

# Diagnosis reloaded

Manche Patienten laufen jahrelang von „Pontius zu Pilatus“, bis sie die richtige Diagnose erhalten. Eine gründliche Anamnese und ausgefeilte Labordiagnostik können helfen, seltene und unerkannte Krankheiten aufzudecken, keine Frage. Doch immer wieder treten unbefriedigende Behandlungssituationen auf, in denen keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann und Therapieansätze erfolglos bleiben. Betroffene Patienten (und Ärzte) wenden sich dann gerne an die Medien (vgl. „Süddeutsche Zeitung“, 10.1.2018 „Blutsbande“ von Christina Berndt/Stefan Braun) oder stellen gar unser gesamtes Gesundheitssystem infrage. Grund genug für das „Bayerische Ärzteblatt“, zu einem Redaktionsgespräch mit dem Titel „Diagnosis reloaded“, die Gesprächsteilnehmer Professor Dr. Thomas Graf von Arnim, ehemaliger Ärztlicher Direktor des Rotkreuzklinikums München und niedergelassener Internist in München, Professor Dr. Thomas Kühlein, Lehrstuhl für Allgemeinmedizin an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg und Ärztlicher Leiter des MVZ-Eckental sowie Dr. Siegmund Braun, ehemals Institut für Laboratoriumsmedizin, Deutsches Herzzentrum München, einzuladen.



Dr. Siegmund Braun, Professor Dr. Thomas Kühlein und Professor Dr. Graf von Arnim im Redaktionsgespräch im Ärztehaus Bayern Anfang März (v. li.).

## Drei Kernaussagen

### Ungewissheit

Sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Ärztinnen und Ärzte müssen mit dem Risiko und der Ungewissheit ab einer gewissen Eindringtiefe, die man nicht mehr mit ausreichender Sicherheit weiter explorieren kann, leben können.

### Vertrauen

Das vertrauensvolle Arzt-Patienten-Verhältnis und auch das Arzt-Arzt-Vertrauen muss halten, selbst wenn – in Randbereichen – auf weitere diagnostische Schritte verzichtet wird.

### Verantwortung

Es kommt im Wesentlichen auf die Indikationsstellung an, was auch die Kenntnisse über die Wertigkeit der Testverfahren einschließt.

Unsere Eingangsfragen – so banal: Gibt es in Deutschland verlässliche Tests? Was heißt heutzutage Diagnoseerstellung? Einig waren sich die drei Gesprächspartner, dass jeder Arzt wohl sofort an Herzinfarkt oder Gallenkolik denkt, aber, beispielsweise seltene Erkrankungen, wie Bilharziose oder Morbus XYZ, sähen die meisten Niedergelassenen und Klinikärzte außerhalb des universitären Kontexts sehr selten und hätten diese deshalb nicht gleich im Blick. Das ist nicht nur normal, sondern auch richtig: als Lehrsatz für die Studenten gilt „When you hear hoofbeats, think of horses not zebras“, denn der Arzt, der als erstes an Zebras und Kolibris denkt, macht etwas falsch. Die Konsequenz: Viele Patienten mit seltenen Erkrankungen warteten mehrere Jahre auf eine Diagnose bzw. erhielten Fehldiagnosen. Um dies zu vermeiden, seien Strategien zur Diagnosefindung: richtig hinzuschauen, wahrzunehmen, zu fühlen, die körperliche Untersuchung und natürlich das Gespräch. Nicht immer nütze dabei ein hochmodernes Labor. Trotz unseres Bekenntnisses zur Hightechmedizin seien letztendlich die gründliche Anamnese und die körperliche Untersuchung der Schlüssel zum Erfolg. Für viele Leiden gebe es jedoch keine Erklärung und keine

*Labormedizinische Befunde sind im Grundsatz zuverlässig, denn sie beruhen auf ständig verbesserten Untersuchungsverfahren, ausgefeilter Qualitätssicherung und kompetenter fachärztlicher Beratung. Dies gilt besonders in Anbetracht der enorm zunehmenden Vielfalt der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungsmöglichkeiten.*

*Dr. Siegmund Braun*

*Diagnosestellung ist immer ein konsekutives Arbeiten mit Wahrscheinlichkeiten, je unsicherer und vieldeutiger die Symptome oder Tests – umso schwieriger.*

*Professor Dr. Graf von Arnim*

Diagnose im ICD-10-System. Das Phänomen heiße einfach oft „Materialermüdung“, degenerativer Prozess oder Alter, wie die Experten aus ihrer jahrelangen Praxis berichten.

Von Arnim gab sich überzeugt, dass die Labortests hierzu-lande sehr verlässlich seien. Vielmehr komme es auf die Verantwortung des Arztes an, die richtige Diagnostik einzusetzen und die Laborergebnisse dann auch individuell zu interpretieren. Kühlein verglich Diagnosen mit „Schubladensystemen“, denen man als Arzt ähnliche, aber eben nicht ganz gleiche Krankheitsbilder zuordne. Grenzfälle gebe es immer. Generell gehe es bei dem Thema eher um eine Risikoabwägung, was Kühleins Meinung nach noch viel zu wenig an den Universitäten gelehrt werde. Man lasse der Ungewissheit nicht genügend Raum. An dieser Stelle brachte sich Braun mit einem Plädoyer für die Validität des Gros der Labortests ein. Sicher stellten einige Spezialtests, im Rahmen der Diagnostik seltener Erkrankungen, eine Ausnahme dar. Diese hätten jedoch keine Breitenwirkung, was auch in der Fachliteratur bekannt sei. Wichtig war es Braun zu betonen, dass gerade die Indikationsstellung für einen Test und dann die Interpretation der Ergebnisse, die

herausragenden ärztlichen Leistungen seien. Bei der Bewertung eines Ergebnisses ist der sogenannte „Normalbereich“ nicht immer zielführend und sollte kritisch betrachtet werden.

Von Arnim betonte nochmals die hohe Verantwortung sowohl der Forscher bei der Neuentwicklung von Tests als auch der Anwender. Man müsse auch mit einer gewissen Unsicherheit leben können und auf die Funktionalität und die Kontrollen in unserem System vertrauen. Funktioniere es dann einmal nicht, heiße es sofort „Skandal“ und werde „medial breitgetreten“. Auch Kühlein griff den Begriff des Vertrauens auf und beklagte eine Tendenz, einzelne Messwerte gleich für Wahrheit und Wirklichkeit zu halten. Normwerte im Sinne einer Industrienorm gebe es nicht. Es sei Aufgabe der Ärzte, ein „Gefühl für die tatsächliche Bedeutung von Normwertüberschreitungen“ zu entwickeln und Nutzen und Schaden für den Patienten abzuwägen. „Ein Test alleine kann keine Diagnose bringen – ungezieltes Testen kostet nicht nur viel Geld, sondern stellt auch keine Hilfe für die Patienten dar – im Gegenteil“, so der Allgemeinarzt aus Erlangen. Zudem seien in den vergangenen Jahren eine gewisse Voreingenommenheit und ein gewisses Misstrauen gegenüber der Ärzteschaft in der Gesellschaft gewachsen, pflichtete ihm von Arnim bei. Dennoch seien immer feinere und speziellere Tests auch eine große Hilfe, warf Braun in die Runde. Man stehe vor Labor-Möglichkeiten, wie beispielsweise der „Companion Diagnostics“, die noch vor wenigen Jahren undenkbar waren. Ein „Companion Diagnostics-Test“ sei ein medizinisches Produkt, das in kontrollierten klinischen Studien validiert wurde und ausschlaggebend für die Behandlungsentscheidung mit einem spezifischen Pharmazeutikum sei. In der klinischen Praxis angewandt könne der Test somit das Nutzen-Risiko-Verhältnis (Benefit-Risk-Ratio) der Behandlung verbessern, was nichts anderes als „personalisierte Diagnostik“ bedeute. Hinzu komme noch die Datenverarbeitung der neuen Testreihen. Man stehe hier wirklich noch ganz am Anfang einer großen Entwicklung. Patienten mit einem identischen Krankheitsbild sprächen auf die Behandlung mit dem gleichen Arzneimittel eben unterschiedlich an. Bei einer Krebsart könnten mehr als ein Dutzend Genmutationen eine Rolle spielen.

Was tun? Letztendlich seien es „Filterprozesse“, die noch viel stärker in der Aus- und Weiterbildung vermittelt werden müssten. Bei niedriger Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Krankheit könne man diese auch mit einfachen Mitteln

ausschließen. Auch die ökonomischen Aspekte der Diagnostika blieben beim Redaktionsgespräch nicht außen vor. „Wir verlangen von einem Industrieunternehmen, das beispielsweise Labortests herstellt, nur insofern moralisches Handeln, als es keine Gesetze übertreten darf“, warf Kühlein ein. „Wir wissen längst, Stichwort ‚gaming the system‘, dass die Industrie mächtiger und cleverer ist als unsere Regulationsmechanismen. Anders als beim Arzt, wo der Ethikanspruch extrem hoch ist“, so der Allgemeinarzt. „Dennoch gibt es grundsätzliche Richtlinien und ‚Gebrauchsanweisungen‘, die Aussagen beinhalten müssen, über die Validität, die Sensitivität oder Spezifität dieser oder jener Tests“, sagte Braun. Diese beruhten auf der Basis von Zahlen, die eventuell zu gering sei. „Ich muss auf jeden Fall die Wertigkeit der Tests kennen, die ich anwende – auch dem Patienten

*Professor Dr. Thomas Kühlein*

*Auch Ärzte müssen auf qualitativ gute Labordiagnostik vertrauen können. Qualitätskontrollen, aber auch die korrekte Bewertung einzelner Laborwerte im Kontext anderer Informationen sind ärztliche Aufgabe. Zielloses Testen führt nicht weiter. Wir müssen uns dem Misstrauen stellen und Transparenz schaffen.*

gegenüber“, so der Münchner Labormediziner. Von Arnim forderte, dass die Sinnhaftigkeit von Tests und Vorsorgemaßnahmen laufend überprüft werden müsse, um diese womöglich zu verbessern oder um Fehlverhalten zu stoppen. Doch Patienten kämen mit dem Anspruch: „Helfen Sie mir! Machen Sie das weg!“ Diesen Konflikt müsse der Arzt aushalten. „Vieles liegt in der ärztlichen Selbstkontrolle“, gab Braun zu bedenken. In den wissenschaftlichen Journals seien die Industrieinflüsse auf Studien und Leitlinien bestens dokumentiert.

Über den Umgang mit Diagnostika und Wege zur richtigen Diagnose wird weiter diskutiert werden müssen. „Sie brauchen Interesse und eine gewisse Hartnäckigkeit, um nach (seltenen) Krankheitsbildern aktiv zu suchen. Testverfahren sind dabei ganz wichtig. Wir Ärzte und unsere Patienten haben die Herausforderung, mit dem Risiko und der Ungewissheit umzugehen. Aber das wichtigste Hilfsmittel ist die Zeit“, so von Arnim abschließend.

*Dagmar Nedbal (BLÄK)*

## Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte und Anforderungen der Richtlinie 98/79/EG (In-vitro-Diagnostika – IVDD)

Seit Dezember 1998 ist die Richtlinie 98/79/EG (IVDD) in Kraft. Sie regelt das Inverkehrbringen, die Inbetriebnahme und die Marktüberwachung für In-vitro-Diagnostika (IVD). IVD sind eine Untergruppe der Medizinprodukte. In Deutschland erfolgt die Umsetzung der IVDD durch das Medizinproduktegesetz (MPG). IVD im Sinne der Richtlinie sind: Reagenzien, Reagenzprodukte, Kalibriermaterial, Kontrollmaterial, Kits, Instrumente, Apparate, Geräte und Systeme, die zur Untersuchung von aus dem menschlichen Körper entnommenen Proben (Gewebe, Blut, Urin etc.) zur Diagnose von Krankheiten, zur Beobachtung des Gesundheitszustandes eines Menschen oder zur Kontrolle eines Heilbehandlungsverlaufs angewandt werden.

Die Richtlinie unterscheidet vier Produktgruppen – je nach Risiko, welches mit der Anwendung verbunden ist: Die Liste A enthält die Produkte mit dem höchsten Risikopotenzial (zum Beispiel Nachweis von HIV und Hepatitis). Die Liste B enthält Produkte mit hohem Risiko (zum Beispiel Nachweis von PSA oder auch Produkte zur Bestimmung von Blutzucker bei Eigenanwendung). Eine weitere Gruppe umfasst Produkte zur Eigenanwendung, wie zum Beispiel Schwangerschaftstests. Alle anderen Produkte, die in den drei genannten Gruppen nicht enthalten sind, gehören zu den „sonstigen IVS-Produkten“ ([www.tuev-sued.de](http://www.tuev-sued.de)).

Nur die Tests, die in dieser Liste A und B genannt sind, benötigen eine benannte Stelle für die CE-Kennzeichnung. Alles andere obliegt dem Hersteller in Eigenverantwortung (analog Klasse I CE-Anbringung). Es ist anzunehmen, dass in den Kliniken (und auch den Arztpraxen), nach der Wirtschaftlichkeit bestimmt, vermehrt der günstigste Test verwendet werden wird.

Die EU wollte durch ihre Richtlinie, die entsprechend in nationales Gesetz übertragen wurde, das System in der jetzt vorliegenden Form. Aktuell prüft das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nur, wenn Vorfälle passiert sind; die Landesbehörden inspizieren stichprobenartig.

In der neuen EU-Verordnung, die erst ab 2023 in Kraft treten wird, wird das Klassifizierungssystem der Medizinprodukte für IVD übernommen und durch benannte Stellen überprüft.