientinnen hat es sich rasch herumgesprochen, dass es diesen ungefährlichen Test gibt, so dass sich die Gynäkologen eingehend damit befasst haben.

Im Moment ist der PraenaTest keine Kassenleistung, wo hingegen Chorionzottenbiopsien und Fruchtwasserpunktionen bei entsprechender Indikation von den Krankenkassen übernommen werden. Die Patientin muss für die CHF 1'500.– selbst aufkommen. Da wundert es nicht, wenn die Patientinnen fast nur Schweizerinnen sind und sich osteuropäische oder afrikanische Namen nicht finden. Statt über die Ethik des Tests zu debattieren, wäre es vielleicht lohnenswerter, sich Gedanken zu machen, ob sich finanziell schlechter gestellte Schwangere dem Abortrisiko aussetzen müssen, da sie sich den Test nicht leisten können und ihnen nur der invasive Eingriff bleibt.

Die Aussage, dass ein solcher Test die Zahl der Abtreibungen in die Höhe treibt, ist wenig stichhaltig, denn nicht die Art des Tests entscheidet über die Konsequenzen. Eine Abtreibung ist immer traumatisierend, egal aufgrund welcher Tests (ob durch den PraenaTest, Chorionzottenbiopsie oder Fruchtwasserpunktion) die Trisomie festgestellt wurde.

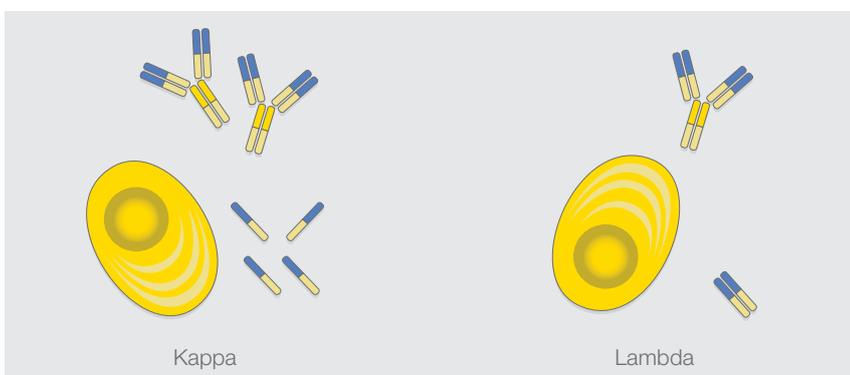
Viel wichtiger als einen Test in Frage zu stellen, den es in anderer Form schon seit Jahren gibt, ist über Gesetze nachzudenken, die regeln wie in Zukunft mit genetischen Informationen umgegangen wird, die auch pränatal gewonnen werden können. Es sind schon Genchips erhältlich, mit denen es möglich ist, das ganze Genom mit einem Schlag zu untersuchen. Diese sog. «array»-Technologie kann sowohl pränatal als auch postnatal angewandt werden. Das Untersuchungsgut ist DNA und für die Untersuchung macht es keinen Unterschied, ob diese aus Blut, Fruchtwasser oder anderem Material isoliert wird. In der Schweiz gilt für einen Schwangerschaftsabbruch aus medizinischen Gründen die mütterliche Indikation, d.h. die werdende Mutter entscheidet darüber, ob sie ein Kind mit einer genetischen Anomalie austragen will. Nun gilt es zu definieren, wie weit der Begriff «Genetische Anomalie» angewandt werden kann. So wird es in Zukunft möglich sein, vorherzusagen, ob der Fötus im späteren Leben Brustkrebs entwickeln wird oder ob es Mutationen in Genen trägt, die verantwortlich sind für schwere genetische Erkrankungen wie z.B. die Chorea Huntington. Solche Regeln sollten nicht unterschiedlich für jedes europäische Land erstellt werden, sondern ein europaweiter Konsens wäre zu begrüssen, so dass ein Diagnostiktourismus, wie er derzeit schon für die künstliche Befruchtung besteht, unterbunden wird.

Autorin

Dr. rer. biol. hum. Ute Wiedemann
Abteilungsleiterin Andrologie, SS-Risikoevaluation
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Liebefeld
ute.wiedemann@risch.ch

Freie Leichtketten als Biomarker bei lymphoproliferativen Erkrankungen

Dr. med. Walter Fierz Die Messung der freien Leichtketten im Serum hat in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Sie erlaubt zusammen mit der Immunfixation eine sensitivere Früherfassung einer monoklonalen Gammopathie oder Amyloidose im Vergleich zur Bestimmung der Gesamt-Leichtketten sowie eine bessere Prognose- und Verlaufsbeurteilung. Die zusätzliche Hevylite™-Untersuchung ergänzt diese Diagnostik vor allem bezüglich Risiko- und Therapiebeurteilung.



Leichtketten sind Bestandteile der Immunglobuline und liegen in zwei Formen vor: kappa (κ) und lambda (λ). Zusätzlich zu der an die Immunglobuline gebundenen Form werden Leichtketten von den B-Zellen und Plasmazellen auch als freie (ungebundene) Moleküle in grossen Mengen sezerniert: die freien Leichtketten. Diese werden in den Nierenglomerula vollständig ausgefiltert. Die Halbwertszeit der freien Leichtketten ist daher sehr kurz, d.h. 2-4 Stunden im Vergleich zu 2-4 Wochen für Immunglobuline, und damit beträgt das Verhältnis von freien zu gebundenen Leichtketten im Blut ca. 1:250. Die glomerulär gefilterten freien Leichtketten werden dann in den proximalen Tubuli rückresorbiert und abgebaut, so dass normalerweise praktisch keine freien Leichtketten im Urin erscheinen. Erst bei massiv erhöhtem Leichtkettenspiegel im Blut (oder bei geschädigter Nierenfunktion) erscheinen Leichtketten im Urin, welche für die Nieren toxisch sind.

Der Grund für die höhere Sensitivität der Bestimmung von freien Leichtketten im Serum liegt darin, dass Veränderungen im κ/λ -Verhältnis der freien Leichtketten sich nur schwach in der Gesamt-Leichtkettenbestimmung widerspiegeln, die im Wesentlichen durch die Konzentration der Gesamt-Immunglobuline bestimmt wird.

Die freien Leichtketten stellen auch einen viel sensitiveren Biomarker für lymphoproliferative Erkrankungen und Amyloidosen dar als die Serum-Eiweisselektrophorese mit Immunfixation oder die Bestimmung der Bence-Jones-Proteine (freie Leichtketten) im Urin. Es ist dabei zu beachten, dass nur das pathologische κ/λ -Verhältnis einen Indikator für eine monoklonale Gammopathie darstellt, während eine hohe Konzentration von freien Leichtketten allein nicht zwingend auf eine Produktion monoklonaler Proteine hindeutet.

Zudem sind die freien Leichtketten im Serum ein guter, prognostisch aussagekräftiger Verlaufsparemeter und erlauben wegen ihrer kurzen Halbwertszeit ein «real-time» therapeutisches Monitoring. Die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum wird deshalb auch in den internationalen Richtlinien empfohlen (Int. Myeloma Working Group und Deutsche Ges. für Hämatologie und Onkologie): **Die Suche nach monoklonalen Gammopathien und Amyloidosen soll neben der Serum-Eiweisselektrophorese und Immunfixation immer auch die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum beinhalten.**

Ein weiteres, etwas spezielleres Einsatzgebiet der Bestimmung von freien Leichtketten ergibt sich in der Untersuchung von

Liquor cerebrospinalis im Rahmen der Differentialdiagnose von Multipler Sklerose bzw. des Clinical Isolated Syndroms (CIS) zur sensitiven Messung der intrathekalen Immunglobulinsynthese in Ergänzung zur Bestimmung der oligoklonalen Banden.

Neuerdings kann das κ/λ -Verhältnis auch spezifisch für die IgG-, IgA- und IgM-Klassen bestimmt werden (Hevylite™-Test). Damit lässt sich eine genauere Quantifizierung von M-Proteinen durchführen. Dies dient vor allem zur Prognoseabschätzung und Remissionsbeurteilung beim Multiplen Myelom. Ein interessanter Aspekt ist dabei die Beobachtung, dass bei einer monoklonalen Gammopathie, der nicht involvierte Subtyp (z.B. IgG λ bei einem IgG κ -Myelom) supprimiert sein kann und damit ein sekundärer IgG-Mangel vorliegt. Durch Verschiebung des klassenspezifischen κ/λ -Verhältnisses kann sich auch ein Rezidiv frühzeitig bemerkbar machen, bevor das monoklonale Protein quantitativ ansteigt.

Bestimmung der freien Leichtketten κ und λ :
Material: Serum
TP: 2x37 TP

Literatur

Rivier D.: Freie Immunglobulin-Leichtketten und Gammopathien: Nutzen der Bestimmung im Serum. Schweiz Med Forum 2012;12:585

Autor

Dr. med. Walter Fierz
Abteilungsleiter
Infektionsserologie, Autoimmundiagnostik
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Schaan
walter.fierz@risch.ch

Helicobacter pylori Diagnostik

Dr. phil. II Michael Ritzler *Helicobacter pylori* ist weltweit einer der wichtigsten bakteriellen Erreger von chronischen Infektionen und das erste Bakterium, das kausal mit Neoplasien beim Menschen in Zusammenhang gebracht werden konnte.

Fragestellung	Entnahmematerial	Untersuchungsmethode	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Vorteil	Nachteil	Kosten (TP, Analysenliste)
Diagnostik, Therapieversagen	Biopsie, nativ, umgehend ins Labor	Kultur	70-90	100	Resistenztestung möglich	invasiv, umgehend ins Labor, Kulturdauer mehrere Tage	negativ 72, positiv 80 pro Antibiotikum (MHK) 26
Diagnostik	Biopsie, nativ	Urease Schnelltest	80-90	90-95	rasch	invasiv	9.3
Diagnostik	Biopsie, nativ	PCR	90-95	90-95	rasch	invasiv	
Diagnostik, Verlaufskontrolle	Biopsien, Formalin	Histologie	80-98	90-98		invasiv, mehrere Biopsien nötig, erfordert viel Erfahrung → Speziallabor	Gesamte Histologie ca. 100
Diagnostik, Verlaufskontrolle	Atemluft, spezielles Entnahmeset	Harnstoff-Atemtest	85-95	85-95	nicht-invasiv	Strikte Präanalytik	110
Diagnostik, Verlaufskontrolle	Stuhl, nativ	Stuhl Antigentest	85-95	85-95	nicht-invasiv, ideal bei Kindern		45
Diagnostik, Epidemiologie	Serum	Serologie (IgG), qn	70-90	70-90	nicht-invasiv	Antikörperbildung, langsam	42

Seine **Prävalenz** ist vom sozio-ökonomischen Lebensstandard und vom Alter des Patienten abhängig. In Europa nimmt sie von Ost nach West bzw. von Süd nach Nord ab. In westlichen Ländern beträgt sie bei jungen Erwachsenen nicht über 20%. Die Infektion erfolgt meistens im Kindesalter und kann im Magen über Jahrzehnte persistieren. Der **Übertragungsweg** ist noch unklar, wahrscheinlich aber fäkal-oral und oral-oral. **Pathogenetisch** verfügt *H. pylori* über diverse Virulenzfaktoren. Besonders erwähnenswert sind hierbei die Enzyme Urease und Katalase sowie verschiedene Adhäsine und Toxine. **Klinisch** kann eine Infektion asymptomatisch bleiben oder es können durch Besiedlung der Mukosa gastroduodenale Ulzera oder gar Karzinome und Lymphome resultieren.

Eine Impfung als **Präventionsmassnahme** war bislang nicht erfolgreich.

Therapeutisch werden Kombinationstherapien mit Protonenpumpeninhibitoren

und mehreren Antibiotika eingesetzt. Ein rationaler Therapieapproach wurde vor Jahren verpasst, sodass sehr wirksame Antibiotika (z.B. Makrolide als Monotherapie) aufgrund einfacher Resistenzmechanismen als Therapieoption verloren gegangen sind. Die Resistenzrate für Makrolide ist weltweit am zunehmen und beträgt durchschnittlich 5-15%. In Hochprävalenzländern ist sie entsprechend höher und korreliert deutlich mit dem Makrolidverbrauch.

Diagnostisch steht eine breite Palette von invasiven, aber auch nicht-invasiven Tests zur Verfügung. Diese werden hier kurz dargestellt.

Präanalytik

Protonenpumpenhemmer (PPI, z.B. Omeprazol) und H₂-Rezeptorblocker (z.B. Ranitidin) mindestens 1 Woche und Antibiotika mindestens 2 (-6) Wochen vor Untersuchung absetzen.

Diagnostik

Invasive Tests:

- Endoskopie: Inspektion der Magenschleimhaut und gezielte Probennahme zur histologischen und mikrobiologischen Untersuchung. Zur letzteren gehören der Urease Schnell-Test (CLO-test), die Kultur mit Resistenzprüfung oder molekulargenetische Nachweise (Resistenzmutationen, Genotypisierung). Vorteil Biopsie: Eine Empfindlichkeitstestung kann nur nach erfolgreicher Kultur im Mikrobiologielabor vorgenommen werden.

CAVE: Die Sensitivität der Kultur ist gering und die Biopsie muss umgehend ins Labor gelangen. Eine Anmeldung zur Sicherstellung eines optimalen Transportes ist empfehlenswert.

Nicht-invasive Tests:

- Serologie: Nachweis von IgA und IgG Antikörper. Eine Bestätigung im Westernblot erhöht die Spezifität deutlich. CAVE: Nicht als Therapiekontrolle ge-

Die Kraft des Arztes liegt im Patienten

(Paracelsus 1493 - 1541)

eignet, da Antikörper auch nach erfolgreicher Therapie über Monate persistieren können. Bedeutung im Rahmen sero-epidemiologischer Studien.

- Atemtest: Erfasst wird die ganze Magenschleimhaut (nicht nur eine punktuelle Biopsie), was die Sensitivität erhöht. Die massenspektrometrische Messung erlaubt eine Quantifizierung. Ein positiver Befund beweist eine aktuelle Infektion. Zur Therapiekontrolle geeignet. CAVE: Zwingende Absetzung einer Therapie vor Analytik (siehe Praeanalytik).
- Stuhluntersuchung: Nachweis von *Helicobacter* Antigenen im Stuhl. Sensitivität und Spezifität hoch. Als Therapiekontrolle geeignet. Einfache Handhabung bei Kindern. CAVE: Praeanalytik beachten.
- Antikörpernachweise im Urin und Speichel sind noch ungenügend validiert.

Detaillierte Informationen, Empfehlungsgrad und Evidenzstärke zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie finden Sie in der S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.

Literatur

Fischbach W et al. S3-Leitlinie «Helicobacter pylori und gastroduodenal Ulkuserkrankung» Z Gastroenterol 2009;47:68-102
Helicobacter, Vol 15, 1-75, 2010, Blackwell Publishing Ltd.

Autor

Dr. phil. II Michael Ritzler
FAMH Medizinische Mikrobiologie, inkl. DNS/RNS
Abteilungsleiter Mikrobiologie
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Schaan
michael.ritzler@risch.ch

Prof. Dr. med. Gerd Nagel Was meinte *Paracelsus*? Er sagte nichts anderes, als was schon immer gesagt war: *medicus curat natura sanat*. Heilen kann die Medizin nicht. Sie kann nur Heilung anregen/ermöglichen/unterstützen. *Natura*: Dieses Wort, wie es auch im Begriff *Naturheilkunde* wiederkehrt, bezeichnet nicht die romantische Vorstellung von Mutter Natur zu der man mit der *Botanisiertrummel* geht um *Lebenselixiere* zu finden; es bezeichnet die Natur des Menschen, genauer, die natürlichen Ressourcen der Erhaltung und Wiederherstellung von Gesundheit. Der Arzt wäre töricht, meinte *Paracelsus*, der die gratis zu habenden Kräfte der Selbstheilung des Patienten nicht nutzen würde.

Drei medizinhistorische Anmerkungen

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts prägte der Strassburger Internist *Bernhard von Naunyn* den Satz: «Die Medizin wird (Natur) Wissenschaft sein, oder sie wird nicht sein». Die Erforschung der Krankheiten sollte den medizinischen Fortschritt bringen. Es kam auch so. Aber es kam auch zum Vorwurf, die Medizin habe dabei den kranken Menschen aus den Augen verloren. Eine Patientin brachte es kürzlich so auf den Punkt: «In der Klinik hat man meinen Krebs hervorragend behandelt – mich aber nicht».

Gegen Ende des 20. Jahrhunderts schrieb der Heidelberger Medizinhistoriker *Heinrich Schipperges*: «Die Medizin wird eine Kulturwissenschaft sein, oder sie wird nicht sein». Er rief damit die Medizin des 21. Jahrhunderts auf, nach den Krankheiten nun auch den kranken Menschen, besser, die Potenziale der Selbstheilung des Patienten wieder zu entdecken.

Etwa 1960:

Es war uns Assistenten der Medizinischen Universitätsklinik Basel untersagt, schwerkranken Patienten, insbesondere Krebspatienten, die Diagnose zu sagen.

Etwa 1990:

Informed Consent ist längst kein Thema mehr; Shared Decision wird gerade eines.

Etwa 2000:

Krebspatienten prägen den Begriff *Patientenkompetenz* (gleichzeitig im Englischen: *the expert patient*).

Was ist Patientenkompetenz

Der Begriff *Patientenkompetenz* stammt von einer neuen Generation von Patienten. In den Jahren 1970 - 2000 hatten sich die Vorstellungen vom informierten, mündigen, autonomen Patienten vor allem auf das Verhältnis Patient/Medizin/Umfeld bezogen. Solche Vorstellungen voraussetzend richtet sich der Blick kompetenter Patienten heute vermehrt auf sich selbst. Sie fragen sich, *was kann ich selbst für mich tun? Welche ist meine Rolle und meine Verantwortung bei der Krankheitsbewältigung?*

In einem Seminar zur *Patientenkompetenz* sagte es eine Patientin so: «Ich bin eine kompetente Patientin, weil ich gelernt habe, mit und trotz meiner Erkrankung wieder normal Leben zu können». Andere Patienten reden von ihrem Weg in der Krankheit.

Es braucht zwei Ärzte zur Krebsheilung

Kompetente Patienten handeln aus der Überzeugung heraus, dass es zur Bewältigung ihrer Erkrankung zwei Ärzte braucht, den äusseren und den inneren Heiler. Der äussere Heiler, also der Arzt, müsse es verstehen, nicht nur seine Medizin richtig anzuwenden, sondern auch den inneren Heiler, die Kräfte der Selbstheilung des Patienten zu nutzen. Kompetente Patienten wollen sich in die eigenen Angelegenheiten einmischen, nicht in diejenigen des Arztes. Sie wollen und respektieren selbstverständlich die Möglichkeiten der Medizin – umgekehrt erwarten sie vom Arzt Respekt vor den eigenen Anstrengungen zur Bewältigung von Krankheit. Kompetente



Krebspatienten sind der Überzeugung, durch die richtige Nutzung der eigenen Ressourcen (*Self Empowerment*) sogar zur Verbesserung der Heilungschancen beitragen zu können. Im Fachjargon redet man von der prognostischen Relevanz der Patientenkompetenz.

Das von kompetenten Patienten vertretene «Modell der zwei Ärzte» ist nichts Neues. Aber dieses Modell wird heute auch von der Schulmedizin wieder viel ernster genommen. Es geht zurück auf den griechischen Arzt Hippokrates (460-377 v. Chr.), welcher den natürlichen Heilkräften, der *vis medicatrix naturae* sehr grosse Bedeutung einräumte.

Wie wichtig der gekonnte Umgang mit der eigenen Erkrankung ist, zeigt das Beispiel Diabetes. Noch vor wenigen Jahrzehnten war das Leben vieler Diabetiker stark eingeschränkt, belastet von zahlreichen schweren Spätkomplikationen und einer verkürzten Lebenserwartung. Heute leben die meisten Diabetiker ein völlig normales Leben. Dieser Fortschritt ist nur zum Teil den Errungenschaften der Medizin zu verdanken. Es sind die Patienten selbst, die ihre Erkrankung meistern. Mancher gut geschulte Diabetiker weiss sogar besser über seine Krankheit und ihr richtiges Management Bescheid als sein Arzt. Und so versteht auch jeder kluge Arzt sein

Fachwissen mit dem Können des Patienten zur Zufriedenheit beider zu kombinieren.

Patientenkompetenz bei Krebs: Grosser Lernbedarf

Während es die Selbsthilfeinitiative der anonymen Alkoholiker schon seit etwa 1930 gibt, ist der Gedanke des Self Empowerment bei Krebspatienten erst seit wenigen Jahren wirklich populär. Dafür gibt es drei Gründe:

- Erstens hält die moderne Onkologie noch relativ wenig von der prognostischen Relevanz der Patientenkompetenz. Patienten werden eher demotiviert Selbsthilfeinitiativen zu ergreifen. Die extrinsische Motivation ist jedoch ein entscheidender Faktor, damit Patientenkompetenz wirklich nachhaltig zur Entfaltung kommen kann.
- Zweitens trifft Krebs einen Menschen meistens unerwartet und unvorbereitet. Die erste Phase der Erkrankung ist vom Schock der Diagnose und den Belastungen der Therapie geprägt. Für ein planendes Nachdenken über die neue Lebenssituation bleibt dabei kaum Zeit und Musse.
- Drittens ist die Frage, «*was kann ich selbst für mich tun*», letztlich eine Frage

nach dem Ich-Selbst. Diese Frage, wer bin ich denn selbst und welche sind meine Ressourcen, kann kaum ein Mensch unserer Zeit spontan beantworten. Die Standardantwort auf diese Frage lautet: Darüber habe ich noch nie nachgedacht.

Welche Herausforderung die Entdeckung, Aktivierung und Nutzung der eigenen Ressourcen bedeutet, zeigen die vielen Autobiografien von Krebspatienten, die in den letzten Jahren erschienen sind. Sie beeindruckt durch die Vielfalt der Wege, die Patienten beschreiten mussten, um endlich wieder im normalen Leben anzukommen. So verschieden diese Geschichten aber auch sind, von einer gemeinsamen Erfahrung sprechen sie alle. Vom allein gelassen werden auf der Suche nach diesem Weg.

Patientenkompetenz ist keine Eigenschaft, die man mitbringt. Sie will erlernt werden. Gute Selbsthilfegruppen können dabei wertvolle Dienste leisten. Besser jedoch sind geschulte, professionelle Patientenbegleiter. Diese sind aber noch eine Seltenheit. Was verwundert, denn kompetente Krebspatienten erleichtern auch das Leben des Arztes. Sie zeigen viel Selbstverantwortung und Kooperationsbereitschaft. Sie verhalten sich kostenbewusst, compliant und kritisch auch der Komplementär-

medizin gegenüber. Sie entlasten die Menschen, die ihnen nahe stehen, denn sie übertragen keine Hilflosigkeit, sondern Mut und Hoffnung auf ihre Umgebung.

Aber auch Ärzte oder Apotheker, die für Patientendankstile und die Idee des Self Empowerment aufgeschlossen sind, brauchen ein Wissen um die Ressourcen dieses Patienten. Woher soll ihr Wissen kommen, wenn nicht vom Patienten selbst? Aber wie erfahren sie von einem Patienten wer er ist und was er will, wenn er das selbst nicht weiss? Die Antwort lautet: Sie fragen es aus ihm heraus. Diesen Vorgang nennt man Ressourcenscouting.

Ressourcenscouting

Kompetente Patienten brauchen kompetente Berater. Wie ein Pfadfinder (Scout) verborgene Wege oder Fährten zu entdecken vermag, ist der erfahrene Kompetenzberater in der Lage, die im Patienten verborgen liegenden Ressourcen zu entdecken. Oder genauer ausgedrückt: Im Ressourcen-orientierten Empowerment-Gespräch leitet der Berater die Patienten an, die in ihnen schlummernden Ressourcen selbst zu erkennen.

Im üblichen Informationsgespräch zwischen Arzt und Patient weiss der Arzt in der Regel zunächst alles und der Patient nichts. Im Empowerment-Gespräch ist es umgekehrt. Der Berater weiss zunächst nichts über den Patienten und dessen Ich-Selbst. Das weiss nur der Patient selbst, freilich mit der Einschränkung, dass er nicht weiss, dass er es weiss.

Ressourcenscouting läuft also auf einen Prozess der Bewusstmachung von unbewusst vorhandenem Wissen hinaus (eine Art Selbst-Erkenntnis).

Das Problem vieler Patienten mit schweren, vor allem chronischen und existenziell bedrohlichen Erkrankungen ist häufig gar nicht die Erkrankung als solche. Die Krankheit kann durchaus akzeptiert und in eine neue Lebensnormalität integriert werden. Das Problem sind vielmehr die Hilflosigkeit und die Verzweiflung mit denen Patienten vor der Frage stehen, *was kann ich selbst für mich tun?*

Diese Hilflosigkeit äussert sich sehr oft in der Frage nach den Möglichkeiten der Stärkung der Abwehr. Bei dieser Frage geht es meistens nicht um immunologische Abwehrprozesse, wie man zunächst meinen könnte. Es geht um eine Frage, die aus der Verzweiflung heraus kommt und eigentlich so formuliert gehört: *Wie kann ich mich besser wehren – gegen die Ängste, Hoffnungslosigkeit, Orientierungslosigkeit und gegen das Gefühl, selbst nichts machen zu können?*

Patientenkompetenz und Komplementärmedizin

Die Anerkennung des Patientenrechtes, gemäss eigenem subjektivem Denkstil und getrieben vom Impuls, hilf dir selbst, dann hilf dir Gott, selbst etwas für sich tun zu dürfen, sollte eigentlich auch vermehrt in die kontroversen Diskussionen um den Stellenwert der Komplementärmedizin einbezogen werden.

Der Wille, selbst etwas zur Krankheitsbewältigung beizutragen, wird wesentlich erleichtert, wenn dazu auch Hilfsmittel zur Verfügung stehen. So wie Seil, Pickel und andere Gegenstände der Ausrüstung beim Gang in schwierigem Gelände nicht fehlen dürfen.

Dazu muss man wissen, dass der Patient und der Arzt eine gegebene Krankheits-situation sehr unterschiedlich wahrnehmen. Der im pathotropen Denkstil der Schulmedizin sozialisierte Arzt sieht vor allem die Krankheit. Seine Herausforderung lautet, diese zu heilen. Der Patient sieht sein Schicksal und seine Herausforderung, dieses Schicksal zu meistern.

Wir reden hier von zwei Betrachtungsweisen ein und derselben Situation. Der Arzt sieht *Krankheit* – der Patient erlebt *Kranksein*. Zwei erlebte Wirklichkeiten stehen sich gegenüber. Wir nennen sie komplementäre, sich ergänzende Wirklichkeiten. Die Komplementärmedizin rechtfertigt sich nicht aus dem Evidenz-basierten, pathotropen Handlungsmodell der ärztlichen Wirklichkeit. Sie rechtfertigt sich aus dem salutotropen Denkstil der komplementären Wirklichkeit des Patienten.

Wir Ärzte sagen oft: Ich kann kein komplementäres Mittel verordnen, von dem ich nicht weiss, dass und wie es wirkt. Kompetente Patienten entgegnen: Mir ist es egal, ob und wie das Mittel wirkt, Hauptsache es hilft. Und ob es geholfen hat, das entscheide ich, der Patient.

Die Frage ist: Welche Konsequenzen ergeben sich aus diesem ethischen Grundprinzip für den Arzt? Muss er alles mitmachen, was der Patient will? Selbstverständlich nicht.

Karl Jaspers formulierte: «Der Kranke braucht die Freiheit, die medizinische Ordnung zu durchbrechen». Er nimmt hier das Recht des Patienten vorweg, seinen Weg selbst (mit) zu bestimmen, den er in der Krankheit gehen will. Erst mit dem Aufkommen der Vorstellungen vom kompetenten Patienten in den letzten Jahren, wurde die tiefe Bedeutung dieser philosophischen Erkenntnis ins allgemeine Bewusstsein gerückt: Die medizinische Ordnung ist nicht die einzige, die über eines Menschen Schicksal in der Krankheit verfügt. Die Krankheit gehört grundsätzlich und in erster Linie dem Patienten. Und so gehört zum Patienten das Recht zur eigenen Therapiewahl in eigener Sache.

Der Arzt aber ist der ausgebildete Führer des Patienten durch die Gefahren der Erkrankung. Um beim Bild des Bergführers beim Gang durch schwieriges Gelände zu bleiben: Seine Hauptverantwortung betrifft die Sicherheit seines Gefährten am Seil. Und so ist es auch mit der Komplementärmedizin. Für die Sicherheit derselben ist der Arzt zuständig. Und nicht für die Beurteilung der Wirksamkeit.

www.patientenkompetenz.ch
www.freeathert.net

Autor

Prof. Dr. med. Gerd Nagel
FMH Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie
Präsident des Stiftungsrats
der Stiftungen Patientenkompetenz
Rüthofstrasse 31 · 8708 Uerikon

Diagnose akuter viraler Atemwegsinfektionen

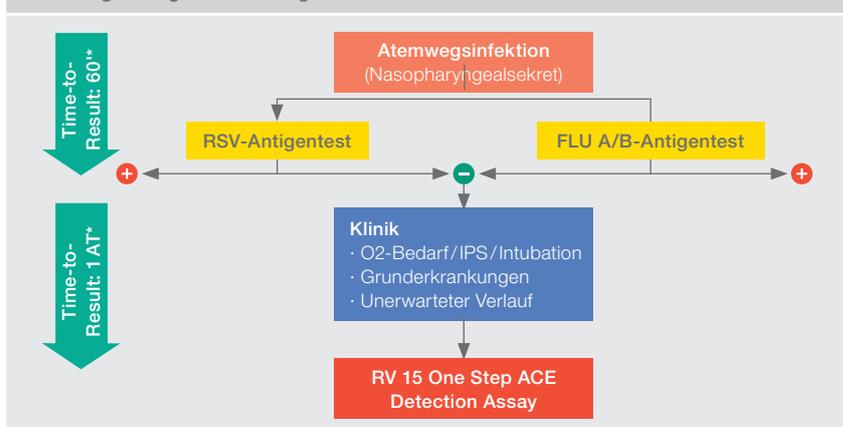
PD Dr. med. Thomas Bodmer Akute virale Atemwegsinfektionen sind weit verbreitet und treten saisonal gehäuft während der Wintermonate auf. Meistens verlaufen sie mild und führen nicht zu einer ärztlichen Konsultation. Trotzdem gehören sie bei uns zu den wichtigsten Ursachen einer Hospitalisierung von Säuglingen und Kleinkindern und waren im Winter 2011/2012 am Kantonsspital Graubünden bei Kindern unter zwei Jahren für rund 20 % der stationären Aufnahmen verantwortlich.

Eine Gruppe von Experten der amerikanischen Gesellschaft für Mikrobiologie kam kürzlich zum Schluss, dass direkte Antigentests wo immer möglich durch die sensitiveren Genomnachweise ersetzt werden sollten¹. Dafür werden im Wesentlichen folgende vier Gründe angeführt²:

- Patienten profitieren von der rechtzeitigen Gabe adäquater antiviraler Medikamente, z.B. von Oseltamivir im Falle von Influenzavirus;
- Spitäler können rechtzeitig adäquate Massnahmen, z.B. bei Tröpfcheninfektionen, zur Eindämmung der Übertragung von Infektionen treffen und so das Risiko von nosokomialen Übertragungen reduzieren;
- Bei eindeutiger Diagnose erübrigen sich weitere Abklärungen, auch wenn keine antiviralen Medikamente zur Behandlung des nachgewiesenen respiratorischen Virus vorliegen mögen;
- Meldedaten über aktuell in einer Population zirkulierende respiratorischen Viren werden präziser; dadurch können Gesundheitsbehörden geplante Massnahmen entsprechend anpassen.

Diesen Überlegungen stehen die unbestreitbaren Vorteile der direkten Antigentests gegenüber: Test und Testergebnis sind jederzeit und schnell verfügbar, und die Kosten sind relativ gering. Zurzeit stehen allerdings nur Tests für den Nachweis von Influenzavirus A und B (FLU A/B) sowie Respiratory Syncytial Virus (RSV) zur Verfügung. Deren Sensitivität ist aber nur mässig: 10% - 85% für Influenzaviren bzw. 50% - 98% für RSV¹. Molekulargenetische Verfahren, speziell Multiplex-PCR-Analysen, sind technisch komplex. Test und Testergebnis sind daher i.d.R. nur eingeschränkt verfügbar (z.B. nicht nachts und nicht an Wochenenden). Zudem sind sie im Vergleich zu Antigentests wesentlich teurer. Allerdings sind sie – aus den oben

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus



Zweistufiger Algorithmus zur ätiologischen Abklärung von akuten viralen Atemwegsinfektionen bei Kindern.
* 1AT = 1 Arbeitstag, 60' = 60 Minuten.

erwähnten Gründen – wegen ihrer hohen Sensitivität und Spezifität den direkten Antigentests vorzuziehen.

Aufgrund solcher Überlegungen evaluieren wir während der letzten Grippesaison auf der Notfallstation der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Kantonsspitals Graubünden den Effekt eines symptom-basierten, zweistufigen Algorithmus, der in ausgewählten, klinisch definierten Fällen die Ergebnisse der direkten Antigentests für RSV und FLU A/B mit denjenigen eines Genomnachweises für 15 respiratorische Viren (Multiplex-PCR-Test;³) ergänzte⁴.

Ergebnisse

Vom 12. Januar bis zum 22. April 2012 wurden Nasopharyngealsekrete von Säuglingen und Kleinkindern, die wegen Symptomen einer akuten Atemwegsinfektion auf die pädiatrische Notfallstation zugewiesen worden waren, virologisch untersucht.

Insgesamt wurden 137 Proben von 133 Kindern (M:W=1.24; Alter (Median): 2.0 Jahre) mittels zweier Antigentests (Binax

NOW, Alere GmbH, Deutschland) auf das Vorhandensein von RSV und Influenzavirus A und B (FLU A/B) getestet. Davon waren 53 (38.7%) Antigentests positiv: 41 RSV; 12 FLU A/B.

Im Falle von negativen Antigentests, d.h. bei 47 Proben, wurde, wie in Abb. 1 dargestellt, aufgrund der Klinik bei Kindern mit Risikofaktoren bzw. Begleitkrankheiten (Textbox 2) und schwerer Atemnot bzw. der Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung und/oder mechanischer Ventilation (Abb. 2) aus derselben Probe zusätzlich eine molekulargenetische Erregersuche von folgenden, in Textbox 1 aufgeführten 15 viralen Erregern veranlasst (RV15 One Step ACE Detection Kit, Seegene Inc., Korea). Dadurch wurden zusätzlich 15 RSV- und 2 Influenzavirus-Infektionen diagnostiziert! In 9 (19.1%) Proben fanden sich sogar mehrere virale Erreger (Abb. 3).

Schlussfolgerungen

Während der letzten Influenzasaison war in der von uns untersuchten pädiatrischen Population RSV mit 40.9% der Fälle der wichtigste virale Erreger, gefolgt von Influenzavirus A und B (FLU A/B) mit 19.1%.

Textbox 1: Durch die Multiplex-PCR erfasstes Erregerspektrum

RV15 One Step ACE Detection Kit

- Adenovirus A/B/C/D/E
- Bocavirus 1/2/3/4
- Coronavirus NL63/229E
- Coronavirus OC43
- Enterovirus
- Influenzavirus A (inkl. H1N1)
- Influenzavirus B
- Metapneumovirus
- Parainfluenzavirus 1 - 4
- Respiratory Syncytial Virus A, B
- Rhinovirus A/B/C

enzavirus mit 10.2%. Der direkte Antigentest entdeckte 41 von 56 (73.2%) durch RSV verursachte Atemwegsinfektionen; 15 (26.8%) RSV-Infektionen konnten nur mittels Genomnachweis diagnostiziert werden. Im Vergleich zum Genomnachweis wies der direkte Antigentest für FLU A/B 12 von 14 (85.7%) durch Influenzaviren verursachte Infektionen nach.

Akkurate und zeitnahe Erregerdiagnostik ist aber eine wichtige Voraussetzung für eine zeitgemässe Patientenversorgung. Diese umfasst adäquate Isolationsmassnahmen, um das Risiko nosokomialer Übertragungen zu reduzieren, und den restriktiven Einsatz von Antibiotika, um Entstehung und Ausbreitung von bakteriellen Resistenzen zu verhindern. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass direkte Anti-

Textbox 2: Illustrativer Fallbericht

Ein 8-monatiges Mädchen mit Kapomelle wurde wegen eines milde verlaufenden, durch hMPV verursachten Luftwegsinfektes hospitalisiert. Kurz nach der Entlassung trat eine zunehmende Atemnot auf und das Kind musste drei Tage nach Entlassung erneut hospitalisiert werden. Der Antigentest für RSV war negativ; molekulargenetisch wurde RSV Typ B nachgewiesen.

gentests dafür zu wenig akkurat sind, und unterstützen die Meinung der Experten der amerikanischen Gesellschaft für Mikrobiologie, wonach *direkte Antigentests wo immer möglich durch sensitivere Genomnachweise ersetzt werden sollten*.

Dies gilt besonders bei der Versorgung hospitalisierter, schwer kranker Patienten. Obwohl die Kosten pro Genomnachweis erheblich höher sein mögen, müssen gerade in diesen Fällen die hohe Qualität der durch molekulargenetische Verfahren gewonnenen Resultate und die Bedeutung dieser Ergebnisse für die Patientenversorgung berücksichtigt und gegen die Gesamtkosten der Patientenversorgung abgewogen werden¹. Dazu gehören

- Unnötiger Einsatz von Antibiotika, u.a. verbunden mit höheren Behandlungskosten und dem Risiko von Resistenzentwicklung;
- Verlängerung der Hospitalisierungsdauer, u.a. verbunden mit geringeren Erträgen aus der stationären Behandlung;

- Verordnung zusätzlicher Labortests wegen fehlender Diagnose, u.a. verbunden mit höheren Behandlungskosten;
- Potential für nosokomiale Übertragungen mit entsprechender Morbidität und Mortalität.

Es steht zu erwarten, dass die Kostendiskussion zunehmend unter dem Aspekt der Gesamtkosten der Patientenversorgung geführt werden wird. Molekulargenetische Verfahren werden deshalb im entsprechenden klinischen Kontext auch bei akuten viralen Atemwegsinfektionen zunehmend Bedeutung erlangen. Die Entwicklung von hoch integrierten, standardisierten und weitgehend automatisierten molekulargenetischen Testsystemen wird in naher Zukunft das solchen Verfahren momentan noch inhärente Problem der eingeschränkten Test- und Resultatverfügbarkeit (z.B. nicht nachts und nicht an Wochenenden) deutlich reduzieren.

Autor und Co-Autoren

Thomas Bodmer^{1,2} · Kevin Schmid² · Michael Ritzler¹ · Walter Bär²

- 1 Imz Dr Risch · Liebefeld und Schaan
- 2 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kantonsspital Graubünden · Chur

Autoreninformation und Literatur

elektronisch unter www.risch.ch/Riport72

Abbildung 2: Charakteristische radiologische Befunde der RSV-Bronchiolitis

Abb. 2a



25 Tage alter Knabe mit im Antigentest positiver RSV-Infektion.

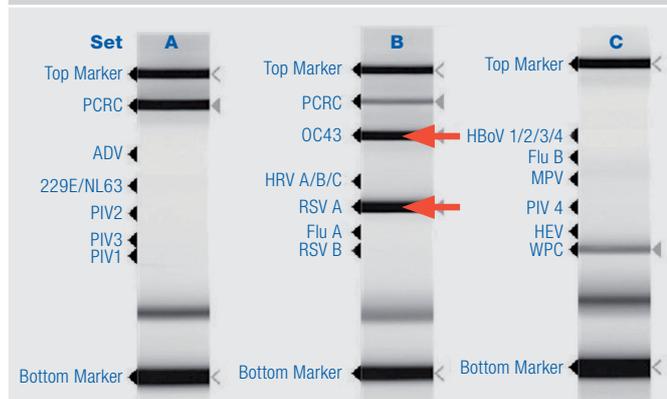
Abb. 2b



18 Tage altes Mädchen; Intubation wegen Apnoen. Negativer RSV-Antigentest; positiver RSV-Genomnachweis

Beide Thoraxaufnahmen zeigen die für eine RSV-Bronchiolitis charakteristischen radiologischen Veränderungen.

Abbildung 3: Genomnachweis multipler viraler Erreger



Dargestellt sind die 3 Detektionssets A-C der RV15 ACE OneStep Multiplex-PCR. Set B (Pfeile) dokumentiert den gleichzeitigen Nachweis von RSV Typ A und Coronavirus OC43.

Für Sie gelesen

Primum nil nocer

Dr. phil. Peter Hagemann fragt sich, ob das Diktum, das dem römischen Arzt Scribonius Largus¹ (ca. 50 n. Chr.) zugeschrieben wird, auch für die Labormedizin von Bedeutung ist.

In den monatlichen «News» der American Association for Clinical Chemistry hat das Thema Patientensicherheit seit einiger Zeit permanent einen hohen Stellenwert. Kleine Blütenlese aus 2012/13: Fehler auf Grund von Laborinformationssystemen, z.B. 187 TDM-Resultate wurden > gemessen, aber < übermittelt, weil bei einem software upgrade die Einstellungen zurückgesetzt worden waren. Oder: ein Korrekturfaktor war nicht eingegeben worden, was erst nach zwei Monaten und 1620 falschen INR-Resultaten bemerkt wurde. M. Astion MD PhD erinnerte den Kliniker daran, seinem Laborkollegen festgestellte Fehler unbedingt mitzuteilen, statt sie zu schubladisieren. Corinne Fantz PhD berichtete von einer Laborantin, die einen Schwangerschaftstest vor einer radiologischen Untersuchung fälschlicherweise als 01 statt 02 eingegeben hatte. Zu Recht lehnt die Expertin die übliche Ermahnung «besser aufpassen» als nutzlos ab, ebenso wie die aktuelle Mode, Fehler zu «dokumentieren». Im selben Heft befassten sich drei Autoren mit dem Versand von Laborproben, wenn das Labor outgesourced worden war. Im Juli nahm Angela Caliendo MD PhD aus Atlanta Stellung zu den Ziel- und Prioritätenkonflikten im Management eines Labors (Gewinn, Zufriedenheit und Sicherheit des Personals, Zufriedenheit von Arzt und Patient, Effektivität, Innovation etc.), die sich hart im Raum stossen. M. Astion fragte sich, weshalb trotz Mechanisierung und IT zwar die Fehlerrate gesunken, die absolute Fehlerzahl aber immer noch hoch ist. Er schreibt dies der gestiegenen Testanzahl, neuen Fehlermöglichkeiten (z.B. Informatik) sowie gestiegenen Erwartungen von Arzt und Patient zu. Last but not least behandelte ein Editorial die Konfusion in der Testbezeichnung: Allein für Vitamin D wurden 18 Bezeichnungen aus Auftragsformularen aufgeführt.

Und dabei gedacht:

Im Fall des Schwangerschaftstests ist die Empfehlung der Expertin, Resultate durch zwei Personen einzugeben, in der Praxis völlig unrealistisch. Besser wäre, wenn man «p» für positiv eingeben könnte. Und noch besser, wenn manuelle Eingaben ganz eliminiert würden. – So sehr der Auswärtsversand für den Manager verlockend sein mag: Viele Proben ertragen ihn nicht gut. Ein Resultat gibt es zwar immer; aber es stimmt dann nicht ganz. Ausserdem ist die zum Teil manuelle Datenübertragung fehlerträchtig. – Falsche Referenzwerte bei Transsexuellen kommen vielleicht nicht jeden Tag vor, wohl aber regelmässig z.B. bei Schwarzen, weil hier zu Lande die Angabe der Rasse als politically incorrect gilt. Das kann z.B. angesichts der physiologisch tieferen Leukozytenkonzentration zu falschen Schlüssen führen. – Die Empfehlungen der Professorin der renommierten Emory University School of Medicine, Atlanta, bei Prioritätenkonflikten wirken eher seltsam: Aus Gründen des Arbeitsablaufs sollen Blutentnahmen um 23 Uhr vorgenommen werden, was weder den Patienten noch das Personal erfreut und im Sinne circadianer Rhythmen nicht optimal ist. Ärzte, die nicht einsehen wollen, dass falsch beschriftete Röhrchen nicht neu zu beschriften sind, müssten «re-educated» werden. Und wenn eine Laborantin aus Gründen des Datenschutzes nicht mehr mit Angehörigen von Patienten sprechen darf, soll das Thema mit dem privacy officer und dem risk management staff neu ausbalanciert werden. – Einer der zehn Ratschläge von Dr. Astion ist mir besonders vertraut, weil ihn bereits mein erster Lehrer im Labor, Prof. H. Rosenmund, vor 40 Jahren realisiert hatte: nämlich Telefonieren vom Laborieren zu trennen.

Wenn auch die Themenwahl mitunter kurios ist; sie zeigt, dass «das Labor» sehr wohl eine Mitverantwortung für die Sicherheit des Patienten trägt. Die Klinische Chemie verschanzt sich nicht mehr hinter

der analytischen Richtigkeit ihrer Resultate. Sie ist vielmehr – zumindest schriftstellerisch – als Labormedizin in der Klinik angekommen. Themen, die mir fehlen: 1. Eine übertriebene Dienstbeflissenheit (z.B. kritische Kaliumkonzentration ist für Dr. X 3,0 mmol/l, aber für Dr. Y 2,5 mmol/l, und Dr. Z will überhaupt nicht angerufen werden) ist fehlerträchtig; stattdessen ist eine klare fachliche Autonomie des Labors nötig. 2. Die kritische Differenz von konsekutiven quantitativen Resultaten vor dem Hintergrund von Messunsicherheit und biologischer Variation wird dem Arzt zu wenig vermittelt; z.B. PSA: sicher höher als ein Vorwert von 4,0 mmol/l ist nicht 4,1, sondern erst 5,1 mmol/l. 3. Armband zur Identifikation stationärer Patienten (in der Schweiz aktuell erst in ca. einem halben Dutzend Spitälern eingeführt, meines Wissens erst in einem maschinenlesbar).

Die Aussichten sind freilich nicht gut: Unser Fach entwickelt sich immer mehr zu einer «convenience». Wir im Privatlabor kommen im Konkurrenzkampf Forderungen des Kunden oft über Gebühr entgegen, auch wenn sie fachlich ungünstig sind. Und im Krankenhaus geht es im DRG-Klima primär um Schnelligkeit. Haftpflichtklagen sind hier zu Lande zum Glück noch nicht so Mode; sie scheinen in den USA immerhin ein bisschen beizutragen, dass das Bewusstsein für die Sicherheit des Patienten in den Laboratorien gefördert wird.

¹ auf den nota bene die erste schriftliche Fassung des so genannten hippokratischen Eides zurück geht

Für Sie gelesen

«Mutter der Pille» nennt er sich gerne

Dr. phil. Peter Hagemann greift in diesem Essay Themen aus der Lektüre der Autobiographie des Biochemikers Carl Djerassi auf und skizziert Gedankenbogen aus der Biochemie bis hin in unsere Gesellschaft. Das Buch erschien 1992 bei BasicBooks unter dem Titel «The Pill, Pygmy Chimps and Degas' Horse».



Carl Djerassi wurde 1923 in Wien geboren. Die Jugend verbrachte er teils beim bulgarischen Vater in Sofia, teils bei der Mutter in Wien. Am Tag nach dem Anschluss beobachtete Carl vom Balkon am Donaukanal im 2. Bezirk aus den Aufmarsch der braunen Horden mit dem Hakenkreuz. 1938 war für Juden der Aufenthalt in Österreich nicht mehr ratsam, und Mutter und Sohn emigrierten ein Jahr später via Bulgarien in die USA. Djerassi studierte organische Chemie, promovierte bereits 1945 und fand eine Stelle bei CIBA. Zu dieser Zeit war eben der anti-arthritische Effekt von Cortison entdeckt worden und bessere Syntheseverfahren für Steroide waren gefragt. Allein, diese Forschung fand bei CIBA in der Schweiz statt, entschloss sich Djerassi ein Angebot der unbekannteren Firma Syntex in Mexico City anzunehmen, obwohl sich niemand vorstellen konnte, dass es jenseits des Rio Grande «richtige» Chemie gab. Im Herbst 1951 gelang dem mexikanischen Bachelor-Studenten Luis Miramontes in Djerassis Arbeitsgruppe die Synthese von Norethindron. Ein wichtiger Zwischenschritt war dabei die Erkenntnis gewesen, dass nicht nur durch Hinzufügen am Grundgerüst, sondern in diesem Fall durch Weglassen einer Methylgruppe in Position 19, die Wirksamkeit erheblich stieg.

Und dabei gedacht:

Muss biochemisch eine heroische Zeit gewesen sein: Im selben Jahr 1951 beschrieb Linus Pauling (Nobelpreis 1954) die Struktur der Proteine als α -Helix bzw. Falblatt, 1953 postulierten Watson und Crick (Nobelpreis 1962) die Doppelhelix-Struktur der DNA.

Warum Mexico? Ungleich der Pflanze beginnt der organische Chemiker seine Synthesen nicht mit Kohlendioxid und Wasser, sondern mit geeigneten Halbfertigprodukten aus der Natur. Mexico, weil dort Diosgenin, ein pflanzliches Steroid aus den Wurzelknollen von Yams (*Dioscorea*) reichlich verfügbar ist und in einem einfachen Prozess in Progesteron überführt werden konnte. Im Frühjahr 1951 gelang Djerassi und seiner Gruppe ausgehend von Diosgenin die Totalsynthese von Cortison. Die Identität der Substanz mit dem Naturprodukt wurde *nota bene* durch Tadeusz Reichstein (Nobelpreis 1950) in Basel bestätigt, bei dem mein erster Laborlehrer, Hans Rosenmund, 1942 promoviert hatte.

Warum «Mutter»? Djerassi betont immer wieder, dass ein Molekül noch kein Arzneimittel ist. Der nächste Schritt war der Nachweis der ovulationshemmenden Wirkung von Norethindron im Tierversuch durch den Bostoner Physiologen Gregory Pincus. Und der dritte Schritt die Entwicklung zu einem fertigen Arzneimittel unter Zusatz von Estradiol und der Einsatz dieses Ovulationshemmers zur Empfängnisverhütung beim Menschen durch den Harvard-Gynäkologen John Rock: dies die beiden Väter. Parke-Davis stellte das erste Präparat her (FDA approval 1957). Feldversuche wurden in Las Piedras, Puerto Rico durchgeführt, was noch heute für politisch korrekte Gutmenschen als höchst bedenklich gilt (ungebildete, arme Patientinnen, kein informed consent). Wo und wie hätte man das «richtig» machen müssen?

Warum «Pygmy Chimps» im Titel, und «Degas' Horse»? Bereits 1952 hatte Djerassi Syntex verlassen, um eine akademische Karriere einzuschlagen, die ihn schliesslich nach Stanford führte. In den 70er Jahren wurde er auf den Zwergschimpansen (Bonobo) aufmerksam, sowohl als Objekt der Forschung wie auch der Arterhaltung im Kongo und setzte sich für die letztere ein. Und das letzte Stichwort steht für Djerassi's Interesse als Kunstsammler, namentlich von Werken von Paul Klee.

Warum dieser Essay jetzt? Der 1. Verkaufstag der Pille in den USA war der 18.08.1960, in Europa gut ein Jahr später. Einige Impressionen nach 50 Jahren hormoneller Empfängnisverhütung: Soziologen datieren den Beginn einer gewissen Entfremdung zwischen den Geschlechtern auf den Beginn der 70er Jahre. Die Scheidungsrate steigt. Zwar schliessen bei uns mehr Ärztinnen als Ärzte das Studium ab, und in Manhattan sind junge Juristinnen begehrter und werden besser bezahlt als ihre männlichen Kollegen. Trotzdem nehmen Frauenbeauftragte in (in Zürich umfasst allein die städtische Fachstelle für Gleichstellung 9 Personen). Wie weit hängt all das mit der sexuellen Befreiung zusammen? Und ausserdem: Aktuell nehmen etwas über 100 Millionen Frauen weltweit die Pille. Sie hat über die Empfängnisverhütung hinaus einen namhaften – positiven wie negativen – Einfluss auf die Frauengesundheit. Welche Auswirkungen sind zu erwarten, wenn die «Pille» auch für Frauen in anderen Kulturen und Religionen zugänglich wird?

Weiterführende Literatur

Hanna Rosin - Das Ende der Männer und der Aufstieg der Frauen. Berlin-Verlag, Berlin 2013. (Nicht etwa eine feministische Streitschrift, sondern eine messerscharfe Analyse zu den Veränderungen im Verhältnis Mann-Frau, von einer US-Journalistin)



labormedizinisches
zentrum Dr Risch

Wir sind für Sie da –
365 Tage im Jahr
Für Sie. In Ihrer Region.



Ziegelrain 25 · 5000 **Aarau**

Fröhlichstrasse 5 · 5200 **Brugg**

Schaffhauserstr. 126 · 8302 **Kloten**

Landstrasse 157 · 9494 **Schaan**

Bubenbergplatz 10 · 3011 **Bern**

Gersauerstrasse 8 · 6440 **Brunnen**

Waldeggrasse 37 · 3097 **Liebfeld**

Mühlentalstrasse 28 · 8200 **Schaffhausen**

Blumenrain 105 · 2501 **Biel**

Rue des Lilas 8 · 2800 **Delémont**

Via Arbostra 2 · 6963 **Pregassona**

Theatergasse 26 · 4500 **Solothurn**

www.risch.ch