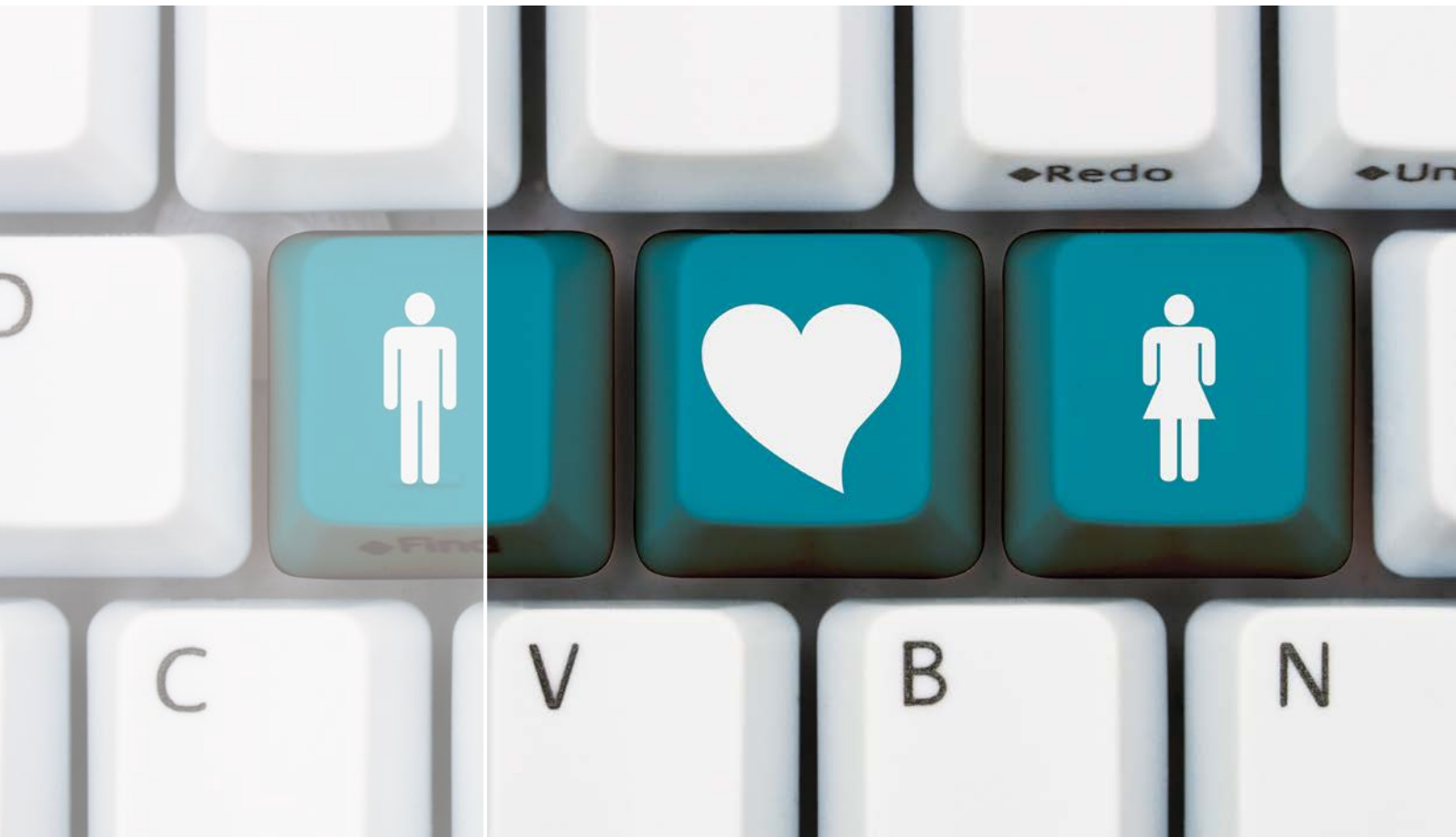


Riport 82

Mitteilungen zur aktuellen Labordiagnostik

Sommer 2016

4 Für Sie gelesen ... **5** Reizdarmsyndrom 2016 **6** Diagnostik, Therapie und Führung der Patienten bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen **7** Molekularpathologie in der modernen Diagnostik des Gastrointestinaltraktes **8** Dos und Don'ts aus der Sicht des Nephrologen **9** Unser Riportal **10** Digitale Gesundheit **12** Reference Change Values



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

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Impressum

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:

Dr. sc. nat. Gert Risch

Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH

Dr. med. Martin Risch

Dr. rer. nat. Sabine Berchtold

PD Dr. med. Thomas Bodmer

Dr. Alain Bregnard

Dr. pharm. Susanna Bigler

Dr. med. Walter Fierz, MHIM

Dr. med. Paul Friderich

Prof. Dr. med. Guido Funke

Dr. phil. II Peter Hagemann

Dr. farm./chim. Paola Jelmini

Dr. med. Christian Lee

Dr. phil. nat. Katja Ludin

Dr. rer. nat. Thomas Lung

Dr. med. Pedro Medina Escobar

Dr. rer. nat. Martine Michel Blanco

Prof. em. Dr. med. Urs Nydegger

Dr. phil. II Michael Ritzler

PD Dr. rer. nat. Christoph Seger

Dr. sc. nat. ETH Monika Wydler

Dr. phil. II Manfred Zerlauth

Layout / Gestaltung

IDconnect design solutions · www.id-connect.com

labormedizinisches zentrum Dr Risch · Marketing, Schaan

Risch.ch 

Ziegelrain 25
5000 **Aarau**

Bubenbergplatz 10
3011 **Bern**

Blumenrain 105
2501 **Biel**

Fröhlichstrasse 5
5200 **Brugg**

Gersauerstrasse 8
6440 **Brunnen**

Lagerstrasse 30
9470 **Buchs**

Rue des Lilas 8
2800 **Delémont**

Waldeggstrasse 37
3097 **Liebfeld**

Via Arbostra 2
6963 **Pregassona**

Landstrasse 157
9494 **Schaan***

Mühlentalstrasse 28
8200 **Schaffhausen***

Theatergasse 26
4500 **Solothurn**

Brauerstrasse 95
9016 **St. Gallen**

Schaffhauserstrasse 126
8302 **Zürich-Nord**



ISO 9001:2008
zertifiziert durch SQS



ISO 17025:2005
akkreditiert durch SAS

Swiss Climate
Klimaneutral
gedruckt 
5C2015061801 • www.swissclimate.ch

Einfacher, schneller, sicherer, überall: ONLINE

Moderne Kommunikationsmittel, wie Smartphones, Tablets, Notebooks, etc. machen es möglich, sich jederzeit und überall Informationen zu holen und zwar genau dann und dort, wo sie gerade gebraucht werden. Sie müssen nicht mehr in Büchern nachschlagen oder Karteien heraussuchen und wieder einsortieren, sondern mit einem Suchbegriff sind die Daten verfügbar und übersichtlich dargestellt. Behaupten ist hier das Eine, vorstellen und zur Verfügung stellen das Andere. Auf folgende Produkte, die wir für Sie entwickelt und unter dem Riportal zusammengefasst haben, sind wir stolz. Es hat viel länger gedauert, als wir wollten, da wir mit den bisher verfügbaren Kommunikations-Modulen nicht zufrieden sein konnten. Jetzt stellen wir Ihnen Produkte vor, die die Pilotphase überstanden haben und in der Praxis gereift sind.

Das **«LabApp»** – die mobile Befundabfrage – ermöglicht jedem Auftraggeber über ein Smartphone oder Tablet jederzeit auf seine validierten End- oder Teilbefunde zuzugreifen. Die Befunde sind nach Namen chronologisch geordnet und grün markiert, insofern alle Resultate innerhalb des Referenzbereiches liegen. Befunde mit pathologischen Werten sind rot markiert, können herausfiltriert und separat interpretiert werden (Seite 9).

Das **«LabOrder»** – die elektronische Auftragserfassung – ermöglicht die Auftragserteilung über das Arztinformationssystem. Die Patienten-Daten werden aus der Patienten-Datei übernommen. Die Laboranforderungen sind einfach selektierbar – entweder einzeln oder nach individuellen Erfordernissen gruppiert. Die Etiketten für das Entnahme-Material werden zusammen mit dem Begleitschein ausgedruckt. Arztpraxen, die unsere Software-Module getestet haben, möchten nicht mehr zur bisherigen «Zettelwirtschaft» zurückwechseln (Seite 9). Die häufigsten Praxis-Systeme wie Vitodata und Aeskulap werden unterstützt.

Für die Einführung dieser zwei Module, die für Ihren Praxis-Alltag spürbare Erleichterungen bringen, ist es notwendig, dass wir für die Implementation und Anleitung einen Termin mit Ihnen vereinbaren. Die Module bringen nur dann ihren vollen Nutzen, wenn deren Benutzung eine gute Instruktion vorausgeht. Soviel sei verraten, es ist einfach. Wir freuen uns auf Sie.

Das XXII. Diagnostik-Symposium zum Thema der Gastroenterologie hat am Donnerstag, 10. März, im traditionellen Rahmen unter sehr guter Beteiligung, stattgefunden. Von drei der sechs Referate finden Sie in der vorliegenden Ausgabe eine Zusammenfassung. Zum gleichen Datum findet jährlich der «World Kidney Day» statt, wobei die «Dos und Don'ts aus der Sicht des Nephrologen» zur Sprache kamen (Seite 8).

Mit der Bikini-Saison bekommt die «Diät-Kultur» jährlich einen neuen Impuls. Was im Bewusstsein noch nicht so richtig angekommen ist, ist welche Rolle der Zucker-Konsum bei Adipositas und Diabetes spielt. Vor allem stellt sich die Frage, welche Präventiv-Massnahmen getroffen werden müssten (Seite 4).

In der Arztpraxis ist man mit einer neuen Patientengeneration konfrontiert, die sich im Internet zunehmend selbst darüber orientiert, was eine Diagnose für den Betroffenen bedeutet und was man bei diesem oder jenem Krankheitsbild alles unternehmen könnte. Ist die «Digitale Gesundheit» schlecht oder gut, oder wie sollte man damit umgehen? Zu verhindern ist sie nicht (Seite 10).

Immer häufiger werden in der Labormedizin Verlaufskontrollen durchgeführt. Das hat den grossen Vorteil, dass ein Laborresultat nicht mehr anhand eines oder minder unbekanntem Referenz-Kollektivs zu beurteilen ist. Da stellt sich sofort die Frage, was die Kriterien sind, um die Signifikanz einer Veränderung einschätzen zu können (Seite 12).

Wir hoffen, Ihnen mit diesen Beiträgen wichtige und anregende Informationen für Ihre Alltagspraxis weiterzugeben. Vorerst wünschen wir uns jedoch ein paar sonnige Tage, um uns so richtig auf die Feriensaison einzustimmen zu können.

Freundliche Grüsse

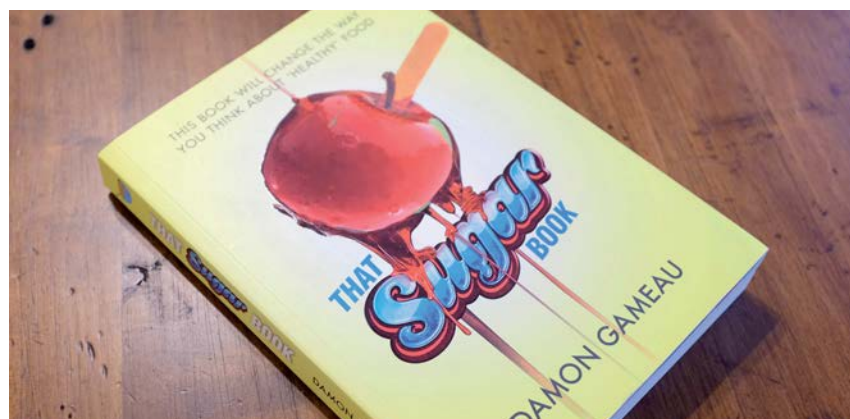


Dr. sc. nat. Gert Risch

Für Sie gelesen...

Dr. phil. Peter Hagemann Zucker bestimmen trägt zu unserem Einkommen als Labor-Profis bei, wenn auch beim aktuellen Tarif nur in einem marginalen Ausmass. Als Biologen und Bürger beschäftigen mich weit mehr die Verheerungen durch Zucker und die Unfähigkeit unserer Gesellschaft, den schädlichen Einfluss zu verringern.

Spezifischer hat sich das British Medical Journal (BMJ) in seiner Ausgabe vom 11. Februar letzten Jahres mit dem Thema befasst. Die Zeitschrift diagnostiziert: um den Zucker herum hat sich ein «web of influence» entwickelt, das unsere Entscheidungen immer mehr torpediert. Zunächst adressiert das BMJ die Wissenschaftler, die sich in den Klauen der Nahrungsmittelindustrie befänden [BMJ 2015; 350: h231]. Stichwörter sind Forschungsstipendien, Konsultationshonorare und andere Formen von Unterstützung. Besonders im Fokus steht Susan Jebb, Professorin für Diät und Volksgesundheit an der Universität Oxford. Sie wird als Haupt- oder einzige Forscherin in 10 durch die Industrie bezahlten Projekten zwischen 2004 und 2015 genannt. Ausserdem wurde sie im März 2011 durch die Regierung zur Vorsitzenden des «Public Health Responsibility Deal» ernannt. Jebb hält fest, dass sie sich in ihrer Forschung ausschliesslich dem öffentlichen Wohl verpflichtet gefühlt hätte. Ausser Jebb werden mehrere weitere Forschende genannt, die namhafte Beträge von der zuckerverarbeitenden Industrie empfangen, sich aber alle angeblich ausschliesslich der reinen Lehre und dem Wohl des Patienten gewidmet hatten. Ein weiterer Beitrag [BMJ 2015; 350: h215] befasst sich mit der Verfälschung wissenschaftlicher Erkenntnisse durch die Bemühungen der zuckerverarbeitenden Industrie, ihre Produkte in einem guten Licht erscheinen zu lassen. 2003 suchte eine Forschungsorganisation «unvoreingenommene Vertreter» für ein Regierungskomitee. Forschungszweck war die bessere Anerkennung des direkten und indirekten Beitrags von Zucker zu «Ernährung, Gesundheit und Wohlbefinden der ganzen Weltbevölkerung». Heute ist die Klinge feiner: Forschungsfonds, Reisestipendien und Publikationsbeiträgen kann kaum eine(r) so leicht widerstehen. Und das Publikum wird mit einem «personalised health support service» eingelullt und umgarnt, wie ihn Nestlé im November 2015 in



Japan eröffnet hat. In einem dritten Text [BMJ 2015; 350: h219] wird gezeigt, dass sich der «responsibility deal», den die britische Regierung 2011 mit der Zuckerindustrie abgeschlossen hatte, als «dead duck» im Hinblick auf die Zuckerreduktion erwiesen hat. Zwar wurde der Zuckergehalt einiger umsatzschwacher Produkte unter grossem medialem Echo gesenkt, gesamthaft stieg der Konsum von Zucker und Kalorien in der Bevölkerung ungebremst weiter an. Zum Teil waren diese «Senkungen» Trickserien, wie z.B. durch Mars Inc. (Senkung des Produktgewichts von 62,5 auf 58 g) oder Coca Cola (Einführung der «Slimline» Büchse von 250 ml), [BMJ 2015; 350: h220]. BMJ hält das Gerede von Selbstregulierung und «Änderung von innen» für eine Illusion. Eine jüngste Illustration dafür ist die Entlassung von Rhona Applebaum, der Forschungschefin von Coca Cola, als publik wurde, dass sie drei Professoren angeheuert hatte, um uns zu belehren, dass kein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Süssgetränken und der Zunahme von Übergewicht und Diabetes bestünde.

... und dabei gedacht:

Gesundheitsschädlich ist besonders der zugesetzte Zucker in den industriell konfektionierten Nahrungsmitteln, auch in solchen, bei denen man gar nicht damit

Plakativ werden solche Themen im Buch von Damon Gameau behandelt (Pan Macmillan, Basingstoke and Oxford 2015, ISBN 978-1-4472-9971-4).

rechnet: 85 % des Zuckers nehmen wir versteckt in Lebensmitteln zu uns, nur 15 % essen wir direkt.

In den auf den Packungen aufgedruckten Tabellen ist oft zusammenfassend von Kohlenhydraten die Rede. Sie sind von unterschiedlicher Schädlichkeit. «Süsse» in prozessierten Lebensmitteln ist nicht nur unsere gewohnte Saccharose, sondern oft eine Melasse aus Maisstärke, reich an Fructose. Viel Fructose (über einen normalen Konsum von Früchten hinaus) fördert die Einlagerung von Fett und erhöht den Blutdruck. Ausserdem wird die Spaltung von Harnsäure durch Uricase gehemmt, wobei die dadurch erhöhte Harnsäurekonzentration die Fructose-Effekte verstärkt [Scientific American, Oktober 2015, 54-59].

Was läuft hier zu Lande? Behördlich zuständig ist das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV). Zusammen mit dem BAG wurde als Speerspitze das Büro actionsanté gegründet. Wird es in der Lage sein, den Anstieg der Diabetes-Prävalenz (bei CH Männern allein zwischen 1997 und 2012 von 3,3% auf 5,5%) und der Adiposi-

Reizdarmsyndrom 2016

tas zu bremsen? An der Jahreskonferenz am 2.11.2015 schien Harmonie zwischen Behörden, Konsumentinnenorganisationen und Industrie zu herrschen, in bundesamtlichem Schönsprech «Konsens». Immerhin bemerkte ein Industrievertreter, dass manche Produkte mit weniger Zucker gar nicht herstellbar seien (wahrscheinlich dachte er an die Riegel, die ohne zuckrigen Klebstoff zerfallen würden). Seit 2010 ist die Selbstverpflichtung Swiss Pledge der Industrie in Kraft. Ist Ihnen seither aufgefallen, dass die Werbung an Kinder reduziert worden ist, ebenso Aktionen und Rabatte für zuckerhaltige Produkte und der Zuckergehalt von Frühstückszerealien? Eine Studie der Zürcher Hochschule für angewandte Wissenschaften (zhaw), durchgeführt im Auftrag des BLV und veröffentlicht am 20.10.2015 (also vor der Jahresversammlung, ohne dort aber die nötige Beachtung zu finden) hat den Swiss Pledge als lückenhaft kritisiert: Die 13 beteiligten Firmen sind lediglich auf ihrer eigenen Website etwas weniger aggressiv geworden, während etwa die Verpackung oder die Positionierung im Laden nicht Bestandteil der Verpflichtung sind. Coca Cola life™ jedenfalls setzt wieder auf mehr Zucker, allerdings schweizerischen (klingt blöd, aber anscheinend wenigstens keine Melasse). In der Pressemitteilung vom 17.2.2015 heisst es zwar «36% weniger», vermutlich verglichen mit dem klassischen Getränk (eine schriftliche Anfrage wurde lediglich durch die Angabe einer Telefonnummer beantwortet). Das wären dann immer noch 69 g/l. Die fehlende Süssigkeit wird durch «Süsse pflanzlichen Ursprungs» aus Stevia rebaudiana ersetzt. Auch diese Behauptung ist eine Schummelei, der weder BAG noch Kantonschemiker zustimmen, ohne sich freilich durchzusetzen: diese süssen Glykoside kommen in der Pflanze nicht so vor. Wie wäre es, wenn sich unsere Behörden vom Konsensgespräch verabschieden und eine Zuckersteuer einführen würden? Mexico hat diesen Schritt per 1.1.2014 getan. Nach einer ersten Evaluation vom 6.1.2016 mit viel versprechendem Resultat [BMJ 2016; 352: h6704]. Die Frage bleibt, ob irgendwelche Regulierungen überhaupt eine Chance haben gegen die Versuchung von «50:35» (die unwiderstehliche Mischung von Prozent Kohlenhydraten zu Fett im Naschwerk).

PD Dr. med. Jean-Pierre Gutzwiller **Besser noch als von Reizdarmsyndrom sollte man über funktionelle Darmerkrankungen sprechen, denn alle sind irgendwie miteinander verwoben: Man kann nichts Objektives sehen oder messen. Heute werden funktionelle Dyspepsien, das Reizdarmsyndrom sowie der funktionelle Abdominalschmerz unterschieden.**

Klinisches Zeichen	Akuter Abdominalschmerz	Funktioneller Abdominalschmerz
Schliessendes Augenzeichen	Augen bleiben in angstvoller Erwartungshaltung offen	Blinzeln mit den Augen
Stethoskopzeichen	Schmerzen nehmen bei Druck zu	Reduzierte Schmerzantwort

Am weitaus häufigsten ist das Reizdarmsyndrom mit einer Prävalenz von 10 - 15%. Die Rom III – Kriterien gelten bisher als die Grundlage für die Diagnose eines Reizdarmsyndroms. Allerdings werden mit diesem Instrument 1/3 der Fälle verpasst, weshalb sie für den klinischen Alltag unbrauchbar sind. Darum scheint es sinnvoller, die Patienten nach Schwere von 4 klinischen Hauptsymptomen zu befragen (Bauchschmerzen, Blähungen, Flatulenz, Darmgeräusche) und entsprechend den Antworten zu beurteilen, ob sie eine funktionelle Erkrankung haben oder nicht.

Im Weiteren scheint es wichtig, sicher zu sein, dass die Patienten keine Alarmsymptome haben (Anämie, relevanter Gewichtsverlust, eine GI-Erkrankung in der Familie, Alter <50, nächtliche Schmerzen, Blut im Stuhl).

Es ist auch wichtig, dass schwere funktionelle Erkrankungen mit einer psychopathologischen Überlagerung erkannt und entsprechender fachärztlicher Hilfe zugewiesen werden können. Bei schweren «therapieresistenten» Fällen helfen häufig nur noch Antidepressiva. Ich empfehle hier aber sicher selber eine grosse Erfahrung mit antidepressiven Medikamenten zu haben oder aber sich entsprechende fachärztliche Hilfe zu holen.

Wesentliche Fortschritte sind in den letzten Jahren betreffend Erkennen von Zu-

sammenhängen zwischen Nahrungsaufnahme und Beschwerden bei Patienten mit Reizdarmsyndrom erzielt worden. So konnte vor allem von einer Forschungsgruppe aus Australien (P. Gibson) gezeigt werden, dass kohlenhydratreiche oder stärkehaltige Nahrung Wasseransammlungen und Gasbildung im Dünndarm fördert, welche im Verlauf zu ausgeprägten Reizdarmbeschwerden führt. Dazu ist eine gewisse Fermentation dieser Ernährung im Darm notwendig. Man spricht heute von sogenannten FODMAPs. Eine Reduktion dieser Ernährung hilft bis zu 70% der Patienten mit Reizdarmsyndrom. Somit hat die Ernährungsberatung beim Reizdarmsyndrom Einzug gehalten und ist ein Baustein der Therapie beim Reizdarmsyndrom geworden.

Autor

PD Dr. med. Jean-Pierre Gutzwiller, MPH
Magendarm Thalwil AG
FMH Gastroenterologie
Zürcherstrasse 61
8800 Thalwil

Diagnostik, Therapie und Führung der Patienten bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Prof. Dr. med. Gerhard Rogler Bauchschmerzen gehören zu den häufigsten Symptomen in der klinischen Praxis. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn oder die kollagene Kolitis und die lymphozytäre Kolitis sind eine der Ursachen für unspezifische Darmbeschwerden.

Das Vorliegen von Alarmsymptomen macht weitere Untersuchungen erforderlich. Zu diesen Alarmsymptomen gehören Blut im Stuhl (sichtbar als frisches Blut oder durch Schwarzfärbung des Stuhles), Gewichtsverlust, Anämie, Fieber, Störung der Nachtruhe wegen Durchfall oder Bauchschmerzen und relativ kürzlich aufgetretene Symptome oder Änderung der Symptome.

Zunächst sollte eine Stuhluntersuchung durchgeführt werden. Hier sollte nach pathogenen Bakterien wie Salmonellen, Shigellen, Campylobacter und Yersinien gesucht werden. Darüber hinaus sollte das Clostridium difficile Bakterium auch als Toxintest untersucht werden. Zusätzlich wird in Leitlinien als erste Stufe der weiterführenden Untersuchungen BSG/CRP, Blutbild, Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin und TSH empfohlen. In einer zweiten Stufe sollten Vitamin B12, Transferrinsättigung, Anti-tTG Antikörper, IgA, deaminiertes Gliadinpeptid-Antikörper und Calprotectin bestimmt werden. In einer dritten Stufe soll eine endoskopische Untersuchung (Koloskopie) und Gastroduodenoskopie mit Biopsie erfolgen. Gegebenenfalls kann auch eine Röntgendiagnostik wie Abdomen-

übersicht und ein MRI des Darmes durchgeführt werden. Eine CT-Diagnostik sollte vermieden werden.

Das Calprotectin im Stuhl ist ein hervorragender Parameter zur Unterscheidung von organischen und funktionellen Darmerkrankungen. Beim Calprotectin handelt es sich um ein kalziumbindendes Protein, das vor allen Dingen in neutrophilen Granulozyten gefunden wird. Es kann nicht durch intestinale Bakterien abgebaut werden, daher ist es bei Raumtemperatur im Stuhl bis zu einer Woche stabil, was es zu einem idealen Monitoring-Parameter bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen macht. Wenn neutrophile Granulozyten bei Entzündungen in die Darmwand einwandern, zerfallen sie und das Calprotectin wird in die Faeces freigesetzt. Der Calprotectinwert stellt also einen Summenwert über die letzten Tage dar.

Der Calprotectinwert ist jedoch nicht spezifisch. Er wird bei einer Vielzahl von organischen Darmerkrankungen erhöht gefunden. Darüber hinaus finden sich erhöhte Werte in höherem Alter, nach der Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika (die bekanntermassen die Darmschleimhaut

schädigen), bei der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, bei Leberzirrhose, auch bei bakteriellen Lungenentzündungen und gastrointestinalen Infektionen.

Ein Grenzwert von 50 µg/g Faeces kann sehr gut zwischen funktionellen und organischen Darmerkrankungen unterscheiden. Es ist genauer als CRP und korreliert darüber hinaus mit der Schwere der Darm-entzündung. Es kann bei einer Verlaufsdia- gnostik eine Endoskopie zur Therapiekon- trolle ersetzen.

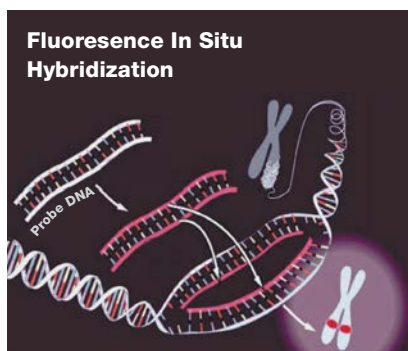
Klinische Symptome von CED sind unspezifisch		
	M. Crohn (n = 279)	Colitis ulcerosa (n = 113)
Durchfälle	89.5%	96.4%
Blutbeimengungen	23.3%	89.3%
Schmerzen	86.9%	81.3%
allg. Unwohlsein	81.7%	40.2%
Gewichtsverlust	59.6%	38.4%
Arthralgien	29.2%	27.7%
Fieber	24.7%	20.5%
Hautveränderungen	14.2%	15.2%

Autor

Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler
 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
 Universitätsspital Zürich
 Rämistrasse 100
 8091 Zürich
 gerhard.rogler@usz.ch

Molekularpathologie in der modernen Diagnostik des Gastrointestinaltraktes

Prof. Dr. med. Luigi Tornillo Tumore sind eine genetische Erkrankung. Einige entscheidende molekulare Wege, welche bei der Entwicklung von Tumoren beteiligt sind, wurden aufgeklärt und können heute in der Routinediagnostik dank molekularer Methoden diagnostiziert werden. Die sogenannte Molekularpathologie bezieht sich auf solche Methoden, welche bei Gewebeproben durchgeführt werden. In der modernen Onkologie ist es dank diesem Wissen möglich die Therapie individuell dem Patienten anzupassen.



Die molekularen Methoden in der Pathologie können vereinfacht in zwei Kategorien aufgeteilt werden.

1. Die in situ Techniken (in situ Hybridisierung, ISH), und bis zu einem gewissen Grade die Immunhistochemie, IHC). Diese Techniken haben den Vorteil, dass die Morphologie und die Lokalisierung der Veränderungen erhalten bleiben.
2. PCR basierte Techniken (das Gewebe wird verdaut und anschließend auf genetische oder funktionelle Änderungen untersucht). Diese Methoden sind generell sensitiver, aber auch teurer.

Anwendung der Molekularpathologie für spezifische Tumoren

Adenokarzinom des Magens

Die Therapie der Wahl bei Tumoren im Magen ist die chirurgische Entfernung. Basierend auf der Erkenntnis, dass ERBB2 (HER2) bei der Entstehung von gastrointestinalen Tumoren eine Rolle spielt und den Erfolgen bei der gezielten Therapie von Brustkrebs, wurde Trastuzumab in der Therapie von Adenokarzinomen eingeführt. Dabei muss für die individuelle Therapieanpassung die Hyperexpression und/oder Amplifizierung von ERBB2 auf dem Gewebe durch IHC und/oder ISH

getestet werden. Dies, weil nur die Fälle mit dieser Veränderung auf die gezielte Therapie ansprechen¹.

Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

GIST repräsentiert das Paradigma der gezielten Therapie. Die meisten dieser Tumore haben Mutationen bei Genen, welche für die Kodierung von KIT oder PDGFRA verantwortlich sind. Die Lokalisierung dieser Mutationen ist die Basis für den Therapieerfolg mit Imatinib oder anderen RTK-Inhibitoren. Die Mutation im Exon 11 von CKIT zeigt die besten Resultate, wohingegen die Mutation beim Exon 17 beim CKIT oder beim Exon 18 bei PDGFRA mit primären oder sekundären Resistenzen einhergehen. Deshalb werden vor der Therapie die Mutationsanalysen durchgeführt².

Kolorektales Karzinom (CRC)

Die molekulare Klassifizierung von CRC beruht hauptsächlich auf der Mikrosatelliten Instabilität (MSI)/chromosomaler Instabilität (CI). 85 % der CRCs sind CI und die restlichen 15 % sind MSI. Diese lassen sich in 3 % HNPCC (hereditäres Lynch Syndrom) und 12 % sporadische MSI aufteilen. MSI-CRCs bilden eine spezielle Gruppe der CRCs und reagieren schlecht auf die Therapie mit 5-FU. Die Bestimmung des MSI-Status ist daher entscheidend und kann entweder durch IHC für DNA-Reparatur-Enzyme oder durch PCR Diagnostik gemacht werden. Wir bevorzugen die IHC Methode und benutzen die klassische MSI Analyse nur in speziellen Fällen. Zudem kann die Bestimmung des DNA-Reparatur Status die gezielte Immuntherapie steuern. Wie bei den Lungenadenokarzinomen ist die genetische Charakterisierung für die Tumorentifizierung, welche gut auf die gezielte Therapie gegen EGFR ansprechen, entscheidend. Dies kann durch die Identifizierung von aktivierten Mutationen in RAS und RAF er-

reicht werden, welche intrazelluläre Effekten des EGFR sind³.

NGS (Next Generation Sequencing)

Heute ist NGS die Methode der Wahl bei genetischen Analysen des Gewebes. Mit dieser Methode ist es möglich mit einem Ansatz mehrere Gene zu bestimmen. Zusätzlich kann NGS die Frequenz der mutierten Sequenzen quantifizieren, was die traditionelle Methode nicht kann. Für diesen Methodenansatz gibt es kommerzielle Kits, welche mit der gezielten Therapie bzw. mit der Prognose des Krankheitsverlaufes, abgeglichen sind.

Zusammenfassung

Die molekulare Pathologie ist heute ein unverzichtbarer Bestandteil in der Diagnostik und Therapie von Tumoren. Sie ist ein gutes Beispiel in der gezielten und personalisierten Medizin und ihre Rolle kann nicht überbetont werden. Es ist wichtig, dass wir die Fülle der genetischen Informationen durch NGS in unsere Klassifizierung einbeziehen, welche hauptsächlich immer noch auf der Morphologie beruht. Dieser Paradigmen-Wechsel wird uns ermöglichen, den Therapieerfolg bei den einzelnen Patienten enorm zu verbessern.

Literatur

- 1 Bang YJ et al., Lancet, 2010;376:687-97
- 2 Tornillo L, Front Med, 2014; 1:43
- 3 Bedeir et al., Arch Path Lab Med, 2011;135:578-87

Autor

Prof. Dr. med. Luigi Tornillo · GILAB
Labor für spezialisierte Gastro-Intestinale
Pathologie AG
Lettenweg 118 · 4123 Allschwil
luigi.tornillo@gilab.ch

Dos und Don'ts aus der Sicht des Nephrologen

Dr. med. Walter Brunner Anhand von je vier Empfehlungen bzw. Caveats soll auf ein paar wenige diagnostische und therapeutische Probleme im Praxisalltag hingewiesen werden:

Do!	Don't!
Kreatininmessung und GFR-Schätzung ist immer noch Standard!	1. 24 Std. Urin Sammlung für Clearance-berechnung nicht nötig und nicht besser – aber fehleranfälliger!
Proteinurie (oder Albuminurie) messen, als Quotient Urineiweiss/Urinkreatinin!	2. 24 Std. Urin nicht nötig und nicht besser!
Nicht jede Lc'urie/Ec'urie ist ein HWI! Es könnte ein Hinweis auf Vaskulitis oder Glomerulonephritis sein!	3. Asymptomatische Bakteriurie nicht suchen und nicht behandeln! (Ausnahme: Schwangerschaft)
RAAS-Hemmer sind die Antihypertensiva der ersten Wahl bei CKD und Proteinurie!	4. RAAS-Hemmer bei chron. Niereninsuffizienz nicht absetzen! (ausser bei K > 5.5 – 6). Cave NSAR!

Die Kreatininbestimmung im Serum oder Plasma ist immer noch die einfachste und preisgünstigste Labormethode zur Abschätzung der Nierenfunktion. Aber der Kreatininwert allein ist nicht genügend aussagekräftig: er soll mit einer Schätzformel in die glomeruläre Filtrationsrate GFR (ml/min/1.73m²) «umgewandelt» werden («Kreatinin messen, aber GFR denken»). Die beiden gebräuchlichsten Formeln CKD-EPI, die auch im Bereich über 60 ml/min validiert ist und heute etwas häufiger verwendet wird, und MDRD (über 60 nicht validiert) sind etwa gleichwertig. 24-Stunden Urinsammlungen zur Bestimmung der Kreatininclearance sind nicht besser, aber aufwändiger und v.a. fehleranfälliger und werden für die Praxis nicht empfohlen. CystatinC-Bestimmungen sollen Spezialisten und speziellen Fragestellungen vorbehalten bleiben.

Bei allen Formen von chronischer oder akuter Nierenkrankheit soll die Proteinurie oder/und die Albuminurie gemessen werden. Wichtig: der Stix aber auch die gemessene Konzentration (mg/l) erlauben keine Aussage über die allein entscheidende Ausscheidungsmenge pro Zeit (mg/Tag oder g/Tag). Aber auch hier bringt eine 24-Stunden-Sammlung keine zuverlässigeren Resultate als die viel ein-

fachere Schätzung aus den Konzentrationen von Urineiweiss resp. Urinalbumin und Urinkreatinin aus einer Zufallsurinportion (Spoturin): mg Eiweiss pro mmol Urinkreatinin x10 entspricht mit genügender Genauigkeit der Ausscheidungsmenge in mg pro 24 Std.

Das Urinsediment (oder der einfache Urinstix) können, v.a. zusammen mit der Albuminurie, wichtige diagnostische Hinweise auf das Vorliegen einer relevanten akuten oder chronischen Nierenkrankheit liefern. Längst nicht jede Leukozyturie/Erythrozyturie ist ein Harnwegsinfekt! Jeder Nephrologe kennt leider Fälle von schwerer, therapeutisch nicht mehr beeinflussbarer Vaskulitis, Glomerulonephritis u.ä., die fälschlicherweise und zu lange als Infekt interpretiert und mit Antibiotika fehlbehandelt wurden.

Aber auch längst nicht alle tatsächlichen Bakteriurien sollen behandelt werden! Antibiotika bei asymptomatischer Harnwegsbesiedelung helfen nicht den Patienten sondern den Bakterien (Resistenzentwicklung)! Einzige Ausnahme sind hier Schwangere, Patienten vor urologischen Eingriffen und Nierentransplantierte im ersten Jahr nach Transplantation. Nur hier ist ein Screening sinnvoll und angezeigt.

Aus zahlreichen Studien ist einwandfrei gesichert (EBM), dass eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern oder mit Angiotensin-II Rezeptor Antagonisten (Sartane) bei Hypertonie (Praxis-BD >140/90) den Verlauf von chronischen Nierenkrankheiten langfristig günstig beeinflussen kann (sog. Nephroprotektion). Dies gilt ganz besonders bei Diabetes und bei Proteinurie. Pathophysiologisch steht dabei die Senkung des intraglomerulären Druckes und die antifibrotische Wirkung durch RAAS-Hemmung im Vordergrund. Unglücklicherweise wird in den Beipackzetteln geschrieben, dass ACE-Hemmer und Sartane «bei Diabetes oder eingeschränkter Nierenfunktion nicht eingenommen werden dürfen...». Den zweiten Teil des Satzes («wenn Sie das Arzneimittel Aliskiren/Rasilez® einnehmen») übersehen dann die meisten Patienten und sind verunsichert!

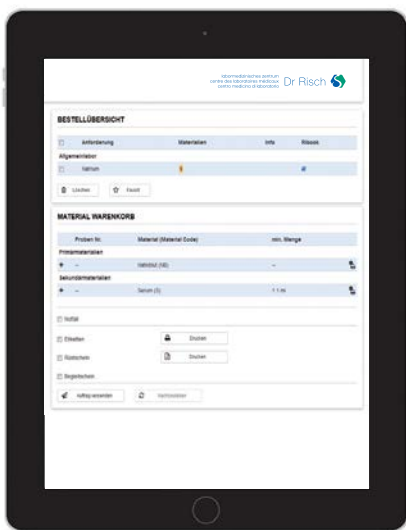
Ein initialer Kreatininanstieg ist übrigens kein Grund, RAAS-Hemmer bei CKD abzusetzen, im Gegenteil! Er ist pathophysiologisch plausibel (Senkung des intraglomerulären Filtrationsdruckes) und scheint sogar ein Marker für eine langfristig positive Wirkung zu sein («Acute fall in GFR with RAAS inhibition: a biomeasure of therapeutic success?» Weir MR. *Kidney Int* 2011;80:235). Ein kontinuierlicher Kreatininanstieg über mehr als 1 bis 2 Monate oder über mehr als 30% des Ausgangswertes, ebenso wie ein Kaliumanstieg über 5.5. bis 6.0 mmol/l, muss allerdings an die Möglichkeit von Nierenarterienstenosen oder chronischen NSAR-Gebrauch denken lassen.

Autor

Dr. med. Walter Brunner · FMH Nephrologie
Kantonsspital Graubünden · 7000 Chur

Unser Riportal

Samuel Schäpper Die neue elektronische Auftragserfassung «LabOrder» und die elektronische Befundübermittlung auf Smartphones und Tablets «LabApp» sind aus der Pilotphase verabschiedet. Beide Produkte stehen ab sofort für unsere Kunden bereit.



LabOrder Bestellübersicht mit Info und Verlinkung zum Ribook. Sowie die Ansicht des Warenkorbs inklusive benötigtem Probenmaterial.

Ein grosses Ganzes entsteht: Das Riportal

Nach arbeitsintensiver Entwicklungsarbeit und ausführlichen produktiven Tests mit ausgewählten Kunden, ist die Pilotphase erfolgreich abgeschlossen. Im Sommer dürfen wir Ihnen nun die ersten und innovativen elektronischen Produkte unseres Riportals für Ihre Praxis vorstellen.

LabOrder – Elektronische Auftragserfassung

Aufträge können in vollem Umfang elektronisch erfasst und an das LMZ Dr Risch weitergeleitet werden. Die Anmeldung in das Riportal erfolgt wahlweise direkt über die Praxissoftware oder mittels Benutzernamen und Passwort über unsere Homepage. Beim Einstieg via Praxissoftware werden Patientendaten automatisch in den neuen Auftrag übertragen. Damit verringern sich manuelle Eingaben erheblich. Im Auftrag können klinische Angaben, wichtige Infor-

mationen zur Entnahme oder auch Befundkopieempfänger ergänzt werden. Anforderungen können im Suchfeld, über angelegte Favoriten oder über die gewohnte Struktur des Allgemeinscheins ausgewählt werden.

Ist der Auftrag vollständig erfasst, kann er versendet werden. Etiketten für das Probenmaterial, sowie der Begleitschein werden automatisch gedruckt. Die Entnahme kann je nach Arbeitsweise in der Praxis geplant oder spontan erfolgen. Die beschrifteten Proben werden inklusive Begleitschein wie gewohnt mit den LMZ Dr Risch Versandtüten eingeschickt oder dem Kurierdienst mitgegeben. Wir freuen uns, Ihnen unser neues System vorstellen zu dürfen.

LabApp – mobile Befundabfrage über Smartphone und Tablet

Neben elektronischer Befundübermittlung mittels HL7, HIN-E-Mail und LabResult, bietet das Labor Dr Risch eine neue, mobile Befundübermittlung an. Mit dem Smartphone oder Tablet ist der direkte Zugriff auf Befunde möglich. Das kostenlose LabApp kann aus dem AppStore oder dem Google Play Store unkompliziert heruntergeladen werden. Mit der Eingabe von Benutzernamen und Passwort bieten wir unseren Kunden eine sichere, mobile Art der Befundabfrage. Enthält ein Befund pathologische Werte, kann auf Wunsch eine Nachricht gesendet werden. Befunde können schnell und übersichtlich, «on the go», eingesehen werden.

Das Riportal – effizient, unterstützend, individuell.

In den nächsten Wochen werden wir Ihnen das Portal sehr gerne im Detail und persönlichen Gespräch vorstellen. Wir freuen uns über Ihre Rückmeldung. Anfragen nimmt Ihr persönlicher Kundenbetreuer entgegen oder zentral auf aussendienst@risch.ch.

Autor

Samuel Schäpper · Leiter Informatik
LMZ Dr Risch Gruppe

Hauptfunktionen LabOrder	
Favoriten	Individuell: Speicherung und Verwaltung häufig verwendeter Anforderungen
Status	Aktuell: Übersicht über den aktuellen Fortschritt des Auftrags
Suche	Effizient: Nach Vorname/Name und Geburtsdatum des Patienten, Anforderungsnummer und Entnahmezeitpunkt durchsuchbar
Notfall	Im Fokus: Ein Auftrag kann als Notfall deklariert werden und wird entsprechend gekennzeichnet
Link zum Ribook	Unterstützend: Mit einem Klick erhalten Sie die genauen Angaben für Probenlogistik oder -material
Kopieempfänger	Praktisch: Erfassung und Verwaltung von Kopieempfängern
Verordnende Ärzte	Einfach: Unkomplizierte Handhabung der verordnenden Ärzte (z. B. in einer Gruppenpraxis)
Erfassung Kostenträger	Mit nur einem Klick: KVG, UVG, IVG, MVG, VVG, Patient, Arbeitgeber, etc. sind hinterlegt

Digitale Gesundheit.

Apps, Wearables und die digitale Transformation im Gesundheitswesen

Prof. Dr. Andréa Belliger «Sie haben da etwas auf ihrer Lunge.» Das waren die Worte, die der Hausarzt meinem amerikanischen Kollegen Dave deBronkart (<http://www.epatientdave.com>) am Telefon mitteilte, nachdem dieser am Tag zuvor wegen Schulterschmerzen bei ihm war und sich röntgen liess. Eine Computertomografie wurde gemacht und es stellte sich heraus, dass es fünf Metastasen in seinen Lungen gab: Krebs. Und es war auch klar, dass es kein Lungenkrebs war. Woher stammten die Metastasen? Der genauere Untersuch zeigte zwei grosse Klumpen in seiner Niere. Einer war vorne herausgewachsen und hatte sich an den Darm gehängt, einer wuchs hinten heraus und war an einem Rückenmuskel befestigt. Im Oberschenkel wurde ein weiterer Tumor entdeckt, einer im Schädel und als Zugabe wuchs ihm einer aus der Zunge heraus. Nierenkrebs im 4. Stadium wie aus dem Schulbuch.

Dave ging nach Hause und fing an zu googeln. Auf medizinischen Websites las er seine Prognose: Fast kein Patient kann geheilt werden, die durchschnittliche Überlebensdauer liegt in diesem Stadium bei 24 Wochen. Es sah schlecht aus.

Sein Arzt empfahl ihm die online Krebspatienten-Community Acor.org. Er loggte sich dort ein und erhielt zwei Stunden, nachdem er online seine Diagnose geschildert hatte, von anderen Betroffenen folgende Hinweise:

- Nierenkrebs ist eine seltene Krankheit. Gehen Sie in eine Spezialklinik, die eine Menge solcher Fälle behandelt.
- Es gibt keine Heilung, aber es gibt eine Behandlung, die in der Regel zwar keine Wirkung zeigt, manchmal jedoch schon.
- Die meisten Krankenhäuser bieten die Behandlung nicht an, man sagt Ihnen daher vielleicht noch nicht einmal, dass es sie gibt.
- Die Nebenwirkungen sind schwer, manchmal sogar tödlich. Daher brauchen Sie eine Spezialklinik.
- Hier sind die Namen und Telefonnummern von vier Ärzten in Ihrer Nähe, die diese Behandlung durchführen.

Bis heute gibt es keine einzige wissenschaftliche Quelle, die diese lebenswichtige Information so auf den Punkt bringt. Aber sie rettete Dave das Leben.

Vom System zum Netzwerk – ein grundlegender Paradigmenwechsel

Wir leben heute in einer unglaublich vernetzten Welt. Rund 87% der Gesamtbevölkerung in der Schweiz sind im Internet.

Fast 60% unserer Senioren sind online. Rund 2/3 aller Onliner sind in mindestens einem sozialen online Netzwerk aktiv. Vernetzt zu kommunizieren ist in weiten Teilen der Gesellschaft zur Normalität geworden.

Auch im Bereich von Gesundheit zeigt sich dieses Prinzip der Vernetzung. Dass Gesundheitsinformationen zunehmend via Internet erschlossen sind, ist keine neue Sache. Über 80% der Internetuser nutzen das Web zur Recherche nach gesundheitsbezogenen Themen. Patienten überprüfen ihre Diagnosen vermehrt online und sprechen ihren Arzt auf die Informationen aus dem Netz an. Und diese recherchierten Informationen verändern das Verhalten der Patienten. Mehr als ein Drittel hat deshalb bereits einen Arzttermin vereinbart, abgesagt oder die Einnahme von Medikamenten geändert. Auch die Angebote zur primären Prävention kommen heute ohne das Netz nicht mehr aus: von der Fitness-App über den SMS-Ernährungsberater bis hin zum webbasierten Schlafcoach.

Patienten und Gesundheitskonsumenten sind heute aber nicht nur digital informiert, sondern zunehmend digital vernetzt. Online Gesundheits-Communities wie das oben erwähnte Acor, auf denen sich Patienten organisieren, austauschen und sich moralisch unterstützen, weisen enorme Wachstumszahlen auf. Aber nicht nur die Patienten sind vernetzt – auch Health Professionals. Über eine Million Gesundheitsfachpersonen haben z.B. auf der deutschen Plattform DocCheck, einer Art professionellem Facebook für Gesundheitsfachpersonen, ein Profil erstellt.

Megatrend mHealth

Kein ICT-Trend hat sich rasanter etabliert als die Kommunikation via Smartphones und Tablets. Mobilgeräte sind zu Türöffnern für den Zugang zu Information, Kommunikation und Partizipation für ganz unterschiedliche Generationen geworden. Und natürlich bedienen sich auch Gesundheitsaktivitäten zunehmend mobiler Technologien: Gesundheitsapps, mobile Gesundheitsgeräte, sogenannte Wearables und Insideables und darauf aufbauend eine ganze Reihe an Dienstleistungen wie Videokonsultationen, online Verschreibung, eBeratung.

Die Auseinandersetzung mit Gesundheit und Krankheit ist auf dem Hintergrund dieser Technologien «fliessend» geworden. Sie macht nicht mehr an den Grenzen des Spitals oder der Arztpraxis halt, sondern bewegt sich über verschiedene Orte, Zeiten, Technologien und soziale Settings, formell oder informell, online und offline hinweg.

Offene Kommunikation als Wert

Die vernetzte Gesellschaft verlangt eine offene Form der Kommunikation – *naked conversation* – Kommunikation muss offen, selbstkritisch, respektvoll, ehrlich sein. Einige Institutionen im Gesundheitswesen haben diese Tendenz erkannt und kommunizieren auf allen möglichen Kanälen mit den Patienten und ihren Angehörigen. Die amerikanische Mayo Clinic tut dies sehr erfolgreich via Blog, Podcast, Diskussionsforen, Videokanal auf iTunes und YouTube, Facebook und Twitter. Interessanterweise wird die Kommunikation mit Ärzten, aber insbesondere auch mit Pflegefachpersonen, in den meisten Stu-

dien als Hauptgrund für Patientenzufriedenheit genannt. Patientenzufriedenheit wiederum gilt als massgeblicher Treiber für *Health Outcome*, für die Wirksamkeit medizinischer Versorgung. Und ein weiteres Faktum ist bemerkenswert, denn es gilt folgende Logik: je höher die Patientenzufriedenheit, desto höher der *Health Outcome*. Und je höher die Patientenzufriedenheit, umso besser die *Adherence* – das Einverständnis des Patienten, die mit dem Arzt gemeinsam vereinbarte Therapieempfehlung nach besten Möglichkeiten einzuhalten. In Europa wird diesem Thema langsam aber sicher mehr Beachtung geschenkt. Das Dresdner Sozialunternehmen «was-hab-ich» beispielsweise übersetzt medizinische Berichte und Befunde für Patienten kostenlos in ein verständliches Deutsch und der Direktor des Niederländischen ReShape Institute hat an der eigenen Institution eine neue Funktion, jene des *CLO*, des *Chief Listening Officers* eingerichtet, dessen bzw. deren Aufgabe nichts weiter beinhaltet, als den Patienten, ihren Angehörigen und den Mitarbeitenden zuzuhören.

Patienten fordern die Kontrolle über ihre eigenen Daten

Eine weitere Forderung der vernetzten Welt ist Transparenz. Wer heute als Organisation oder als Einzelperson nicht transparent ist, ist suspekt.

Transparenz ist heute im Gesundheitswesen nicht nur bei Produkten und Dienstleistungen etwa im Kontext von online Plattformen gefordert, sondern auch im Umgang mit Gesundheitsdaten.

Patienten haben keine grundsätzlichen Ängste, wenn es um die Digitalisierung ihrer Daten geht. Sie fordern aber zunehmend und berechtigterweise die volle Kontrolle und die professionelle, ethisch korrekte Verwaltung ihrer Daten. Studien zeigen, dass es viele Patienten begrüßen würden, wenn sie ihre Befunde, Röntgenbilder oder Blutdruckwerte im Internet einsehen und die eigenen Gesundheitsdaten zu einer neuen medizinischen Ansprechperson mitnehmen könnten. Dieses Interesse nimmt interessanterweise mit steigendem Alter stark zu.

In diese Richtung zielt die «blue button»-Bewegung, die weltweit auf grosses Interesse stösst. Ein blauer Downloadknopf auf der Website einer Klinik, eines Arztes oder einer Behörde zeigt dem Patienten an, dass er seine medizinischen Daten anschauen, herunterladen und auf Wunsch in andere Applikationen integrieren kann. Dass die Daten im Besitz der Patienten sind und ihnen technisch wie politisch Zugang dazu gewährt wird, ist äusserst wichtig. Neue Technologien befähigen Patienten dazu, Besitzer der eigenen Daten zu werden. Denn der beste Ort, Gesundheitsdaten zu zentralisieren, ist letztlich der Patient.

Klar scheint, dass künftig von Bürger-, Konsumenten- und Patientenseite vermehrt der Druck kommen wird, medizinische Daten zugänglich zu machen und darüber hinaus die Schnittstellen zu anderen Leistungserbringern im Gesundheitssystem zu öffnen und die Daten freizugeben, damit Kooperation und Koordination optimiert werden können.

Partizipation – Wissen teilen, gemeinsam Entscheidungen treffen

Ein weiteres Anliegen ist Partizipation. Das Credo der Netzwerkgesellschaft lautet: Nicht Wissen und Informationen hüten, sondern Wissen und Informationen teilen, führt zu neuem Wissen. Der Vorwurf, dass Menschen, die ihre Fotos auf Facebook stellen, ihr Lauftraining über Apps mit Kollegen teilen oder ihre Genomdaten der Forschung zur Verfügung stellen, naiv oder «exhibitionistisch» veranlagt seien, stimmt so nicht. «Teilen» wird als eine soziale Handlung wahrgenommen, die mit einer neuen Wertvorstellung verknüpft ist. Wir teilen, weil wir darin einen Vorteil sehen. Und wir teilen, weil dies in der Komplexität der Welt von heute die Basis für Zusammenarbeit und Vertrauen bildet. Eine neue Kultur des Teilens hat Einzug gehalten. Diese neue partizipative Kultur des Teilens verändert auch Rollenmodelle. Patienten sehen sich zunehmend weniger als passive Empfänger von Gesundheitsdienstleistungen, sondern als aktive und selbstbestimmte Kommunikationspartner, als Initiatoren von Präventionsmassnahmen, Verantwortliche für Gesundheitsmonitoring und Managerrinnen von «home based care».

Für das Thema Gesundheit und Krankheit bedeutet diese Norm der Partizipation, dass Konzepte in den Vordergrund rücken, die die klassische Arbeitsteilung zwischen Experten und Laien, Health Professionals und Patienten aufbrechen. Partizipative Medizin und *Shared Decision Making*, das gemeinsame Treffen von Entscheidungen auf Augenhöhe zwischen Arzt und Patient, rücken in den Fokus. Die EU hat das Thema mit dem Slogan «Putting patients in the driving seat» auf ihren Aktionsplan für die nächsten Jahre gesetzt.

e wie educated, enabled, engaged und empowered

Im Zuge der Digitalisierung ist eine neue Patientengeneration am Entstehen, die sogenannten ePatienten. Das kleine «e» vor ePatient steht heute nicht mehr nur für «elektronisch», sondern für *educated, enabled, engaged und empowered* – aktiv, befähigt und kompetent.

Die ePatienten sind mit ihren Forderungen nach Kommunikation, Transparenz und Partizipation zu einer neuen Einflussgrösse auf dem Gesundheitsmarkt geworden. Ihre Werte sind mehr als Slogans. Sie sind eine Realität der vernetzten Gesellschaft. An ihnen werden Personen und Organisationen im Gesundheitswesen heute gemessen.

Literatur

- 1 Gesundheit 2.0. Das ePatienten-Handbuch, transcript 2014 www.transcript-verlag.de/978-3-8376-2807-4/gesundheit-2.0
- 2 Weiterbildung: CAS eHealth – Gesundheit digital (Präsenz- und online Kurs), www.ikf.ch/studium/online-kurse/online-cas-ehealth.html

Autorin

Prof. Dr. Andréa Belliger
Prorektorin PH Luzern
Sentimatt 1
6003 Luzern
andrea.belliger@phlu.ch

Reference Change Values – Ein Beitrag zur personalisierten Medizin

Dr. med. Walter Fierz, Dr. phil. nat. Brigitte Walz Referenzwerte (Normwerte) sind die am häufigsten verwendeten Bezugsgrößen in der Labordiagnostik. Dabei geht oft vergessen, dass auch Werte im «Normbereich» eine pathologische Bedeutung haben können und dass Patienten mit «pathologischen» Werten durchaus gesund sein oder sich zumindest in einer stabilen Situation ihrer Erkrankung befinden können. Interessant für die Betreuung eines Patienten ist hingegen, ob sich in ihm etwas verändert – sei es von «gesund» zu «krank» oder bezüglich Verlauf der Erkrankung.

Verlaufswerte von Labor-Messgrößen sind also von Bedeutung. Die Interpretation von Labor-Verlaufswerten ist aber nicht immer einfach. Mit zunehmender Messgenauigkeit wird ein kleiner Unterschied eines Laborwertes oft überbewertet, weil vergessen wird, dass es erhebliche intraindividuelle biologische Schwankungen eines Messparameters gibt, auch wenn der Patient sich in einem stabilen Zustand befindet, sei es im «gesunden» oder «kranken» Bereich.

Die Frage, mit welcher wir uns hier beschäftigen wollen, ist, welcher Unterschied eines Laborwertes im Verlauf bereits signifikant und damit relevant ist, was als Reference Change Value (RCV) bezeichnet wird¹. Die Signifikanz einer Änderung hängt von zwei Faktoren ab: Die Messungenauigkeit und die biologische Variabilität. Erstere wird mit zunehmend verbesserter Messtechnologie immer kleiner, letztere ist konstant und oft erstaunlich hoch. Beide zusammen können im RCV zusammengefasst werden.

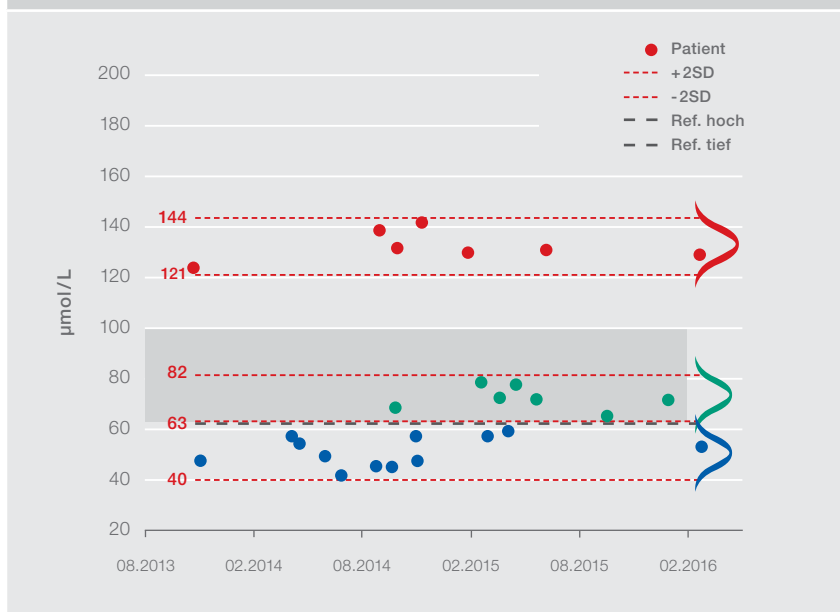
Referenzwerte beziehen sich auf eine bestimmte «gesunde» Bevölkerungsgruppe. Die Tauglichkeit eines Vergleiches eines bestimmten Patienten mit der Referenzpopulation hängt aber davon ab, wie ähnlich der Patient dieser Gruppe ist. Für viele Laborwerte wird die Referenzpopulation deshalb oft dem Patienten angepasst, beispielsweise bezüglich Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht, oder Ethnizität. Ein idealer Vergleich ist eigentlich nur mit dem Patient selbst möglich, allerdings zu einem idealen Referenzzeitpunkt, der von der klinischen Fragestellung abhängt: Zustand vor der Erkrankung oder eines Unfalls, Zustand vor oder nach einer Therapie, vor oder nach der Schwangerschaft, vor oder nach einer körperlichen Anstrengung etc. Das ist das Einsatzgebiet von RCVs.

Wir wollen dies anhand eines Beispiels erläutern: Die Veränderung der Nierenfunktion wird in der Regel aufgrund des Serum-Kreatinin-Wertes geschätzt. Die Messgenauigkeit der Kreatinin-Bestimmung ist mit einem VK von 1.4% sehr gut. In Abbildung 1 sind drei individuelle Verläufe von Serum-Kreatinin über mehrere Jahre dargestellt, einer unter dem Referenzbereich, einer im unteren Referenzbereich und einer über dem Referenzbereich. Die jeweilige Streuung im Verlauf ist bei allen drei Patienten praktisch identisch. Dies ist bemerkenswert, da die Patienten diesbezüglich nicht speziell ausgewählt wurden. Die biologische Variation ist etwa 5-mal höher als die Messungenauigkeit, dabei ist die Variation der drei

Patienten immer noch wesentlich kleiner als der Referenzbereich.

Ein signifikanter Kreatinin-Anstieg im unteren Referenzbereich kann also bereits eine Verschlechterung der Nierenfunktion bedeuten, auch wenn die Werte noch «normal» sind. Abbildung 2 zeigt dies am Beispiel der Kreatinin-Clearance. In der Regel wird der Bereich zwischen 90 und 60 mL/min/1,73 m² als «Kreatinin-blinder» Bereich (Stadium I der Niereninsuffizienz) betrachtet, da die Serum-Kreatinin-Werte in diesem Bereich noch innerhalb des Referenzbereiches liegen. Das Beispiel eines Patienten zeigt aber, dass ein Kreatinin-Anstieg im Verlauf bereits relevant sein kann, auch wenn sich die Werte noch im Referenzbereich befinden.

Abb 1: Kreatinin im Serum/Plasma



Individuelle Verläufe des Serum-Kreatinins von drei Patienten im Verlaufe der Zeit. 2 Standardabweichungen sind rot gestrichelt angegeben. Der graue Bereich kennzeichnet den Referenzbereich.

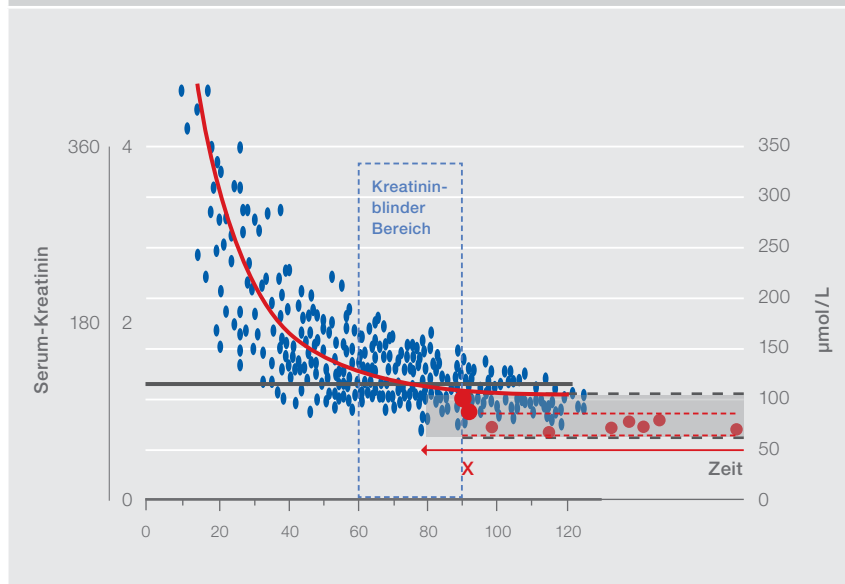
renzbereich befinden. Der Bezug auf die individuelle Referenz ist also weit sensitiver als der Bezug auf eine Referenzpopulation.

Die Frage, ob eine beobachtete Änderung eines Messwertes einer biologischen Änderung entspricht oder nur Ausdruck der individuellen Variation ist, hängt natürlich auch vom Ausmass der Änderung ab. Ähnlich wie bei einem diagnostischen Test, ist die Wahrscheinlichkeit, dass die vermutete Änderung wahr ist, grösser bei einer grossen Änderung. Bei einem diagnostischen Test können wir aus der Höhe des Messwertunterschiedes die Likelihood-Ratio (LR) berechnen, die angibt, wie wahrscheinlich das Testresultat bei Kranken im Vergleich zu Gesunden ist. Mit der Likelihood-Ratio lässt sich dann das Bayes'sche Theorem anwenden, d.h. die Posttest-Wahrscheinlichkeit aus der Vortestwahrscheinlichkeit bestimmen und damit die Richtigkeit der Vermutung einer Verlaufsänderung abschätzen.

Bei einem Anstieg des Kreatinins, der 2 Standardabweichungen beträgt, z.B. von 50 µmol/L auf 62 µmol/L, beträgt die Likelihood-Ratio (LR) 20, d.h. bei einer Vortestwahrscheinlichkeit (klinischer Verdacht) von z.B. 50% (d.h. Chancen von 1:1), betragen die Chancen nach dem Test 20:1, d.h. es handelt sich mit 95% Wahrscheinlichkeit um eine relevante Kreatinin-erhöhung. Bei einem Anstieg von 4 Standardabweichungen, z.B. von 50 µmol/L auf 73 µmol/L (also durchaus noch im «Normbereich») beträgt die LR = 16'000, was eine Wahrscheinlichkeit von 99.99% ergibt. Selbst wenn man der Veränderung klinisch nur eine Chance von 1:100 gibt, beträgt die Evidenz für einen relevanten Kreatininanstieg noch 99%.

Wie in diesem Beispiel des Serum-Kreatinins verhält es sich mit allen häufig gemessenen klinisch-chemischen Parametern. Die für den RCV verwendete biologische intraindividuelle Variation wurde jeweils bei einem gesunden Kollektiv ermittelt, die Variationen sind bei einem Kollektiv von Kranken aber nicht wesentlich anders⁴ (siehe auch Abb. 1). Die kritische Differenz zweier Messwerte bei einem Patienten kann wie im Textfeld beschrieben als Reference Change Value (RCV) berechnet

Abb. 2: Kreatinin-Clearance (mL/min/1,73m²)



Korrelation zwischen Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance

Die blauen Punkte sind Werte eines Kollektivs von Patienten. Das Beispiel eines Patienten (rot) zeigt, dass ein Kreatinin-Anstieg im Verlauf bereits relevant sein kann, auch wenn sich die Werte noch im Referenzbereich befinden. Zum Zeitpunkt X überschreitet sein Serum-Kreatinin den RCV: es ist eine relevante Änderung festgestellt worden. Ein weiterer Kontrollwert bestätigt die steigende Tendenz (grosse rote Punkte).

Wie wird berechnet, ob ein Unterschied im Verlauf signifikant ist?

Die Signifikanz der Differenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen bei einem bestimmten Patienten wird berechnet aus der Summe der analytischen und biologischen Varianz der Messungen². Die Formel lautet $RCV = Z \cdot 2^{1/2} \cdot (CVA^2 + CVi^2)^{1/2}$, wobei CVA die Messvariation und CVi die biologische Variation ist. Z ist die Anzahl Standardabweichungen (SD, «s»), welche der Fehlerwahrscheinlichkeit entspricht, die man gewählt hat ($p < 0.01$ oder $p < 0.05$). Wenn eine Wahrscheinlichkeit von 5% gewählt wird, beträgt $Z = 1.96$. Dieser Z-Wert ist anwendbar, wenn eine Änderung des gemessenen Wertes gesucht wird, egal in welche Richtung. Wenn gezielt nur eine Zunahme oder Abnahme gesucht wird (one-tailed statistics), beträgt $Z = 1.65$.

Zu berücksichtigen ist allerdings, dass nicht alle klinisch-chemischen Messwerte symmetrisch verteilt sind. Bei der sog. lognormalen Verteilung muss die RCV-Formel angepasst werden.

Diese Überlegungen basieren jedoch immer nur auf dem Vergleich von zwei Verlaufswerten. Entscheidend ist aber, ob eine Serie von Verlaufswerten im Mittel in die gleiche Richtung zeigt. Zeitreihenanalyse unter Berücksichtigung der intraindividuellen Variation wird für die Klinische Chemie sicher ein Zukunftsthema sein.

Tabelle 1: Analytische Variation (CVa), intraindividuelle Variation (CVi) und RCVs für einige wichtige Laborparameter. Weitere Parameter sind zu finden in Ref. 1.

Analyt	CVi [4]	CVa	RCV	Cvi/CVg
ALAT	19.4%	2.1%	54%	0.47
Pankreas-Amylase	11.7%	1.4%	33%	0.39
ASAT	12.3%	1.8%	34%	0.53
Kreatinin	6.0%	1.4%	17%	0.41
CRP	42.2%	3.3%	117%	0.55
Hämoglobin	2.9%	1.3%	9%	0.42
HbA1c	1.9%	1.1%	6%	0.33
INR	4.0%	2.2%	13%	0.59
Troponin T hs	30.5%	2.3%	85%	0.34

Der Quotient zwischen der individuellen Variation (CVi) und der Variation der Population (CVg) sagt aus, bei welchen Analyten die Berücksichtigung von RCV zusätzliche Informationen bietet und bei welchen nicht. Bei allen hier aufgezählten Analyten ist der Einbezug von RCV von grosser Bedeutung (Quotient <0.6).

werden. In der folgenden Tabelle sind einige RCV für einige wichtige Analyten aufgeführt; die Angaben sind als % des Vorwertes zu verstehen.

Zum Schluss stellt sich die Frage, welche klinischen Entscheidungen mittels RCVs besser fundiert sind als mittels Referenzintervallen. Die Antwort hängt davon ab, wie gross die individuelle Variation im Vergleich zur Populationsvariation ist. Harris³ hat schon 1974 erkannt, dass wenn die individuelle Variation im Vergleich zur Populationsvariation klein ist, der RCV wichtige zusätzliche Informationen bringt, während dies umgekehrt nicht der Fall ist. Er hat bei einem Verhältnis von individueller Variation (CVi) zur Populationsvariation (CVg) von <0.6 den Vorteil von RCV gegenüber Referenzintervallen als hoch bezeichnet, während bei einem Verhältnis von >1.4 mittels RCVs keine zusätzliche Information gewonnen wird. Die Referenzwerte haben zwar durchaus ihre Berechtigung bei Erstbestimmungen oder bei Bestimmungen, die längere Zeit auseinanderliegen, bei Verlaufskontrollen ist es aber besser, wenn die RCV miteinbezogen werden.

Fazit:

Der Einbezug von RCV kann also eine Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten wesentlich sensitiver und daher auch früher erkennen, als dies mit dem Bezugssystem «Referenzbereiche» möglich ist. Dies ist ein wesentlicher Beitrag hin zur individualisierten, personalisierten Medizin⁶.

Autoren

Dr. med. Walter Fierz, MHIM
FAMH Klinische Immunologie
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Schaan
walter.fierz@risch.ch

Dr. phil. nat. Brigitte Walz
FAMH Klinische Chemie
6005 Luzern

Literatur

- Walz B & Fierz W. Der Referenzbereich ist tot – es lebe der Reference Change Value. *Therapeutische Umschau* 2015; 72:130
- Fraser CG. Reference change values *Clin Chem Lab Med* 2012; 50:807
- Harris EK. Effects of intra-and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges. *Clin Chem* 1974; 20:1535
- www.westgard.com/biodatabase1.htm
- Walz D, Krumme B. Diagnostische Massnahmen bei Nierenerkrankungen und Beurteilung der Nierenfunktion. In: *Nephrologie: Kuhlmann U, Walz D, Luft FC (Hrsg.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2003: 1–33*
- Fierz W. Challenge of personalized health care: To what extent is medicine already individualized and what are the future trends? *Med Sci Monit* 2004; 10:RA111 (www.medicomonit.com/download/index/idArt/11653)

Syndromorientierte Erregerdiagnostik bei akuter infektiöser Meningitis und Enzephalitis

Akute Infektionen des Zentralnervensystems sind eines der wichtigsten Probleme in der klinischen Medizin: Frühe Diagnose, effektive, zeitnahe diagnostische Algorithmen und schnelle therapeutische Intervention können lebensrettend sein. Wird differentialdiagnostisch eine infektiöse Ätiologie für eine *akute Meningitis* oder *Enzephalitis* in Betracht gezogen, schliesst das initiale Vorgehen im Allgemeinen das frühzeitige Einleiten einer empirischen antimikrobiellen Therapie und die Gewinnung von Liquor durch Lumbalpunktion ein¹.

Zur mikrobiologischen Abklärung gehört neben der Abnahme von Blutkulturen auch der Erregernachweis im Liquor mittels Gramfärbung, Antigentests, Kultur und – besonders bei vermuteter *akuter viraler Enzephalitis* – auch molekularbiologischen Tests. Gramfärbung (siehe Abbildung 1) und Antigentests sind Notfallanalysen, die rund um die Uhr verfügbar sind und relativ zeitnahe Untersuchungsergebnisse liefern; ihre Sensitivität ist allerdings beschränkt, ein negatives Ergebnis schliesst also eine Infektion durch die getesteten Erreger nicht aus. Bakteriologische Kulturen sind demgegenüber sensitiver und haben den Vorteil, dass der Erreger isoliert wird und für weiterführende Charakterisierungen, wie z. B. Resistenzprüfung oder Serotypisierung, zur Verfügung steht; allerdings liegen die Resultate solcher Untersuchungen erst Tage später vor. Konventionelle molekularbiologische Verfahren sind sehr sensitiv und spezifisch, stehen aber aufgrund ihrer Komplexität und aufwändigen Durchführung in Notfallsituationen bisher nur eingeschränkt zur Verfügung.

Die Entwicklung und Verfügbarkeit hoch integrierter, automatisierter molekulargenetischer Verfahren für den gleichzeitigen Nachweis von sechs bakteriellen und sieben viralen Pathogenen sowie von Kryptokokken aus mittels Lumbalpunktion entnommenem Liquor (Tabelle 1) stellt einen wichtigen ersten Schritt in Richtung einer zeitnahen, sensitiven und spezifischen Erregerdiagnostik bei klinischem Verdacht auf *akute infektiöse Meningitis* bzw. *akute infektiöse Enzephalitis* dar.

Ab 01.06.2016 bietet deshalb das LMZ Dr Risch vorerst am Standort Bern-Liebfeld, und zu einem späteren Zeitpunkt auch an den weiteren Standorten, bei klinischem Verdacht auf akute infektiöse Meningitis bzw. Enzephalitis in Ergänzung zur Standarddiagnostik eine breite, syndromorientierte Erregerdiagnostik aus mittels Lumbalpunktion gewonnenem Liquor an. Die Analyse ist auf telefonische Voranmeldung *notfallmässig*, d. h. rund

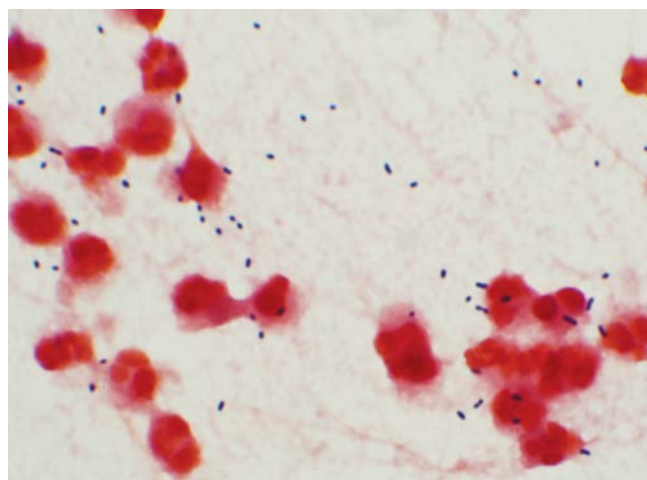


Abbildung 1: Das Grampräparat des Liquors einer 41-jährigen Patientin mit akuter Meningitis zeigt Leukozyten und Gram-positive, lanzettförmige Diplokokken, vereinbar mit Pneumokokken. Kulturell wurde *Streptococcus pneumoniae* nachgewiesen. Molekulargenetisches Verfahren: *Streptococcus pneumoniae* positiv

um die Uhr, verfügbar und wird zusätzlich zur Standarddiagnostik durchgeführt; infolge ihrer hohen analytischen Sensitivität (Tabelle 1) ersetzt sie die notfallmässige Gramfärbung. *Die Untersuchungsergebnisse sind i. d. R. zwei Stunden nach Probeneingang im Labor verfügbar und werden umgehend übermittelt.* Die Ergebnisse beziehen sich ausschliesslich auf die in Tabelle 1 aufgeführten Erreger, d. h. ein negatives Ergebnis schliesst eine Infektion mit einem nicht im Panel enthaltenen Organismus nicht aus. Zudem kann die klinische von der analytischen Sensitivität (Tabelle 1) abweichen, ein negatives Ergebnis schliesst also eine Infektion durch ein im Panel enthaltenes Pathogen nicht absolut aus. Ein positives Ergebnis schliesst Koinfektionen mit weiteren, nicht im Panel enthaltenen Erregern nicht aus; nachgewiesene Erreger müssen demnach nicht die alleinige Ursache für eine Erkrankung sein.

Die gleichzeitig angelegten bakteriologischen Kulturen erlauben im Falle einer bakteriellen Meningitis die Anzucht der Erreger und erfassen auch nicht im Panel enthaltene bakterielle Pathogene. Diese Patientenisolate stehen für Resistenzprüfung und allfällige, weiterführende Charakterisierungen (z. B. Serotypisierung) zur Verfügung.



Tabelle 1: Syndromorientierte Erregernachweise: Erregerspektrum und analytische Sensitivität (2)

Bakterien	Analytische Sensitivität
Escherichia coli K1	1'000 KBE/ml
Haemophilus influenzae	1'000 KBE/ml
Listeria monozytogenes	1'000 KBE/ml
Neisseria meningitidis (bekapselt)	100 KBE/ml
Streptococcus agalactiae	1'000 KBE/ml
Streptococcus pneumoniae	100 KBE/ml
Viren	Analytische Sensitivität
Zytomegalievirus (CMV)	100 TCID ₅₀ /ml
Enteroviren	5-50 TCID ₅₀ /ml
Herpes-simplex-Virus 1 (HSV-1)	250 TCID ₅₀ /ml
Herpes-simplex-Virus 2 (HSV-2)	50 TCID ₅₀ /ml
Varizella-Zoster-Virus (VZV)	0.10 TCID ₅₀ /ml
Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)	1 x 10 ⁴ Kopien/ml
Humanes Parechovirus	500 TCID ₅₀ /ml
Pilze	Analytische Sensitivität
Cryptococcus neoformans/gattii	100 KBE/ml

Syndromorientierte Diagnostik bedeutet den Einsatz von molekularbiologischen Erregerbatterien, mit denen in einer Patientenprobe eine Vielzahl von potentiellen Pathogenen gesucht werden kann. Die Zusammensetzung der Erregerbatterien ist fix und basiert auf globalen Daten zur Epidemiologie der einzelnen Erreger.

KBE/ml, Kolonie-bildende Einheiten pro ml Probe

TCID₅₀/ml, infektiöse Virusdosis in Gewebekultur pro ml Probe

Tarif

540 TP

Probenmaterial

Liquor aus Lumbalpunktion

Verantwortlich für den Inhalt

PD Dr. med. Thomas Bodmer · FAMH Medizinische Mikrobiologie · LMZ Dr Risch Liebefeld

Dr. med. Martin Risch · FAMH Medizinische Mikrobiologie · Laborleiter · LMZ Dr Risch Schaan

Literatur

- 1 Brouwer MC et al. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. Lancet 2012; 380: 1684.
- 2 BioFire. FilmArray® Meningitis/Enzephalitis (ME) Assay Benutzerhandbuch.