

Ein Partner für die Organspende: das Institut für Infektionskrankheiten der Universität Bern

Neu übernimmt das Institut für Infektionskrankheiten (IFIK) als Partnerlabor von Swisstransplant an Wochenenden und Feiertagen die Erbgut- bzw. Genomnachweise von Hepatitis B, Hepatitis C und dem Humanen Immundefizienz-Virus bei Organspendern aus der ganzen Schweiz. Diese Zusammenarbeit wurde im September 2017 vereinbart.

Isabelle Not



Stephen Leib, Prof. Dr. med.,
Direktor IFIK

Das Institut für Infektionskrankheiten, kurz IFIK, steht seit dem 1. September 2015 unter der Leitung von Prof. Dr.

med. Stephen Leib und gehört zur Medizinischen Fakultät der Universität Bern. Das IFIK deckt als einziges universitäres Institut der Schweiz die gesamte Breite der mikrobiologischen Lehre und Forschung sowie der diagnostischen Dienstleistung ab. Die diagnostische Abteilung ist spezialisiert auf die Nachweise von Bakterien, Viren, Pilzen, Tuberkuloseerregern und Parasiten. Mit 130 fest angestellten Mitarbeitenden und 30 in der Forschung beschäftigten Personen ist es eines der grössten auf dem Gebiet der Medizinischen Mikrobiologie tätigen Institute in unserem Land. Das IFIK engagiert sich nicht nur in der Forschung und der Dienstleistung, sondern auch im Bereich der Ausbildung zum/zur dipl. Biomedizinischen Analytiker/-in (BMA) und der Weiterbildung zum/zur Laborspezialisten/-in FAMH. Untersuchungen werden hauptsächlich von den sechs Spitälern der Inselgruppe, aber auch von anderen Kliniken, Arztpraxen und diagnostischen Laboratorien angefordert.



Franziska Suter-Riniker, Dr. phil. nat.,
Leiterin Klinische Mikrobiologie

Dr. Franziska Suter-Riniker hat sich viel Zeit genommen, um uns unzählige Fragen zum weit gefächerten und spannenden

Gebiet der Infektionskrankheiten und zu deren Diagnostik zu beantworten – hier ein Auszug aus dem Interview:

Gibt es neben den offensichtlichen Vorteilen des IFIK für Lehre und Forschung auch Vorteile für die Praxis?

Ja, die Vorteile beginnen bereits bei der Probenentnahme beim Patienten. Erfolgen die Untersuchungen an verschiedenen Instituten, braucht man unter Umständen mehr Probenmaterial oder zusätzliche Blutentnahmen. Werden die mikrobiologischen Untersuchungen in verschiedenen Laboratorien durchgeführt, können unnötige Untersuchungen und Kosten entstehen. Wird alles im selben Haus untersucht, können sequenzielle Tests erfolgen. Das heisst, wir warten das Resultat der wahrscheinlichsten Untersuchung ab, bevor wir bei Bedarf einen weiteren Test durchführen. Zudem ist es für den Arzt ein entscheidender Vorteil, wenn der Befund alle mikrobiologischen Resultate enthält.

Wie viele Untersuchungen werden bei Ihnen gemacht und welche sind die wichtigsten?

Ungefähr 80 Prozent der Analysen sind Routineuntersuchungen. Rund 20 Prozent sind komplexere Untersuchungen, die eine enge Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten erfordern, sei das bezüglich der Probenentnahme, der durchzuführenden Analysen oder der Befundinterpretation. Rund 180 000 Proben werden jährlich eingesandt und untersucht. Da aber meistens an jeder Probe unterschiedliche Analysen durchgeführt werden, ist der tatsächliche Untersuchungsaufwand um einiges grösser. Die zahlreichsten mikrobiologischen Untersuchungen sind diejenigen von Urin und Blut auf den Nachweis von Bakterien. Die häufigsten Tests, die mit Blutproben von Patienten durchgeführt werden, sind diejenigen auf HBV, HCV und HIV. Es sind dieselben Tests, die auch zu den obligatorischen Untersuchungen bei jedem potenziellen Organspender gehören.

Welche Rollen spielen Automatisierung, Digitalisierung und Globalisierung im Labor?

Es gibt viel weniger manuelle Laborarbeit als früher, Automaten haben auch in der mikrobiologischen Diagnostik Einzug gehalten. Dadurch hat sich natürlich das Berufsbild der ehemaligen Laborantin in den letzten 20 Jahren stark verändert. Heute werden bereits die Auftragsformulare am Computer ausgefüllt und die Anforderungen elektronisch an die Laboratorien übermittelt. Auch die Untersuchungsergebnisse werden elektronisch in die Datensysteme der Spitäler übertragen. Dieser Datentransfer beschleunigt die Prozesse und führt zu einer Verbesserung der Qualität, indem die Fehlerrate verringert wird – unter anderem, weil es weniger Probenverwechslungen gibt. Aber noch immer zählt die praktische Erfahrung: Das beginnt bei der Wahl der korrekten Untersuchungsmethode, die von der klinischen Fragestellung und der Verdachtsdiagnose abhängt. Je nach Methode muss die richtige Probe beim Patienten entnommen

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

HBV: Hepatitis-B-Virus

HCV: Hepatitis-C-Virus

PCR: Polymerase Chain Reaction:
eine Methode, um Erbgut nachzuweisen

DNA: Desoxyribonucleic Acid – Form der Nukleinsäure,
in der auch Viren ihr Erbgut tragen

RNA: Ribonucleic Acid – einfachere Form der Nukleinsäure,
in der einige Viren ihr Erbgut tragen

und im entsprechenden Transportmedium ins Labor gesandt werden. In diesem prä-analytischen Teil der Untersuchung ist die Sachkenntnis des Laborspezialisten besonders wichtig. Auch bei der Befundinterpretation spielt die Erfahrung eine enorme Rolle. Wir arbeiten eng mit der Universitätsklinik für Infektiologie und der Spitalhygiene der Inselgruppe zusammen. Bei gemeinsamen Rapporten besprechen wir komplexe Untersuchungsergebnisse oder diskutieren weitere Schritte bei der diagnostischen Abklärung von Patienten mit Infektionskrankheiten.

Die Virus-Hepatitis: Ein unterschätztes Gesundheitsproblem

Im Gegensatz zu HIV/AIDS, Ebola oder Zika machen Hepatitis-Viren keine grossen Schlagzeilen in den Medien. Das liegt daran, dass sie nicht epidemisch in Erscheinung treten. Anders gesagt: Neue Erkrankungsfälle treten nicht plötzlich und zeitlich-örtlich gehäuft auf. Aber Virushepatitiden haben im Jahr 2015 weltweit mehr Todesfälle verursacht als HIV und etwa gleich viele wie Tuberkulose!

Von den total 1,34 Millionen Todesfällen durch Infektionen mit hepatotropen Viren gehen 720 000 auf das Konto von Leberzirrhosen und 470 000 auf das Konto von primären Leberkarzinomen, die infolge einer Leberzirrhose gehäuft auftreten. HBV und HCV sind für 96 Prozent davon verantwortlich.

Die WHO schätzt, dass weltweit 257 Millionen Menschen mit einer chronischen HBV- und 71 Millionen Menschen mit einer chronischen HCV-Infektion leben. Nur bei 9 Prozent der HBV- und bei 20 Prozent der HCV-Träger wurde die Infektion klinisch diagnostiziert. Wiederum nur rund 8 Prozent der Diagnostizierten sind in medikamentöser Behandlung.

Positiv ist zu vermerken, dass sich seit der weltweiten Einführung des Impfstoffs in den 80er-Jahren immer weniger Kinder mit Hepatitis B anstecken.

Quelle: WHO Global Hepatitis Report 2017

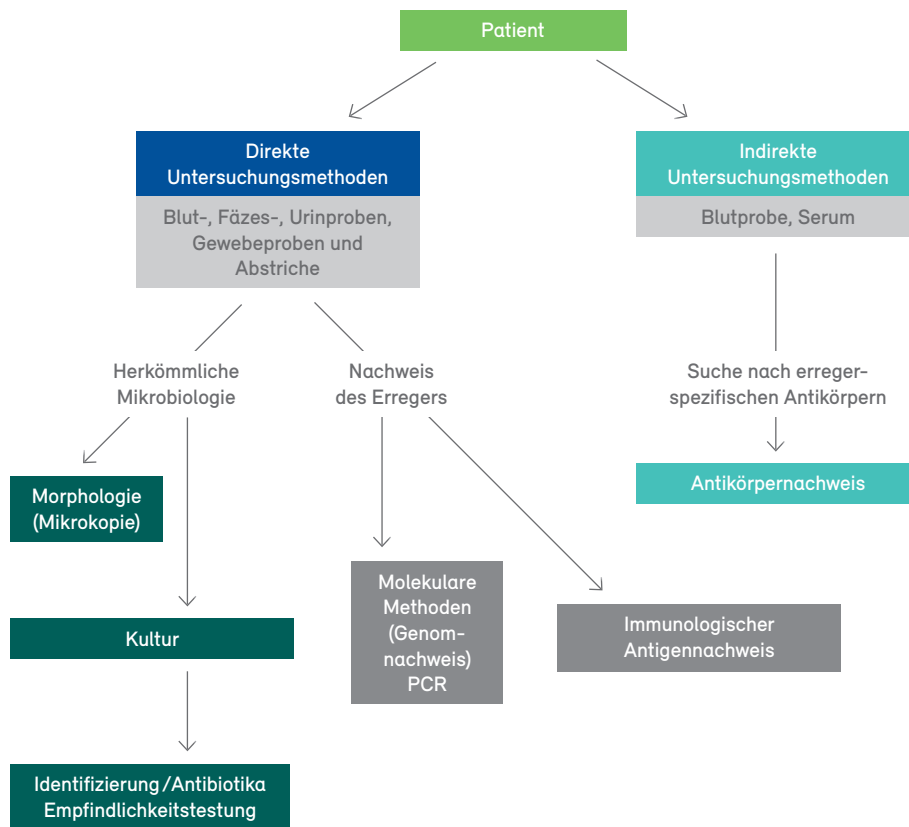
Selbstverständlich macht die Globalisierung auch vor den Laboratorien nicht halt: Früher waren Tropenkrankheiten Exoten, die man im Studium kurz zur Kenntnis nahm. Durch die zunehmende Mobilität der Menschen – sei es freiwillig als Touristen oder unfreiwillig als Flüchtlinge – treten solche Krankheiten aber immer häufiger auch bei uns auf.

Können Sie uns eine Übersicht über die gängigsten Untersuchungsmethoden geben?

Die immunologischen Methoden sind seit Jahrzehnten bekannt. Es gibt inzwischen für viele Erreger kommerzielle Testkits, die in vollautomatischen Analysegeräten Antigene und Antikörper nachweisen. Deshalb sind diese Testmethoden auch relativ schnell und kostengünstiger als die jüngeren molekularbiologischen Methoden, zum Beispiel die Polymerase Chain Reaction (PCR).

Was hat es mit den eingangs erwähnten neuen Untersuchungen, den HBV-, HCV- und HIV-Genomnachweisen, auf sich? Weshalb und wann sind sie nötig?

Da muss ich etwas ausholen. Jede virologische Diagnose erfolgt durch eine bestimmte Kombination von Nachweisen verschiedener sogenannter Virusmarker. Diese können Antikörper- und Antigen- oder Genomnachweise umfassen. Damit kann nicht nur das Virus bestimmt werden, sondern auch das Krankheitsstadium und die Viruslast im Blut des Patienten (Diagramm rechts). Zum Schutz der Empfänger ist es bei potenziellen Organspendern erforderlich, Infektionen möglichst früh und genau festzustellen. Vom Gesetz sind für Organspender in jedem Fall Untersuchungen auf HIV 1 und 2, HBV und HCV vorgeschrieben. Zuerst werden die Blutseren auf bestimmte Antigene und Antikörper getestet. Bei diesen serologischen Routineuntersuchungen kommen Laborau-



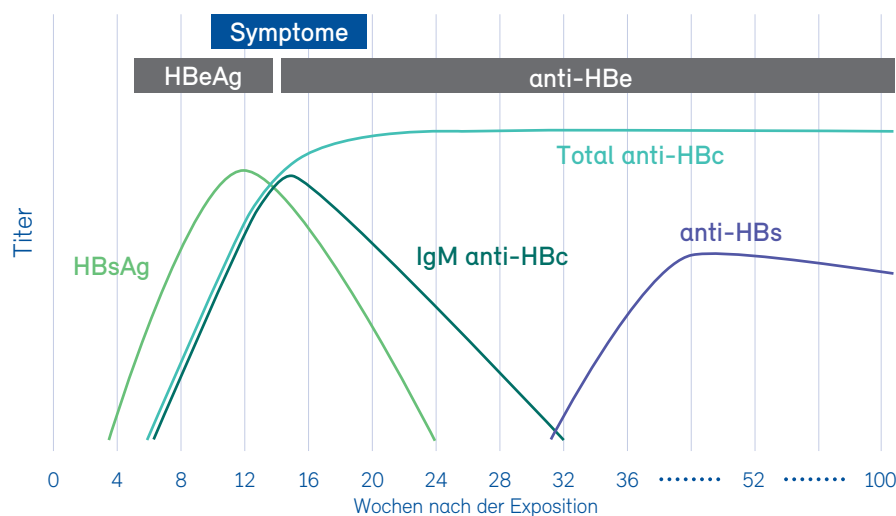
Direkte Untersuchungsmethoden

Dazu gehören der Erregernachweis mit dem Mikroskop, die Kultur, der Antigennachweis und die molekularbiologischen Methoden, das heißt Nukleinsäurenachweise von DNA oder RNA, die auch als Erbgut- oder Genomnachweise bezeichnet werden.

Indirekte Untersuchungsmethoden

Dazu zählt der serologische Antikörpernachweis. Im Gegensatz zum Antigennachweis wird dabei nicht ein Bestandteil des Erregers, sondern ein Produkt der immunologischen Antwort des Körpers auf einen bestimmten Infektionserreger nachgewiesen. So wird auch die Wirksamkeit einer Impfung überprüft.

Verlauf einer akuten Hepatitis B Infektion



Dargestellt mit typischen Virusmarkern (Antigen, Antikörper) aus einer immunologischen Untersuchung

tomaten zum Einsatz, die möglichst schnell sehr viele Proben analysieren können. Die Tests sind so empfindlich eingestellt, dass möglichst keine positive Probe verpasst wird. Bei diesem sogenannten Screeningtest sind die Ergebnisse zwar bereits nach 1 bis 2 Stunden verfügbar, sie müssen aber bei einem reaktiven Resultat durch einen weiteren Test bestätigt werden.

Bei bestehendem Verdacht auf eine Infektion oder bei hohem Infektionsrisiko werden auch negative serologische Untersuchungen mit einer später entnommenen Blutprobe wiederholt. Denn nach einer Infektion werden erst Wochen bis Monate später spezifische Antikörper gebildet (siehe Abb. Infektionsverlauf oben). Man spricht hier vom sogenannten diagnostischen Fenster oder von der diagnostischen Lücke: Sie bezeichnet den Zeitraum, der zwischen einer Infektion und dem Moment verstreicht, ab dem der Erreger durch einen spezifischen Test nachgewiesen werden kann.

Das Erbgut eines Virus ist im Blut früher nachweisbar als die gegen ihn gerichteten Antikörper. Deshalb wird durch einen Genomtest das diagnostische Fenster erheblich verkürzt. Mit Genomnachweisen können Erreger bereits 10 bis 14 Tage nach einer Infektion nachgewiesen werden. Die Resultate sind nach ca. 6 Stunden verfügbar. Diese molekularbiologischen Tests sind aber wesentlich aufwendiger und teurer als die

serologischen Tests. Deshalb werden sie bei Organspendeabklärungen nur bei Risikopatienten eingesetzt.

Was passiert mit den Proben, nachdem alle Untersuchungen abgeschlossen sind?

Für Untersuchungsdokumente bei einer Organspende gilt gemäss der Transplantationsverordnung eine Aufbewahrungspflicht von 20 Jahren. Alle anderen Unterlagen müssen 5 Jahre aufbewahrt werden.

Die generelle Aufbewahrungsdauer der Proben ist abhängig vom Untersuchungsmaterial. Proben, die sehr invasiv gewonnen wurden, wie zum Beispiel Liquor oder Biopsien, aber auch Seren, bei denen spätere Untersuchungen wichtig sein können, werden bei uns am IFIK mindestens 6 Jahre tiefgefroren. Proben für Genomuntersuchungen werden bei -80°C gelagert. Gewisse Zellen und Gewebebiopsien werden sogar bei -150°C kryokonserviert.

Frau Dr. Suter, wir bedanken uns ganz herzlich für Ihre Zeit und das spannende Gespräch!



IFIK Team «Analyse Organspende»

Das ABC der Virus-Hepatitis

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Übertragung	Fäkal-oral über Essen oder Wasser; klassische Reisehepatitis	Über Blut, Speichel, Körperflüssigkeiten	Vorwiegend über Blut und verunreinigte Spritzen	Über Blut, Speichel, Körperflüssigkeiten; nur als Begleit- oder Superinfektion mit HBV, kommt nie alleine vor	Übertragung über Wasser, schlecht gegarte oder rohe Nahrungsmittel wie Fleisch, Fisch oder Muscheln
Verlauf	Selbstlimitierend und nie chronifizierend; sehr selten Fälle von fataler fulminanter Hepatitis	Bei weniger als 5% der Erwachsenen chronifizierend, davon entwickeln 20–30% Leberzirrhose oder Leberkrebs; bei Kindern unter 6 Jahren deutlich höheres Risiko der Chronifizierung	Akute Infektion oft symptomlos; bei 15–45% selbstheilend; entsprechend bei 55–85% chronifizierend, davon entwickeln 5–30% eine Leberzirrhose und/oder Leberkrebs	Die nachträgliche Infektion bereits chronisch mit HBV Infizierter führt deutlich schneller zu Leberzirrhose und Leberkrebs als die gleichzeitige Begleitinfektion	Ähnlich wie bei Hepatitis A und meist selbstlimitierend; bei immunsupprimierten Patienten (z. B. bei Transplantierten) ist eine Chronifizierung möglich
Therapie/ Impfung	Die Impfung schützt zuverlässig; keine spezifischen Medikamente verfügbar	Antivirale Medikamente verlangsamen den Verlauf einer chronischen Hepatitis; eine dreimal wiederholte Impfung schützt zuverlässig	Keine Impfung möglich; gut wirksame Medikamente, sogenannte DAA (Direct Acting Antivirals) verfügbar; in Europa teuer, dadurch hohe Behandlungskosten	Die Impfung gegen Hepatitis B schützt auch vor Hepatitis D	Keine spezifischen Medikamente verfügbar; eine Impfung steht erst in China zur Verfügung; antivirale Medikamente für immunsupprimierte Patienten
Bemerkungen	Lebenslange Immunität nach Krankheit	100-mal infektiöser als HIV	Infolge der neuen Generation von Medikamenten wird per 15. November 2017 die Transplantationsverordnung angepasst (siehe Seite 19)	Wird nicht routinemässig getestet	In Europa wird die Infektion mit Genotyp 3 wichtiger, ein Screening von Blutspenden wird deshalb auch in der Schweiz diskutiert

Trotz der ähnlichen Bezeichnung und ähnlichen Krankheitsbildern sind die Erreger nicht miteinander verwandt und gehören zu fünf verschiedenen Virusfamilien. Für die Diagnose braucht es deshalb unterschiedliche Untersuchungsmethoden.