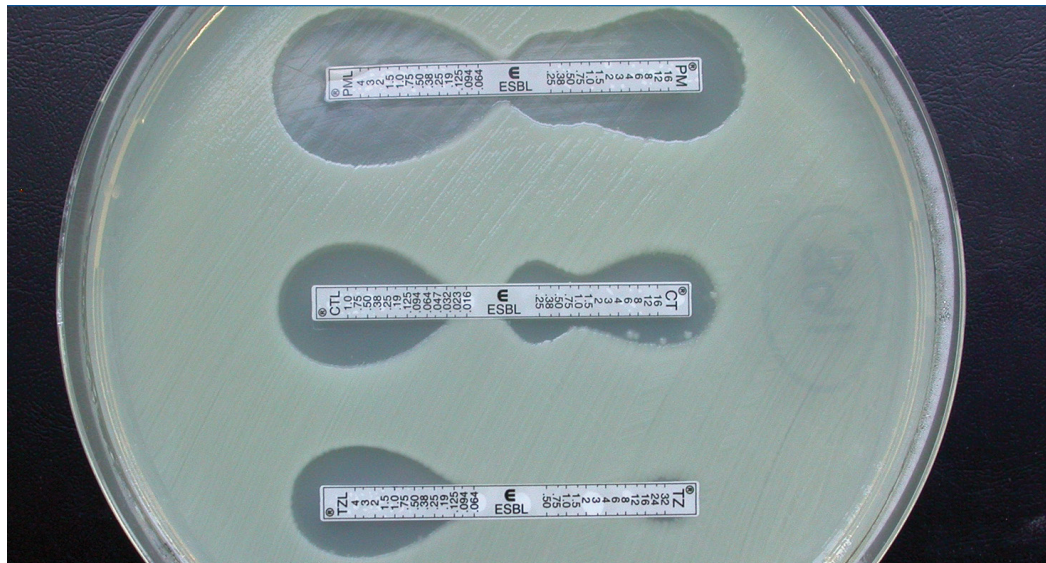


Mitteilungen zur aktuellen Labordiagnostik

- 4** Tinnitus, Hyperakusis und Phonophobie **7** Grundlagen und Diagnostik von ESBL
10 Toxoplasmose während der Schwangerschaft und im Kindesalter **12** Lactoferrin und Calprotectin im Stuhl: Entzündung oder funktionelle Störung? **13** Für Sie gelesen
15 shortriport **13: eGFR – eine «neue» Messgrösse der Nierenfunktion**



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. phil. Peter Hagemann

Dr. med. Christian Lee

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

Bergstrasse 45, FL-9495 Triesen

mail@id-connect.com

www.id-connect.com

Waldeggstrasse 37 · 3097 Liebefeld bei **Bern** | Bubenbergplatz 10 · 3011 **Bern** | Fröhlichstrasse 7 · 5200 **Brugg**
Gersauerstrasse 8 · 6440 **Brunnen** | Rue des Lilas 8 · 2800 **Delémont** | Via Arbostra 2 · 6963 Pregassona-**Lugano**
Landstrasse 157 · 9494 **Schaan*** | Mühletalstrasse 28 · 8200 **Schaffhausen*** | Theatergasse 26 · 4500 **Solothurn**

www.risch.ch



STS 177

Akkreditierung
nach ISO 17025 *



REG NR. 13231

Zertifizierung
nach ISO 9001:2000 *

Titelbild:

Phänotypischer ESBL Nachweis mittels E-Test bei einem E.coli Isolat, welches ein Resistenzplasmid vom SHV-Typ trägt. Phänotypische Bestätigung durch:

1. Deformierte Elypsen, welche an einen Champagnerkorken erinnern
2. Verhältnis Testsubstanz/Testsubstanz + Clavulansäure ergibt einen Quotienten > 8

Land!! Land!!! Land!!!!

Wenn in früheren Jahrhunderten die Segelschiffe über die weiten Ozeane ins Unbekannte vordrangen, dann sass oben im Mastkorb ein Schiffsjunge, der Ausschau hielt, ob endlich nach Monaten der Irrfahrt Land in Sicht käme. Die Freude über den Ausruf «Land in Sicht» war jeweils überschäumend. Endlich hatte man wieder sicheren Boden unter den Füssen. Man wusste zwar noch nicht, welche Überraschungen auf einen zukommen werden, aber man wähnte das Schlimmste überstanden zu haben.

Diese Allegorie kommt mir in den Sinn, wenn ich von «Gamma1» bis «Gamma 4» hinaufzähle und mir bei dem tariflichen Hin und Her vorstelle, was alles an bisherigen Strukturen kaputt gespart werden soll. Kapitäne und Mannschaften sind verunsichert.

Die geharnischten Reaktionen von Ärzten, Spital- und Privatlabors gegen diese rücksichtslose und unkooperative Vorgehensweise sind mit der Hoffnung verbunden, es könne mit dem BAG doch noch eine Tarifrevision gefunden werden, die bei vertretbaren Kosten den Versicherten auch in Zukunft eine bewährte dezentrale bzw. regionale Laborversorgung im Sinne einer hohen Versorgungssicherheit garantiert.

In diesem Zusammenhang kann nicht oft genug erwähnt werden, dass (noch) über 10% aller Beschäftigten in der Schweiz im Gesundheitssektor ihr Auskommen finden. Es geht also auch hier um Arbeitsplätze und um Wertschöpfung, wobei als Produkt eine «bessere Lebensqualität» und «längere Lebensdauer» anfällt. Wenn die Politik, Versicherten und Versicherer keine Freude daran haben, gilt auch hier der Grundsatz, dass «Qualität ihren Preis hat». Eine positivere Bewertung in der Öffentlichkeit würde übrigens dazu beitragen, dass für jüngere Leute die Gesundheitsberufe wieder attraktiver werden. Das ewige Gezänk um Prämien mit Schuldzuweisungen ist kein Motivationsschub für Engagements im Gesundheitswesen.

Wir haben die nationale «Aktion für eine faire Analysenliste», in der alle interessierten Kreise vertreten sind, sowohl personell wie finanziell stark unterstützt. Wir glauben oder wollen es glauben, dass durch ein «Moratorium» sich eine Tarifordnung finden lässt, die berechnete Veränderungen in den Gestehungskosten – diese aber nach beiden Seiten – angemessen berücksichtigt. Spezielles Gewicht ist einer Tarifsicherheit beizumessen, damit Investitionen überhaupt gemacht werden können und eine dringend erwünschte Personalentwicklung in diesem dynamischen Dienstleistungsbereich überhaupt möglich ist.

Eine regionale Ärzte-Fortbildungsveranstaltung über «Tinnitus, Hyperakusis und Phonophobie» ist in der Beurteilung äusserst gut eingestuft worden und als Kurzfassung in dieser Ausgabe publiziert. Ebenfalls werden wir Ihnen in der nächsten Ausgabe Zusammenfassungen der Referate vom XV. Vaduzer Diagnostik-Symposium mit dem Generalthema «Besser leben» zur Verfügung stellen.

In der 60. Ausgabe des **Riports** äussern wir uns zu ESBL und vor allem über die neue Strategie von Toxoplasmose-Abklärungen in der Schwangerschaft. Beide Themen sind sehr aktuell und Praxis relevant, wie auch die neu verfügbare Stuhl Diagnostik mit «Lactoferrin» und «Calprotectin». Umgestellt wurde auch auf einen immunologischen Nachweis von «Blut im Stuhl», um die Sensitivität zu steigern und unspezifische Reaktionen zu vermeiden.

Im Verlauf dieses Jahres werden wir die Kommunikations-Plattform «Praxis <—> Labor» weiter ausbauen, um in diesem Bereich die Zusammenarbeit speziell für die Arztpraxen zu erleichtern. Sobald die neuen Programme ausgetestet sind, werden wir Sie individuell beraten.

Der nächste **Riport** erscheint Ende Juni. Bis dahin einen schönen Frühling/Frühsummer!

Mit freundlichen Grüssen
Dr. sc. nat. Gert Risch



Tinnitus, Hyperakusis und Phonophobie – Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie

PD Dr. med. Andreas Schapowal Tinnitus kennen 8% der Schweizer aus eigener Erfahrung. 4% der Bevölkerung hören permanent Ohrgeräusche. 1% der Schweizer Bevölkerung ist von Tinnitus und Hyperakusis schwergradig betroffen. Die Tendenz ist auf Grund von Lärm und Dysstress steigend. Gerade Jugendliche sind durch Hören von zu lauter Musik in Diskotheken, mit iPods und MP3-Playern zunehmend belastet. Seit Januar 2006 gibt es in der Schweiz auf der Psychotherapie-Station der Klinik Waldhaus in Chur ein stationäres Therapieangebot für schwergradig von Tinnitus, Hyperakusis und Phonophobie Betroffene.



Tinnitus, Gehirn und Psyche

- Tinnitus ist Ausdruck gesteigerter Aktivität in der Hörbahn, wahrscheinlich bedingt durch verminderten Signaleingang

- Psychische Veränderungen wie Depressionen oder Angststörungen entstehen durch Aktivitätsveränderungen in bestimmten Gehirnarealen

- Ein besseres Verständnis der Mechanismen ermöglicht neuartige Therapieformen

Tinnitus

Tinnitus kommt von lat. «tinnire», was klingeln bedeutet. Damit wird jede Art von Ohrgeräusch oder Kopfgeräusch bezeichnet. Die Geräusche werden ganz unterschiedlich beschrieben, als Brummen, Pfeifen, Zischen, Rauschen; die Geräusche können tief-, mittel-, hochfrequent oder kombiniert sein. Der tschechische Komponist Bedrich Smetana hat seinen Tinnitus z.B. als As-Dur-Septakkord beschrieben.

Tinnitus ist eine akustische Wahrnehmung ohne äussere Schallquelle. Man unterscheidet zwischen **objektivem Tinnitus** – die Schallquelle (z.B. Blutfluss bei Gefässanomalie) ist innerhalb des Körpers und **subjektivem Tinnitus** – nur der Betroffene kann die Ohrgeräusche wahrnehmen, da es keine innere Schallquelle gibt.

Tinnitus wird je nach Dauer in **akut** (bis 3 Monate), **subakut** (> 3 bis 12 Monate) und **chronisch** (> 12 Monate) eingeteilt.

Der Schweregrad wird am besten mit dem **Tinnitus-Fragebogen nach Göbel und Hiller** bestimmt, der 52 Fragen umfasst. Die Einteilung erfolgt in **leichtgradig** (0 - 30 Punkte), **mittelgradig** (31 - 46

Punkte), **schwergradig** (47 - 59 Punkte) und **schwerstgradig** (60 - 84 Punkte).

Die **Lautheit des Tinnitus** liegt meistens zwischen 5 und 15 Dezibel über der Hörschwelle des Betroffenen. Bestimmte Verstärker können das Ohrgeräusch in der subjektiven Wahrnehmung lauter erscheinen lassen. Dazu gehören: Negativer Stress, Müdigkeit, Lärm, Rückenbeschwerden, Kiefergelenksbeschwerden.

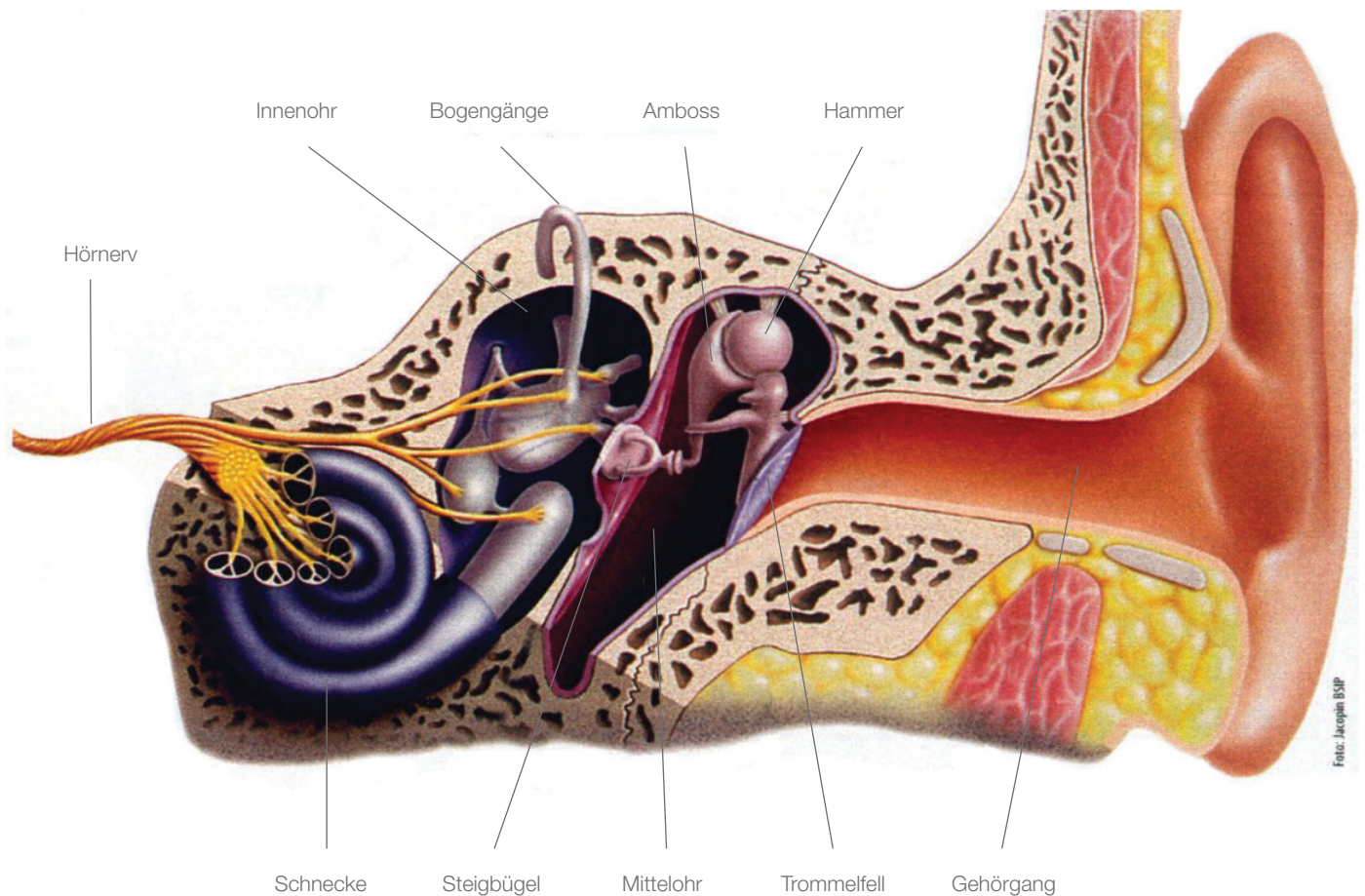
Jeder Tinnitus, der nicht kurzfristig von selbst wieder verschwindet, erfordert eine **gründliche ärztliche Abklärung**. In den meisten Fällen liegt eine Schädigung des Innenohrs vor. Tinnitus kann durch ständige oder plötzliche Lärmeinwirkung, durch einen Hörsturz, Viruserkrankungen oder einen Morbus Ménière ausgelöst werden. Häufig ist Stress Auslöser für einen Tinnitus. Selten ist Tinnitus Symptom für eine organische Störung der zentralen Hörbahn. Probleme mit der Halswirbelsäule oder im Zahn-Kiefer-Bereich, innere Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus oder Fettstoffwechselstörungen können auslösende oder verstärkende Ursachen sein. Alle seltenen schwerwiegenden Ursachen müssen ausgeschlossen werden. Für die Betroffenen ist es wichtig zu wissen, dass der Tinnitus kein Anzeichen einer bedrohlichen Krankheit ist.

Akuter Tinnitus kann sich von selbst wieder zurückbilden. Die kurzfristige Therapie, die in der Regel wie beim Hörsturz mit Cortison und durchblutungsfördernden Medikamenten erfolgt, soll die Heilungschance um etwa 20% erhöhen.

Bei chronischem Tinnitus ist eine dauerhafte Heilung im Sinne eines Ausschaltens des Tinnitus bisher meistens nicht möglich – weder durch Medikamente, noch durch alternative Heilverfahren wie z.B. eine Akupunktur. Hingegen wird durch die Tinnitus-Bewältigung in der **Tinnitus-Retaining-Therapie**, durch eine **Psychotherapie** und **Hörtherapie** das Leiden am Tinnitus gemindert, oft völlig beseitigt, die Lebensfreude wieder gefunden. Ab einer mittelgradigen Belastung sollte eine Psychotherapie erfolgen. Bei schwer- oder schwerstgradiger Belastung ist die stationäre Therapie in der Tinnitusklinik angezeigt.

Hyperakusis

Die Hyperakusis ist eine Geräusch- bzw. Lärmüberempfindlichkeit. Sie ist von der normalen Lärmempfindlichkeit abzugrenzen. Je nach Situation können auch recht leise Geräusche in Abhängigkeit von der



eigenen Gestimmtheit vorübergehend stören. Gemeint ist mit Hyperakusis nicht der gelegentliche Ärger z.B. über den Rasenmäher des Nachbarn, sondern eine abnorme Lärmempfindlichkeit bis zur krankhaften Lärmscheu. Sie entsteht wie der Tinnitus durch Störungen bei der zentralen Verarbeitung von Schallsignalen in Verbindung mit deren Bewertungen. Besonders problematisch wird es, wenn die Unbehaglichkeitsschwelle auf die Lautstärke von Umgangssprache absinkt. Dann ziehen sich die Betroffenen immer mehr zurück und vermeiden die Teilnahme am sozialen Leben.

Die als zu laut empfundenen Geräusche können vegetative Symptome wie Herzjagen oder Schweißausbruch hervorrufen. Sie können zu Angststörungen führen. Eventuell vorhandene Ohrgeräusche können dabei kurzzeitig verstärkt werden.

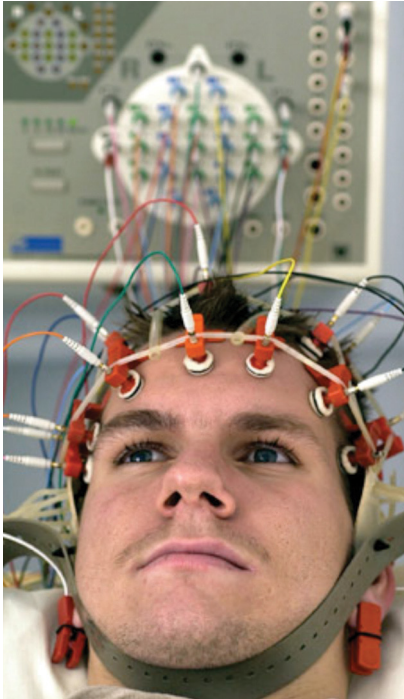
Die Ursachen der Hyperakusis liegen in der Regel im psychischen Bereich. Die Einteilung erfolgt nach dem Geräuschüberempfindlichkeit-Fragebogen in **leichtgradig** (0 - 10 Punkte), **mittelgradig** (11 - 17 Punkte), **schwergradig** (18 - 25 Punkte) oder **schwerstgradig** (26 - 45 Punkte).

Die Behandlung erfolgt durch eine **Psychotherapie** und **Hörtherapie**. Bei schwer- oder schwerstgradiger Belastung ist die stationäre Therapie angezeigt. Einen **Gehörschutz** sollte der Patient nur bei Lärm benutzen. Dieser sollte beim Hörgeräte-Akustiker angefertigt werden. Schon nach wenigen Monaten können sich die meisten Betroffenen wieder den normalen Umweltgeräuschen aussetzen und sogar ein Konzert besuchen.

Phonophobie

Während bei der Hyperakusis eine generelle Geräuschüberempfindlichkeit vorliegt, ist die Phonophobie die **Angst vor bestimmten Geräuschen**, die mit negativen Erfahrungen verbunden sind, z. B. Kinderstimmen bei Lehrern, Computerlüfter bei EDV-Geschädigten. Es handelt sich also um eine **konditionierte Angstreaktion**.

Diese Überempfindlichkeit ist nicht vom Frequenzspektrum der Töne und Geräusche abhängig, sondern vom Erkennen der Bedeutung. Typisch ist, dass die Betroffenen in der Regel hörgesund sind, andere Geräusche mit gleichem oder ähnlichem Frequenzspektrum nicht als störend empfunden werden, hingegen die Symptom-auslösenden Geräusche schon bei geringen Lautstärken als störend und schädigend empfunden werden. Die Folge sind Vermeidungsstrategien bis zu Fluchtreaktionen.



Die Behandlung besteht in einer **Psychotherapie**. Neben der **kognitiven Verhaltenstherapie** ist bei der Phonophobie oft eine **tiefenpsychologische Behandlung** notwendig. Die **Hörtherapie**, vor allem das Hörtraining, wird unterstützend eingesetzt. **Rauschgeneratoren** werden zunächst leise eingestellt und kurz getragen. Die Lautstärke und die tägliche Tragezeit werden langsam gesteigert.

Stationäre Therapie

Ziel der stationären Therapie ist Bewältigung des Tinnitusleidens durch verschiedene Formen der kognitiven Verhaltenstherapie und der Hörtherapie. Durch die Kombination von Interventionen wie Entspannung, Einstellungs- und Verhaltensänderung sowie selektiver Aufmerksamkeitslenkung wird der Tinnitus-Dystress vermindert. Der Kreis aus Tinnitus, Aufmerksamkeitszuwendung, dysfunktionaler Bewertung des Tinnitus, Stressreaktion und Tinnitusverstärkung kann so durchbrochen werden. Dabei ist die Hörtherapie der wesentliche spezifische Teil der Therapie von Tinnitus und Hyperakusis. Im Mittelpunkt steht das Verhaltenstraining zur Umstrukturierung der auditiven Fähigkeiten durch Vermittlung theoretischer Grundla-

gen und die Schulung von Hör-Bewusstsein und Hör-Praxis. Positive Anteile der Hörwahrnehmung sollen gefördert, Freude am Hören vermittelt werden. Die für die Behandlung des komplexen Leidens notwendigen Synergien werden durch ein interdisziplinäres Behandlungsteam geschaffen, das aus Ärzten, Psychologen, dipl. Pflegepersonen als Co-Therapeuten, Sozialarbeiterin, Gestalt-, Ausdrucks- und Bewegungstherapeuten besteht, und von Frau Dr. med. Sveltana Vinkovic, Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie, geleitet wird.

Dieses Behandlungsangebot ist für Patienten mit schwergradigem Tinnitus (Score im Tinnitus-Fragebogen nach Göbel und Hiller ≥ 47), schwerer Hyperakusis (Score im Geräuschüberempfindlichkeits-Fragebogen ≥ 18 Punkte), sowie schwergradiger Phonophobie gedacht.

Nicht geeignet ist die Behandlung für Patienten mit einer aktiven Suchtmittelabhängigkeit (Intoxikation, ständiger Gebrauch), einer akuten schizophrenen Erkrankung und dementiellen Erkrankungen. Bei akuter Suizidalität müssen besondere Massnahmen zum Schutz des Patienten ergriffen werden, allenfalls auch eine Verlegung auf eine geschlossene Station.

In der Regel dauert die stationäre Therapie vier bis sechs Wochen. Eine ambulante Psychotherapie im Rahmen der ambulanten psychiatrischen Dienste, oder bei niedergelassenen Psychotherapeuten sollte angeschlossen werden.

Literaturempfehlungen:

1. Delb W, D'Amelio R, Archonti C, Schonecke O: Tinnitus. Ein Manual zur Tinnitus-Retrainingtherapie. Hogrefe (2002)
 2. Göbel G: Tinnitus und Hyperakusis. Hogrefe (2003)
 3. Kellerhals B, Zogg R: Tinnitus-Hilfe. Karger (2004)
 4. Schaaf H, Holtmann H: Psychotherapie bei Tinnitus. Schattauer (2002)
-

Weiterführende Internet-Adressen:

- Schweizerische Tinnitus-Liga (STL): www.tinnitus-liga.ch
 - Tinnitusklinik Chur: www.tinnitusklinik.ch
 - pro audito schweiz: www.pro-audito.ch
-

Autor

PD Dr. med. Dr. h. c. Andreas Schapowal
 Facharzt für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
 Facharzt FMH für Allergologie und klinische Immunologie, Psychosomatische und psychosoziale Medizin (SAPPM), Delegierte Psychotherapie (FMPP), Manuelle Medizin (SAMM)
 7302 Landquart
andreas@schapowal.ch

Grundlagen und Diagnostik von ESBL

Dr. med. Martin Risch In wiederholten Abständen rufen renommierte Wissenschaftler auf, einen rationalen Gebrauch von Antibiotika endlich umzusetzen. Es ist hinlänglich bekannt, dass ein unvernünftiger Umgang zu enormen Resistenzproblemen führen kann. Ziel dieses Artikels ist es, Ihnen ein Resistenzphänomen näher zu bringen, welches neben den Methicillin resistenten Staphylokokken (MRSA), immer mehr an Bedeutung gewinnt und manche Experten vor offene Fragen stellt.

Einführung

Als vor über 80 Jahren durch die Entdeckung von Penicillin durch Alexander Fleming, das erste Beta-Laktam Antibiotikum entdeckt wurde, konnte niemand abschätzen, wie Bakterien auf diese – schliesslich mit dem Nobelpreis ausgezeichnete – neue Wunderwaffe reagieren würde.

Innerhalb eines Jahres nach der Verabreichung von Penicillin, konnten bereits die ersten resistenten Stämme nachgewiesen werden. Ein Wettlauf zwischen Menschen und Bakterien begann. Die damals zur Verfügung stehenden Technologien ermöglichten, in relativ kurzen Zeitabständen immer neue Substanzen auf dem Markt zu lancieren, sodass praktisch jede bakterielle Infektion wirksam behandelt werden konnte. Ein Zitat des obersten Mediziners der vereinigten Staaten, US Surgeon General William H. Stewart, vor dem amerikanischen Kongress anno 1969, umschreibt den vermeintlichen Sieg über infektiöse Erkrankungen sehr bezeichnend: «The time has come to close the book on infectious disease». Vierzig Jahre später, wird dieser Satz immer noch oft zitiert, aber in dem Sinne, dass sich die Menschheit irrte.

Grundlagen

Beta Laktam Antibiotika sind nach wie vor die meist verabreichten Medikamente in der Behandlung von bakteriellen Infektionen. Hierbei werden verschiedenartig modifizierte Penicilline, sowie Cephalosporine in sehr grossen Mengen verabreicht. Nicht nur Grampositive Staphylokokken verstanden auf diesen persistierenden Stress wirksam zu reagieren. Durch die chromosomale oder plasmidkodierte Expression von Beta-Laktamasen (BL) wird je nach Herkunft der aktive Penicillinring enzymatisch unterschiedlich spezifisch

und unterschiedlich schnell hydrolysiert und somit inaktiviert. Die phänotypische Klassifizierung von BL wurde bereits in den 70er Jahren vorangetrieben durch Richmond und Sykes und später ergänzt durch Bush und Jacoby. Die Einteilung auf molekularer Ebene (Aminosäuresequenz) erfolgte durch Ambler 1980 (Klasse A, C und D korrespondieren mit Serin-Enzymen der Gruppe II, I respektive IV; Klasse B mit einem Metallo (Zink) Enzym also Gruppe III an der aktiven Bindungsstelle). Die Kombination dieser beiden Klassifikationen erlaubt heute eine genaue Zuordnung. Sie kann für den interessierten Leser immer aktualisiert unter www.lahey.org/studies eingesehen werden. Heute sind mehrere hundert solcher BL beschrieben.

Die häufigste Ursache für Beta-Laktamase vermittelte Resistenz gegen Cephalosporine bei Enterobacteriaceae ist bisher die konstitutive Expression von chromosomalen ampC-Beta-Laktamasen. Von zunehmender Bedeutung sind in diesem Zusammenhang sogenannte Extended Spectrum beta Laktamasen (ESBL). Diese vermitteln in charakteristischer Weise zusätzlich zur Resistenz gegen Penicilline und Cephalosporine der ersten und zweiten Generation eine Resistenz gegenüber Oxminocephalosporinen, also Breitwirkspektrum Cephalosporine der dritten und vierten Generation wie beispielsweise Ceftriaxon (Rocephin®) oder Cefepim (Cefepime OrPha®, früher Maxipime®). Die wichtigsten Typen sind aus Punktmutationen von TEM-1 BL und SHV-1 BL hervorgegangen. 1983 wurde erstmals ein ESBL Isolat umschrieben. Heute sind über 100 TEM- und über 80 SHV Typen bekannt. Neben der nunmehr über 25jährigen Evolution dieser beiden ESBL Typen, werden diese seit Mitte der 90er Jahre in besorgniserregender Geschwindigkeit durch eine andere ESBL, dem CTX-M-Typ ver-

drängt. Bis dato sind über 30 solcher Varianten beschrieben. Einige dehnen sich vorwiegend regional (Bsp. CTX-M2 in Argentinien), andere global (CTX-M15) aus. Im Gegensatz zu den TEM respektive SHV Typen finden ESBL's vom CTX-M Typ insbesondere starke Verbreitung im ambulanten Bereich.

ESBL lassen sich durch drei Eigenschaften charakterisieren:

1. Hemmung durch den Beta-Laktamase-inhibitor Clavulansäure
2. Erhaltene Cephamycinwirksamkeit (Cefoxitin)
3. ESBL sind plasmidcodiert

Die ersten beiden Eigenschaften können im mikrobiologischen Labor ohne grossen Aufwand zur Abgrenzung gegen andere häufig vorkommende Beta-Laktamasen (bsp ampC) verwendet werden. Letzteres Charakteristikum begründet das Hauptproblem dieses Resistenzphänomens. Die Plasmide sind mittels Konjugation übertragbar auf andere Enterobacteriaceae. Somit kann sich dieses Resistenzphänomen nicht nur vertikal sondern auch horizontal ausbreiten. Dies entspricht einem enormen Multiplikationsfaktor. Mehrfach konnte auch nachgewiesen werden, dass sich solche Resistenzplasmide über die Speziesgrenze hinweg ausbreiten können.

Diagnostik

Am häufigsten werden ESBL bei *E. coli* und *K. pneumoniae* und *K. oxytoca* gefunden, aber auch bei anderen Enterobacteriaceae wie *Proteus mirabilis* (seit 2007 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) Breakpoints), *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Salmonella* sp. u. a. sind ESBL unterschiedlich stark verbreitet. Die Prävalenz von ESBL positiven

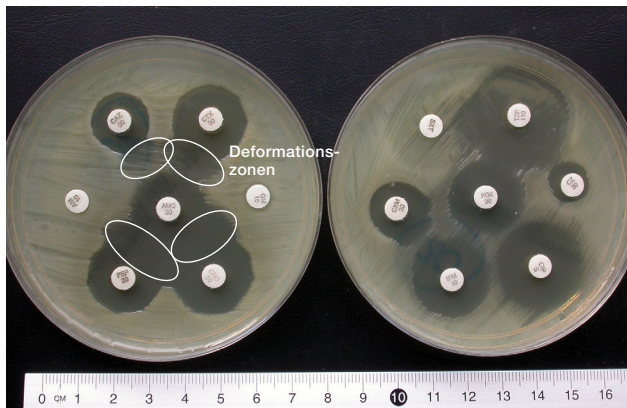


Abbildung 1: Positives ESBL Screening eines *P. mirabilis* Isolates bei einem ESBL vom Typ TEM. Auffallend sind die Deformationszonen einzelner Cephalosporine im Bereich mit Clavulansäure Kontakt.

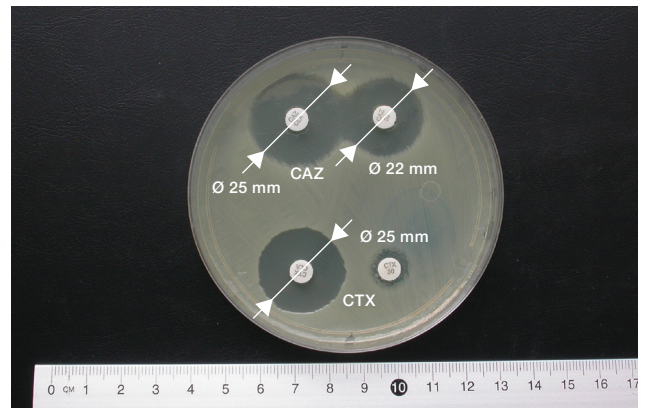


Abbildung 2: ESBL Bestätigungsverfahren mittels Doppel Disk Synergie Test bei einem ESBL vom Typ CTX-M. Die Hemmhofdifferenz mit und ohne Clavulansäure sind > 5 mm bei der Testsubstanz Cefotaxim (CTX), jedoch negativ (3 mm) bei Ceftazidim (CAZ).

E. coli und *K. pneumoniae* ist zwar stark ansteigend; es rechtfertigt sich aus Kostengründen jedoch nicht, sämtliche bakteriologische Proben mit zusätzlichen Selektivnährmedien (Bsp. BLSE Agar™, AES oder chromID™ bioMérieux) anzusetzen, um den Nachweis von ESBL systematisch zu erbringen. Dies ist von einem gezielten ESBL Screening beispielsweise aus Stuhlproben abzugrenzen.

Als zweckmässiger Ansatz von klinischem Untersuchungsmaterial hat sich ein Zweischrittverfahren etabliert. Die Erkennung des ESBL Resistenzphänotyps stellt nach wie vor eine Herausforderung für das mikrobiologische Labor dar.

Screening

In einem ersten Schritt müssen ESBL verdächtige Isolate in der Resistenzprüfung erkannt werden. Dies geschieht anhand von publizierten Breakpointkriterien für verschiedene Indikator-Cephalosporine, die – bis mit Ausnahme von Cefpodoxim – allesamt im sensiblen Bereich liegen (vgl. Tab. 1). Zahlreiche Studien haben den Vergleich zwischen den automatisierten Systemen (Vitek2™ bioMérieux, Phoenix™, BD) mit der konventionellen Agar Diffusionsmethode nach Kirby Baur dokumentiert. Bislang ist bezüglich der Sensitivität und der Spezifität kein automatisiertes System dem manuellen Screening überlegen.

Da die phänotypische Ausprägung von verschiedenen ESBL äusserst variabel ist,

können einzelne Substanzen (3. und 4. Generationscephalosporine) in der Resistenztestung intermediär empfindlich oder gar als sensibel erscheinen. Es ist deshalb unerlässlich im Screeningverfahren zumindest zwei, besser drei 3. Generationscephalosporine auf diese Breakpoints hin zu testen, damit mit höchster Sensitivität die ESBL Isolate erkannt werden können.

Bestätigung

Enterobacteriaceae Isolate, die ein resistentes Indikator-Cephalosporin im Screening aufweisen, sollten anschliessend dem Bestätigungsverfahren als zweitem Schritt zugeführt werden. Durch die CLSI sind heute als manuelle Bestätigungsmethoden der Doppeldisk (DD) - Synergie test sowie der MHK Differenztest – am häufigsten umgesetzt mit den sogenannten E-Testen® (bioMérieux, vormals AB Biodisk) – schweizweit etabliert. Diese beiden Testsysteme beruhen darauf, dass

die Testsubstanz (in der Regel ein Oximinocephalosporin) mit und ohne Clavulansäure eine Hemmhofdifferenz von > 5 mm respektive eine um 3 Titerstufen verminderte MHK aufweist (Abb. 2).

Der Doppeldisk Annäherungstest ermöglicht zwar ebenfalls eine phänotypische Bestätigung, ist aber etwas weniger sensitiv und sehr stark von der Distanz abhängig. Eine Bestätigung ist möglich, wenn durch das anliegende Amoxicillin/Clavulansäureblättchen eine Hemmhofdeformation zwischen den Cephalosporinblättchen und ersterem nachgewiesen werden kann (Abb. 1).

Automatisierte Systeme

Obwohl durch automatisierte Systeme ein ESBL Nachweis grundsätzlich möglich ist und diese sehr hilfreich sind, sollten sämtliche Isolate durch eine der obenerwähnten phänotypischen manuellen Methoden bestätigt werden. Ein molekulargenetisch

	K. pneumoniae, E. coli		P. mirabilis	
	Hemmhof	MHK	Hemmhof	MHK
Cefpodoxime	≤ 17 mm	≥ 8 µg/ml	≤ 22 mm	≥ 2 µg/ml
Ceftazidime	≤ 22 mm	≥ 2 µg/ml		
Cefotaxime	≤ 27 mm	≥ 2 µg/ml	≤ 27 mm	≥ 2 µg/ml
Ceftriaxone	≤ 25 mm	≥ 2µg/ml	≤ 25 mm	≥ 2 µg/ml

Tabelle 1: Screening Hemmhöfe nach CLSI 2008

schers Bestätigungstest ist derzeit nur speziellen Institutionen vorbehalten und wird in den nächsten Jahren noch nicht Einzug in den Routinebetrieb finden, zumal BL über eine starke Heterogenität verfügen.

Diagnostische Knacknüsse

Ein besondere Schwierigkeit bietet sich bei verschiedenen Enterobacteriaceae, die zusätzlich ein ampC-Phänomen exprimieren und somit ein mögliches ESBL Resistenzmuster supprimiert wird. Solche Phänomene können auch bei *E. coli* vorkommen. Ein ampC Phänotyp präsentiert sich mit einem leicht differierten Resistenzmuster (Cefoxitin R; Ceftriaxon R; Cefpodxim R; Ceftriaxon R; Cefpodxim R; Cefepim E). Mittels Cloxacillin angereicherten Müller Hinton Agar Medien oder einem zusätzlichen Etest (Cefotetan/Cefotetan Cloxacillin) oder verschiedenen Doppel Disc Methoden mit Boronsäure und oder Cloxacillin kann diese ampC-Expression supprimiert respektive nachgewiesen und schliesslich einer ESBL Bestätigung zugeführt werden. Anhand dieses Testvorganges kann eine Unterscheidung zwischen chromosomaler und plasmidischer Genese nicht vorgenommen werden. Dieser Nachweis gelingt oftmals nur molekular diagnostisch. Als weitere Besonderheit sei an dieser Stelle erwähnt, dass in klinischen Isolaten vermehrt Enterobacteriaceae mit mehreren ESBL Plasmiden nachgewiesen werden kann.

Ko-Resistenzen

Oftmals sind ESBL positive Isolate resistent gegen eine Vielzahl verschiedener anderer antibiotischer Substanzen, insbesondere den Chinolonen, aber auch gegenüber Aminoglykosiden. Bei CTX-M Varianten wird eine Chinolonresistenz von 60% und mehr berichtet. Oft sind sämtliche per os verabreichbare Substanzen resistent und somit nur noch intravenös behandelbar, auch wenn das klinische Material eine Urinprobe ist (häufigstes Material mit ESBL-Nachweis).

Klinische Bedeutung

Eine verzögerte Erkennung und eine inadequate Behandlung einer schweren Infektion ist assoziiert mit einer erhöhten

Faktor	Odds ratio (95% CIs)
3.-Gen. Cephalosporin Therapie	15.8
2.-Gen Cephalosporin Therapie	10.1
Hospitalisation innerhalb der letzten 3 Monate	8.95
Chinolon Therapie	4.1
Penicillin Therapie	4.0
Antibiose innerhalb der letzten 3 Monate	3.23
Alter > 60 Jahre	2.65
Diabetes mellitus	2.57

Tabelle 2: Risikofaktoren für nichthospitalisierte ESBL Infektionen nach Colodner (EJINDMM 2004)

Mortalität. Für den Kliniker gilt die Empfehlung, dass bei Enterobacteriaceae mit Nachweis einer ESBL sämtliche nicht beta-laktamase-geschützten Penicilline und Cephalosporine als resistent angenommen werden. Carbapeneme sind für die kalkulierte Therapie bei schweren Infektionen und ESBL-Verdacht Mittel der Wahl. Mit der Einführung von Ertapenem (Invanz®) steht ein Carbapenem mit einem deutlich engeren Spektrum als Imipenem und Meropenem zur Verfügung. Für die Behandlung von einfachen Harnwegsinfektionen eignet sich Fosfomycin, eine Substanz, welche per os verabreicht werden kann und sich durch eine kurze Behandlungsdauer und geringer Resistenzrate auszeichnet.

Das epidemische Potential wird durch zahlreiche Dokumentationen europaweit kontinuierlich belegt. Im ambulanten Bereich konnte insbesondere die antibiotische Therapie mit Cephalosporinen als Risikofaktor eruiert werden (Tab. 2). Ein besonderes Augenmerk verdient die Negativierung von ESBL positiven Patienten. Diese kann durchaus 200 Tage und länger andauern, ist aber stark variabel und kann oft spontan verloren gehen. Das gastrointestinale Trägertum stellt dabei eine besondere Herausforderung für den behandelnden Arzt dar.

Die Anwendung von strikten Hygienemassnahmen (Kontaktisolation von kolonisierten und infizierten Patienten) findet derzeit breite Anwendung. Am Universitätsspital Zürich wurden 2007 mehr Isola-

tionstage für Patienten mit ESBL registriert als für MRSA Patienten. Die Aufhebung einer Isolation bedingt, dass ein positives Material an drei aufeinanderfolgenden Probenahmen nicht mehr nachgewiesen werden kann. Einheitliche und schlüssige Richtlinien lassen sich aufgrund der heute noch spärlichen Datenlage bezüglich dem Screeningvorgehen am Patientenbett, den zu treffenden Isolationsmassnahmen sowie einer allfälligen Dekolonisation nicht ableiten. Für solche Fragestellungen wird die Rücksprache mit einem spitalhygienischem Kompetenzzentrum empfohlen.

Autor

Dr. med. Martin Risch
 Spezialist für labormedizinische Analytik FAMH
 (Klinische Chemie, Hämatologie, Klinische Immunologie, Medizinische Mikrobiologie, Medizinische Genetik)
 labormedizinisches zentrum Dr Risch

Toxoplasmose während der Schwangerschaft und im Kindesalter: Eine neue Strategie für die Schweiz

Dr. med. Martin Risch · Dr. phil. II Michael Ritzler Mit dieser Botschaft richtete sich die schweizerische Arbeitsgruppe für kongenitale Toxoplasmose Ende letzten Jahres in einem Brief direkt an praktizierende Ärzte bzw. publizierte dies in verschiedenen Journalen (SMW 2008; 49-50: Suppl. 168; Praxis-Depesche, Dezember 2008; SMF 2009; 9(5): 105), um dem sogenannten «wilden Toxoplasmose Screening», da es in der Schweiz keine offiziellen Empfehlungen gab, ein Ende zu setzen.



In dieser Botschaft wird einzig der primären Prävention (Reduktion des Risikos einer Ansteckung mit *T. gondii* während der SS) ein gewisses Wirksamkeitspotential zugestanden. Auf eine sekundäre Prävention (Erfassung und Behandlung der Toxoplasmose während der SS) hingegen kann verzichtet werden, so die Botschaft, da keine gesicherte Evidenz mittels Metaanalyse (SYROCOT) einer therapeutischen Wirksamkeit gezeigt werden konnte. Dies wird weiter durch verschiedene Argumente untermauert. So durch eine rückläufige Seroprävalenz bzw. Inzidenz der Toxoplasmose bei schwangeren Frauen in der Schweiz in den letzten Jahren. Oder durch eine Kosten-Nutzen-Analyse mit theoretischen Hochrechnungen, wie viele schwangere Frauen eine akute Toxoplasmose während ihrer SS akquirieren bzw. wie viele Kinder von einer konnatalen Toxoplasmose betroffen sind. Oder endlich mit der unzulänglichen Spezifität der gängigen Laboranalytik bzw. der grossen potentiellen Gefahr der intrauterinen Abklärung. Die neue Strategie der primären Prävention wird anschliessend nach dem «FAQ» Prinzip aufgelistet und dem Kliniker als Fach-

person ans Herz gelegt, Patientinnen diesbezüglich gut zu begleiten.

Eine klare, einheitliche Strategie für das Toxoplasmose Screening ist lange ersehnt und herzlich willkommen. Insbesondere da offizielle Empfehlungen in unseren Nachbarländern z.T. seit Jahren existieren.

Einzig irritiert, dass unsere Nachbarn umgekehrt auf die sekundäre statt auf die primäre Prophylaxe setzen, so z.B. Österreich und Frankreich. Diese unterscheiden sich in den unterschiedlichen Testintervallen (3 monatlich vs. 1 monatlich). Oder dass die deutsche Paul-Ehrlich-Gesellschaft mit in etwa denselben Vorgaben genau auf den Umkehrschluss kommt, wie die schweizerische Arbeitsgruppe: «Solange nicht eindeutig belegt ist, dass durch die in Deutschland übliche maternofetale Therapie keinerlei Benefit für das Neugeborene zu erwarten ist, erscheint es **unzulässig**, bei schwangerschaftsrelevanter Infektion **keine** Toxoplasmose-spezifische Therapie einzuleiten» (PEG, Mitteilung Januar 2007, www.p-e-g.org).

Auch ist die aktuelle Toxoplasmose Serologie nicht einfach unspezifisch und irreführend. Sie ist sicherlich eines der umfassendsten und präzisesten Testverfahren, soweit dies eine Infektions-Serologie überhaupt *per se* in Anspruch nehmen kann. Es bedingt aber einer klaren Abklärungsstrategie analog zur HIV Untersuchung, in Form eines 2-Schritt Verfahrens nämlich einem Screening und einer serologischen Bestätigung (IgG, IgM, IgA inklusive Avidität). Für ein serologisches Screening spricht, dass in der Hälfte der Fälle von konnataler Toxoplasmose retrospektiv gesehen während der Schwangerschaft weder infektionsbezogene Krankheits-symptome noch ein epidemiologischer Risikofaktor eruiert werden konnte. (Am J Obstet Gynecol 2005;192:564-71)

Was auf jeden Fall resultiert, sei es durch den Inhalt oder auch die Form des Schreibens, ist eine rege Diskussion und eine erneute Verunsicherung bei den angesprochenen Fachleuten. So kann mit ähnlicher Argumentation generell das gesamte serologische Schwangerschafts-Screening hinterfragt werden. Das doch in vielen Fällen beruhigende Wissen um eine vorhandene Immunität fehlt und die heikle und zeitintensive Toxoplasmose-Prophylaxe-Diskussion wird noch intensiviert und bindend. Des Weiteren werden die häufig monierten moralischen und rechtlichen Aspekte im Falle einer Unterlassung einer bis anhin doch indizierten Therapie plötzlich noch relevanter, bleiben aber offen. «Bei Folgebitorbiditäten nach der Geburt, sei es bei der Mutter oder beim Kind, besteht auch in der Schweiz vermehrt die Tendenz, «Schuldige» zu suchen, was eine minutiöse Untersuchung auch der Schwangerschaftskontrollen nach sich zieht. Eine gute Dokumentation ist deshalb unerlässlich» (Primary Care 2007; 7: 200 - 204).

Nur weil heutzutage die Evidenz einer wirksamen Therapie während der Schwangerschaft aufgrund der heutigen Datenlage nicht eindeutig gegeben ist, kann moralisch/ethisch nicht auf eine bereits wenn auch nicht standardisierte Diagnostik gänzlich verzichtet werden. Nach Montoya und Remington haben Eltern das Recht zu wissen, ob Ihr ungeborenes Kind ein Risiko für eine kongenitale Toxoplasmose oder bereits eine Infektion hat [CID 2008; 47: 554 - 66].

Auf jeden Fall sind die Empfehlungen der Arbeitsgruppe, nämlich der

- Publikation eines Consensus/ Positions-Artikels
- Entwicklung eines nationalen Merkblattes mit Empfehlungen
- (Re-) Aktivierung der Surveillance Systeme
- Behandlung symptomatischer Kinder mit konnataler Toxoplasmose

uneingeschränkt zu unterstützen. Einzig der Paradigmenwechsel des vollumfänglichen Verzichts auf sämtliche Toxoplasma-Antikörpertests vor und während der SS scheint, v.a. unter Einbezug einer Kosten/Nutzen Überlegung, diskutierbar und kann durch das diagnostische Laboratorium als Auftragnehmer nicht restriktiv, höchstens informativ gehandhabt werden. Es muss hierbei betont werden, dass individuelle und regionale Unterschiede in der Abklärungsdiagnostik bestehen. Je nach Herkunft und Ausbildung des behandelnden Arztes und letztendlich des Kulturraumes (Romandie, Deutschschweiz, Tessin), besteht eine starke Orientierung ins benachbarte Ausland, zumal ein gesamtschweizerisches eigenständiges Konsensuspapier bezüglich dem diagnostischen Vorgehen nie publiziert wurde.

Es wäre aber sicherlich bei der aktuellen Migration von Patienten (Prävalenz), aber auch von Fachpersonen von Interesse, ein möglichst europäisches Konsensuspapier zu entwerfen. Dies würde sicherlich die gesamte Präventionsstrategie vereinfachen. Hierzu ist aber eine grosse randomisierte kontrollierte klinische Studie vonnöten, um auch regionalen Prävalenzunterschieden zwischen Stadt und Land beispielsweise gerecht zu werden.

Das labormedizinische zentrum Dr Risch stellt Arztpraxen und Spitälern eine Toxoplasmose- Informationsbroschüre für Eltern in den Sprachen Deutsch, Französisch, Italienisch und Englisch zur Verfügung, welche die 10 Verhaltensregeln zur Expositionsprophylaxe auflistet. Diese beinhalten nicht nur den Schutz gegen Toxoplasmose, sondern auch gegen andere Krankheitserreger (Salmonellen, Listerien, Campylobacter).
Bestellung bzw. weitere Informationen dazu unter aussendienst@risch.ch.

10 Verhaltensregeln zur Expositionsprophylaxe

Es gibt eine Reihe von Verhaltensregeln, die das Risiko einer Ansteckung verringern. Diese Regeln sollten besonders von Schwangeren, die keine Immunität gegen Toxoplasmose aufweisen, eingehalten werden:

1. Verzicht auf den Verzehr von rohem oder nicht völlig durchgekochtem oder durchgebratenem Fleisch. Möglichst tiefgekühltes Fleisch verwenden. Kein Verzehr von Trockenfleisch, Rauchfleisch und Wurstwaren (Bündnerfleisch, Salami, etc.).
2. Rohes Gemüse und frische Früchte gründlich vor dem Verzehr waschen.
3. Hände nach dem Zubereiten von rohem Fleisch, Gemüse oder Früchten mit Seife waschen und den Kontakt mit Augen und Mund vermeiden.
4. Die Oberflächen und Gebrauchsutensilien in der Küche nach Berührung mit rohem Fleisch, Gemüse oder Früchten gründlich reinigen.
5. Den Verzehr von rohen Eiern und nicht pasteurisierter Milch vermeiden.
6. Vermeiden Sie den Kontakt mit Katzen und deren Exkrementen. Wenn Sie eine Katze besitzen beachten Sie bitte die folgenden Sicherheitsvorkehrungen:
 - Füttern Sie Ihre Katze nur mit Dosen- und/oder Trockenfutter.
 - Nahrungsaufnahme der Katze ausserhalb des Hauses vermeiden.
 - Beauftragung Dritter mit der Säuberung und Entsorgung der Katzentoilette.
 - Veranlassung der häufigen Säuberung der Katzentoilette – am besten täglich.
 - Reinigung der Katzentoilette für mindestens 5 Minuten mit kochendem Wasser.
7. Nach dem Besuch von Sandspielplätzen wegen der Gefahr von ansteckenden Resten von Katzenkot Hände ebenfalls mit Seife waschen.
8. Benützung von Gummihandschuhen bei allen Arbeiten, bei denen Kontakt von mit Katzenexkrementen kontaminierten Materialien besteht (z.B. Gartenarbeit).
9. Achten Sie auch auf eine gute Handhygiene, wenn Sie in der Landwirtschaft, einem Restaurantbetrieb, einem Blumengeschäft oder einer Kleintierhandlung arbeiten.
10. Die Wohnung von Krankheitsüberträgern – wie Mücken und Küchenschaben – freihalten.

Autoren

ParaDiag, Medizinische Parasitologie
Dr. med. Martin Risch
Spezialist für labormedizinische Analytik FAMH
(Klinische Chemie, Hämatologie, Klinische Immunologie, Medizinische Mikrobiologie, Medizinische Genetik)
3097 Liebefeld bei Bern

Dr. phil. II Michael Ritzler
Spezialist für labormedizinische Analytik FAMH
(Medizinische Mikrobiologie)
labormedizinisches zentrum Dr Risch
9494 Schaan

Lactoferrin und Calprotectin im Stuhl: Entzündung oder funktionelle Störung?

Dr. phil. II Manfred Zerlauth Funktionelle Darmbeschwerden weisen in den Industrieländern eine hohe Prävalenz auf. Sie liegt für das Colon irritabile bei 10-15%. Differenzialdiagnostisch sind entzündliche Erkrankungen abzugrenzen. Mit der Bestimmung von Lactoferrin und Calprotectin im Stuhl stehen dafür zwei sensitive und spezifische, mittlerweile gut etablierte, Labormarker zur Diagnostik von aktiven entzündlichen Darmerkrankungen zur Verfügung.

Klinische Anzeichen einer gestörten Darmfunktion wie Unwohlsein, Schmerzen, Krämpfe, Blähungen und Durchfälle usw. können verschiedene Ursachen haben. Ohne weiterführende Abklärungen ist eine klare Zuordnung vielfach unmöglich. In Frage kommen u.a. neben funktionellen Beschwerden (z.B. Colon irritabile) viral und bakteriell bedingte Infektionen sowie nicht-infektiöse, entzündliche Veränderungen. Während so z.B. akute Durchfälle v.a. durch Erregernachweise abgeklärt werden, ist die chronische Diarrhoe ein relativ häufiges Symptom, dem viele Ursachen zugrunde liegen können. Handelt es sich um ein Leiden, bei dem makromorphologische Läsionen vorliegen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Diverticulitis, Polypen etc.) oder um ein Leiden ohne morphologische Läsion (Lactasemangel, psychogene Durchfälle), liegt ein Malassimilationssyndrom vor oder sind die Durchfälle eventuell endokrin bedingt? In vielen Fällen ist der Einsatz von Laboruntersuchungen hilfreich und zielführend. Zuverlässige Tests zur Unterscheidung von funktionellen und entzündlichen Veränderungen standen bis vor kurzem nicht zur Verfügung. Mit der inzwischen etablierten Einführung der Lactoferrin- und Calprotectinbestimmung hat sich dies grundlegend geändert.

Lactoferrin

Lactoferrin ist ein Marker zur Feststellung von aktiven Entzündungen im Darm und stellt ein hochempfindliches und sehr spezifisches in vitro Diagnostikum dar, um Patienten mit aktiver entzündlicher Darmerkrankung von denen mit aktivem nicht-entzündlichem Reizdarmsyndrom zu unterscheiden. Leukozyten gelten als Indikator von entzündlichen Durchfällen im Stuhl. Mikroskopisch lassen sie sich aufgrund der mangelnden Stabilität aber schlecht nachweisen. Ein Leukozytenprotein, das Lactoferrin, ist dagegen analytisch gut fassbar.



Es handelt sich dabei um ein eisenbindendes Glykoprotein aus den spezifischen Granula der neutrophilen Granulozyten. Es ist ein direktes Mass für die Chemotaxis getriggerte Einwanderung der Granulozyten aus der Darmwand ins Darmlumen und somit ein semiquantitativer Marker eines zellulären entzündlichen Prozesses. Es stammt von der unspezifischen zellulären Immunabwehr ab und hat damit keine Spezifität bzgl. der verursachenden Grunderkrankung, sondern zeigt generell die Existenz und das Ausmass einer Entzündung an. Die Bestimmung dient dem Nachweis oder Ausschluss eines akuten entzündlichen Geschehens, dem Aktivitätsmonitoring chronischer entzündlicher Erkrankungen und erlaubt die Differenzialdiagnose zu funktionellen Darmbeschwerden wie dem Colon irritabile, da in diesen Fällen keine entzündliche Aktivität nachweisbar ist. Lactoferrin ist im Stuhl über mehrere Tage stabil und in der nativen, ungekühlten und unbehandelten Probe praktisch unverändert nachweisbar.

Calprotectin

Fäkales Calprotectin wird als Surrogatmarker des Neutrophileneintritts in das Darmlumen angesehen. Bei gastrointestinalen Erkrankungen entzündlicher und neoplastischer Genese ist fäkales Calprotectin erhöht. Calprotectin ist, ähnlich wie Lactoferrin, ein direktes Mass für die Chemotaxis getriggerte Einwanderung der Granulozyten ins Darmlumen und damit ein semiquantitativer Marker eines zellulären entzündlichen Prozesses. Es stammt, ebenso wie das Lactoferrin, von der unspezifischen Immunabwehr ab, hat damit keine Spezifität bzgl. der verursachenden Grunderkrankung, sondern zeigt generell das Vorhandensein und das Ausmass einer Entzündung an. Es dient zur Ausschlussdiagnose eines Reizdarmsyndroms, zur Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, zur Diskriminierung einer organischen von einer funktionellen Diarrhoe, sowie als Screeningmarker für eine infektiöse Diarrhoe.

Der Test hat eine hohe negative prädiktive Aussagekraft: ist der Wert (in der Stuhlprobe) niedrig, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit keine organische Darmerkrankung vor.

Calprotectin ist im Stuhl über mehrere Tage stabil und in der nativen, ungekühlten und unbehandelten Probe praktisch unverändert nachweisbar.

Autor

Dr. phil. II Manfred Zerlauth
Spezialist für labormedizinische Analytik FAMH
(Klinische Chemie, Hämatologie,
Klinische Immunologie)
labormedizinisches zentrum Dr Risch
9494 Schaan

Für Sie gelesen

Dr. phil. Peter Hagemann diskutiert eine Pyramide, die nicht selten auf der Spitze steht, nämlich da, wo es um die Vereinbarung und Einhaltung von Richtlinien zum Einsatz diagnostischer Methoden geht. Als Beispiel dienen die Troponine, deren fulminante Karriere noch keine 20 Jahre dauert und deshalb leicht überblickbar ist.

Troponin ist ein Komplex aus drei Proteinen, die an der Kontraktion von Skelettmuskel und Herzmuskel beteiligt sind. Troponin T und I (TnT bzw. TnI) fanden schnell Eingang in die kardiologische Diagnostik, nachdem Katus et al. 1989 einen myokardspezifischen Enzymimmunoassay für die Bestimmung von TnT [1] und die Gruppe von Ladenson 1992 einen solchen für TnI [2] publiziert hatten. Bereits im Jahre 2000 lautete der Titel eines Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology «Myocardial Infarction Redefined» [3]. In jenem Artikel wurden neben der Festlegung der Kriterien für einen Myokardinfarkt auch gemeinsame Richtlinien von Kardiologen und Klinischen Chemikern zum diagnostischen Einsatz der neuen Marker publiziert. 2007 wurden diese Richtlinien in einer überarbeiteten Fassung erneut in massgeblichen Journalen publiziert (z.B. [4]). Anstelle des öden Nebeneinanders von Vortragsthemen «Aus der Sicht des Kliniklers», gefolgt von «Aus der Sicht des Labormenschen» wurden in diesen Artikeln klare klinische Vorschläge unter Beachtung der analytischen Möglichkeiten und Grenzen formuliert und gleichzeitig Ziele für die Diagnostikindustrie gesteckt.

Eine Arbeitsgruppe hat sich nun die Frage gestellt, inwiefern diese Empfehlungen und Richtlinien befolgt werden. Nachgeschaut wurde in acht europäischen Ländern (ohne Schweiz und Liechtenstein), wobei knapp 1000 Krankenhäuser angefragt wurden und 220 Antworten eingingen. Diese sind in der Februar-2008-Nummer von «Clinical Chemistry» zusammengefasst [5]: In 94% der antwortenden Spitäler war eines der Troponine der bevorzugte Test für die Diagnose des akuten Myokardinfarkts. 34% setzten zusätzlich einen der älteren Tests ein, in der Regel die Aktivitätsbestimmung von Kreatinkinase oder deren MB-Isoenzym. Lediglich in zwei Fällen wurde neben einem Troponin zusätzlich Myoglobin bestimmt.

59% der Institutionen verfügten über ein schriftliches Protokoll. 7% der Laboratorien mit TnI bzw. 11% mit TnT nahmen nicht an einem externen Qualitätssicherungsprogramm teil. 52% der Laboratorien arbeiteten nach dem Packungsprospekt, je etwas mehr als ein Drittel wählten als Referenzwert 10% Variationskoeffizient bzw. > 99. Zentile. Die oben erwähnten publizierten Richtlinien wurden in lediglich neun Prozent der Fälle als Quelle angegeben. Nach der zeitlichen Eingliederung der Troponinbestimmung im diagnostischen Prozess wurde anscheinend nicht gefragt.

Und dabei gedacht:

Dass fast alle Spitäler einen der neuen Tests einsetzen (etwa gleich häufig TnT wie TnI), überrascht nicht, ist doch das Neue stets das Attraktive, und zwar für den Arzt wie für den Klinischen Chemiker. Und wenn das nicht von selbst funktionieren sollte, eignen sich zur Vertiefung der publizierten Daten alleweil so genannte Studien, für deren Präsentation sich hier zu Lande namentlich Interlaken oder Montreux, deutlich weniger dagegen Olten oder Liestal anbieten. Dass mehr als ein Drittel der Antwortenden zusätzlich einen älteren Test einsetzen, dürfte zum Teil auf die relativ grosse Latenzzeit der Troponine zurück zu führen sein (TnI $7,0 \pm 2,6$ h nach Brustschmerz [6]). Die evidenzbasierte Antwort darauf wäre der zusätzliche Einsatz von Myoglobin ($5,3 \pm 2,6$ h [6]), keineswegs jedoch eine der früheren Aktivitätsbestimmungen, die nicht nur noch langsamer, sondern auch unspezifischer sind. Nach dem Grundsatzentscheid für einen neuen Test wird die Ausführung anscheinend gern dem Labor überlassen, angefangen bei der Wahl des Referenzwerts. Dass kaum gemeinsame Richtlinien existieren, ja dass nicht einmal das internationale Basisdokument erwähnt wird, überrascht nicht: das ist auch hier zu Lande quasi der Normalzustand. Damit wird

auch das Thema «zeitlicher Verlauf» nicht einmal adressiert, obwohl zu früh getestet vermutlich ein Hauptgrund für falsch-negative Troponinresultate ist.

Bekanntlich werden die meisten Laboruntersuchungen nicht entlang von Richtlinien angeordnet, sondern stehen frei zur Verfügung, wie das fließende Wasser. Wir finden das nicht falsch und bieten deshalb unsere Tests wie hors-d'oeuvres an. Aber deshalb gleich die ganze Labormedizin als convenience zu behandeln, wie das einzelne Klinikler belieben, wäre das Kind mit dem Bad ausgeschüttet: an einzelnen hot spots erbringt nur ein rationaler Einsatz von Laboruntersuchungen entlang von Richtlinien optimale Resultate. Wie lassen sich diese hot spots besser etablieren? Und vor allen Dingen, wie kann der Mehrwert, den Richtlinien zu gleichen oder geringeren Kosten erbringen, für den Klinikler überzeugender dargestellt werden?

Literatur

1. J Mol Cell Cardiol 1989; 21: 1349-53
2. Clin Chem 1992; 38: 2203-14
3. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959-69
4. Eur Heart J 2007; 28: 2525-38
5. Clin Chem 2008; 54: 448-9 (Letter)
6. Am J Cardiol 2003; 91: 448-51

Für Sie gelesen

Dr. phil. Peter Hagemann Ein Harvard-Professor skizziert, welche geistigen Fähigkeiten, welche Art von Verstand in Zukunft entscheidender sein werden als abrufbares Faktenwissen.

«Five minds for the future» heisst das Buch von Howard Gardner, das 2006 in der Harvard Business School Press, Boston, erschienen ist. Den Hinweis habe ich einer Zusammenfassung im «bulletin» der Credit Suisse 2008; 114/2: 6-9¹ entnommen. In einer ausserordentlich suggestiven Form kreisen in der Darstellung fünf «minds» um den Zentralbegriff «education»: Respectful Mind, Ethical Mind, Creating Mind, Synthesizing Mind und Disciplined Mind. Es geht darum, sie in der Jugend in uns zu verankern und zu einer funktionierenden Persönlichkeit zusammen zu fügen.

Mit «diszipliniertem Verstand» meint Gardner zunächst fundiertes Fachwissen als Grundlage jeder Berufstätigkeit. Er sollte sich aber nicht in der Beherrschung von Fakten erschöpfen – häufig bei Prüfungen das einzig Gefragte. Vielmehr geht es um die Fähigkeit, Probleme zu lösen, und zwar innerhalb des Rahmens der gültigen Richtlinien des betreffenden Faches. Der «synthetisierende Verstand» ist mit den anspruchsvollsten Herausforderungen konfrontiert: Er liest aus der Fülle von Informationen diejenigen aus, auf die zu achten ist und stellt sie auf einprägsame Weise zusammen. Darüber hinaus ist diese Art Verstand in der Lage, die Synthese effizient und effektiv an Andere weiter zu geben. Der «kreative Verstand» kann gängige Denkmuster nur dann verlassen, wenn diese vorhanden sind. Gardner notiert, dass die Herausforderung für angehende Kreative darin bestehe, sich genügend Disziplin und synthetisches Denken anzueignen und dann noch über die Zeit und Energie zu verfügen, um sich auf das Unbekannte einzulassen. Deshalb habe Kreativität mindestens so viel mit Persönlichkeit, Temperament und Motivation zu tun wie mit reinem Intellekt. Der «respektvolle Verstand» geht davon aus, dass die Welt aus Menschen unterschiedlicher Herkunft, Glaubenssysteme und Erscheinungsformen besteht. Der respektvolle Mensch bemüht sich, die Perspektive an-

derer Menschen zu verstehen und effizient mit ihnen zusammen zu arbeiten. Gardner hält fest, dass wir nicht nur von unzähligen Beispielen von Respektlosigkeit umgeben sind, sondern auch von vielen Situationen, in denen Respekt an zu viele Bedingungen geknüpft ist. Der «ethische Verstand» fragt sich: für wen und für was bin ich verantwortlich? Und zwar beruflich wie auch als Bürger. Gardner meint, ethisches Handeln sei einfach, so lange es im eigenen Interesse geschehe. Schwierig sei es, zu handeln, wie man handeln sollte, wenn es dem eigenen Interesse zuwider laufe...

Und dabei gedacht:

Wir bilden in unseren Laboratorien biomedizinische Analytikerinnen aus, Sie in Ihren Praxen medizinische Praxisassistentinnen. Deshalb mag eine – wenn auch dilettantische – Auseinandersetzung mit einem Thema aus dem Bereich Erziehung und Ausbildung hier zulässig sein. In beiden genannten Berufen kann man ganz ungeheuer ethisch oder kreativ sein: ohne ein solides Gerüst an Faktenwissen und vor allen Dingen an diszipliniertem Denken wird man kaum ein nützliches Mitglied der menschlichen Gesellschaft werden. Mit blossem Faktenwissen wohl ebenso wenig. Vielleicht ist es eine unserer wichtigsten Aufgaben als Vorgesetzte und Ausbilder, eine ausgewogene Entwicklung dieser fünf Facetten des menschlichen Geistes zu fördern. An der Basis liegt die Betonung noch vielfach zu sehr auf Faktenwissen und weniger auf diszipliniertem Denken. Auf der nächsten Stufe scheint mir, dass wir am ehesten mehr bewusste Aufmerksamkeit auf den Prozess der Synthese legen sollten. Zur Kreativität meint Gardner, dass keine Formeln sie garantieren, dass wir aber unschwer jene Umgebung erkennen können, die sie behindert oder verunmöglicht. Und für respektvolles wie auch ethisches Handeln sind Vorbilder entscheidend.

Howard Gardner sieht die Förderung der «five minds» vor allen Dingen in der Schule. Wäre es nicht schön, wenn sie auch im Elternhaus bewusst gepflegt würden? Und wenn wir auch in der Berufsausbildung eine vollständige und abgerundete Ausbildung im skizzierten Sinne anstreben würden? Wie so häufig geht es einmal mehr um das Augenmass: kein drastischer Kurswechsel, sondern angemessene Förderung bisher etwas verschütteter Dimensionen, ohne das bewährte Wesentliche aufzugeben, z.B. das alte Prinzip «Fördern durch Fordern». Wir wollen es nicht so machen wie die moderne Schule in den letzten Jahren, wo die Kinder angesichts zu weit gehender Selbständigkeit bisweilen überfordert waren. Vielleicht gelingt es so, die Flexibilität zu erreichen, die für zukünftige Berufslaufbahnen entscheidend sein wird.

¹ wobei ich die Übersetzung von «mind» mit «Intelligenz» für falsch halte. Ich schreibe deshalb «Verstand» und «Geist».



eGFR- eine «neue» Messgrösse der Nierenfunktion

Verschiedene nationale und internationale Fachgesellschaften haben Empfehlungen und Richtlinien publiziert, wie die Messgrössen der Nierenfunktion vom Labor rapportiert werden sollen. Bisher geschah dies vor allem mit der Bestimmung und Rapportierung der Serumkreatininkonzentration. Die Serumkreatininkonzentration per se ist eine suboptimale Messgrösse für die Nierenfunktion, da sie auch durch nonrenale Einflussfaktoren wesentlich beeinflusst wird. Zur Verbesserung der Diagnostik wollen wir, gestützt auf die Richtlinien [1, 2], auf folgende Punkte hinweisen:

Der Parameter der geschätzten GFR

- Die Bestimmung der Nierenfunktion soll nicht alleine mittels Kreatininwerten erfolgen. Es sollen in jedem Fall auch auf Kreatininwerten basierende Schätzungen der GFR (estimated GFR, eGFR) erhoben werden.
- Die Bestimmung der eGFR wird vom Labor aus Kreatininwert, Alter und Geschlecht mittels der MDRD-Formel:

$$eGFR \text{ in ml/min/1.73m}^2 = 175 \times (\text{Serumkreatinin in } \mu\text{mol/L/88.4})^{-1.154} \times (\text{Alter in Jahren})^{-0.203} \times (0.742 \text{ wenn weiblich}) \times (1.212 \text{ wenn dunkelhäutig-afrikanischer Abstammung})$$

automatisch berechnet und gemäss Richtlinie mit jedem Kreatininresultat mitgeliefert. Diese Resultatangabe erfolgt kostenlos.

- Mit der MDRD Formel berechnete Resultate können nur für erwachsene Personen ≥ 18 Jahre angegeben werden.
- Auf Laborbefunden wird der Parameter mit eGFR(MDRD) angegeben. Für die Berechnung wird die abgekürzte 4 Parameter MDRD-Formel für IDMS-rückverfolgbare Kreatininbestimmungen verwendet. [3]

Klassifikation von chronischen Nierenerkrankungen

Die eGFR bildet die Grundlage bei der Klassifizierung von chronischen Nierenerkrankungen (Tabelle 1). Resultate werden bei normaler oder nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion mit > 60 ml/min/1.73m² angegeben, da die Formel oberhalb des Bereichs von 60-90 ml/min/1.73m² unrichtige Resultate liefert. Resultate im Bereich von 15 bis 60 ml/min/1.73m² werden numerisch angegeben. Darunter gelegene Resultate zeigen eine Niereninsuffizienz im Endstadium an und werden als < 15 ml/min/1.73m² abgeben.

Einteilung chronischer Nierenerkrankungen. [1]

Stadium	Beschreibung	GFR in ml/min/1.73m ²
1	Nierenerkrankung mit normaler oder erhöhter GFR	≥ 90
2	Nierenerkrankung mit milder Funktionseinschränkung	60 - 89
3	Mittelgradige Niereninsuffizienz	30 - 59
4	Hochgradige Niereninsuffizienz	15 - 29
5	Terminales Nierenversagen	≤ 15

Tabelle 1

Referenzwert

> 60 ml/min/1.73m². Werte darunter, wenn mehr als 3 Monate vorliegend, sind für eine chronische Nierenerkrankung definierend. Cave: mit diesem Referenzwert kann eine chronische Nierenerkrankung im Stadium 4 und 5 nicht angezeigt werden. Die Kreatininmessung ermöglicht im diesem Bereich leider keine zuverlässige Erkennung und Klassifizierung.

Wichtig zur Interpretation

- Die eGFR ist in der diagnostischen Wertigkeit der gemessenen Kreatininclearance vergleichbar. Die Einführung der eGFR ersetzt in den meisten Fällen die Bestimmung der Kreatininclearance, da die Clearancemessung aufwändiger, belastender, teurer (Kreatininmessung im Serum und Urin vs. Kreatininmessung im Serum), aber nicht besser ist als die eGFR.
- Die mittels MDRD-Formel berechnete eGFR ist besser als die Funktionseinschätzung mittels Lockcroft & Gault.
- Die eGFR kann nicht in allen Situationen brauchbare Resultate liefern. In Situationen in welchen nonrenale Einflüsse auf die Kreatininkonzentrationen im Serum erheblich sind – wie z.B. bei extremen Körpermassen, Leberzirrhose, Muskel-

erkrankungen, Paraplegie, streng vegetarischer Ernährung – ergibt die eGFR keine verlässlichen Resultate. In diesen Fällen sollten bei entsprechendem Bedarf alternative Marker der Nierenfunktion (z.B. Cystatin C [4], Clearancemessungen von Kreatinin oder exogen zugeführten Markersubstanzen) zur Anwendung kommen. Bei sich schnell wechselnder Nierenfunktion sind die eGFR-Werte ebenfalls nicht zu verwenden.

- In dem von uns labormedizinisch betreuten Kollektiv fallen ca. 15 % aller bei Erwachsenen vorgenommenen eGFR Berechnungen pathologisch aus. In der Bevölkerung haben rund 4 % der Patienten eine eGFR, welche mit einer chronischen Nierenerkrankung Stadium 3-5 vereinbar ist. Mit dem Alter nimmt diese Häufigkeit auf bis zu 50 % zu. [3,5]

Dosierung von Pharmaka

Resultate werden normiert auf eine Körperoberfläche von 1.73m² angegeben. Für die Dosierung von Pharmaka ist jedoch die absolute und nicht die relative Angabe der eGFR wichtig. Insbesondere bei extremen Körpermassen muss die normierte eGFR mit einem Faktor (berechnet aus Körperoberfläche geteilt durch 1.73) multipliziert werden.

Die Körperoberfläche kann z.B. mittels der Mosteller Formel berechnet werden [6]:

$$\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} = \left(\frac{[\text{Grösse (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}]}{3600} \right)^{1/2}$$

Diese und alternative Berechnungen der Körperoberfläche können im Internet z.B. auf unserer Homepage www.risch.ch in der Rubrik «Medizinische Entscheidungshilfen» online vorgenommen werden.

Der Nutzen der Angabe einer eGFR

Der Nutzen einer Angabe der eGFR zusätzlich zum Serumkreatinin ist gut dokumentiert: eine Studie konnte zeigen, dass diese Massnahme den Anteil der Patienten die mit einer chronischen Nierenerkrankung entdeckt werden, vervierfacht wird (von ca. 22 % auf 85 %). [7]

Kosten der eGFR Angabe

Im Rahmen der Kreatininbestimmung kostenlos.

Verantwortlich für den Inhalt

PD Dr. med. Lorenz Risch, MPH

Literatur

- [1] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl. 1): S1 -246.
- [2] Risch L, Huber AR. GFR Bestimmung- neue Empfehlungen; Pipette 2005; 2 (2): 6 -9.
- [3] Risch L, Saely CH, Neyer U, Hoefle G, Gouya G, Zerlauth M, Risch GM, Risch M, Drexel H. Prevalence of decreased glomerular filtration rate in patients seeking non-nephrological medical care – an evaluation using IDMS-traceable creatinine based MDRD as well as Mayo Clinic quadratic equation estimates. Clin Chim Acta. 2007; 378: 71 -7.
- [4] Risch L, Neyer U. Cystatin C zur Bestimmung der Nierenfunktion. Nephroscript 2006; 9 (3): 20 -24.
- [5] Risch L, Saely CH, Gouya G, Hoefle G, Kiss D, Zerlauth M, Risch M, Drexel H, Nydegger U. Prevalence of reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR) in the anemic elderly. Clin Chem Lab Med 2008; 46: A94.
- [6] Mosteller RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987; 317: 1098
- [7] Akbari A, Swedko PJ, Clark HD, Hogg W, Lemelin J, Magner P, Moore L, Ooi D. Detection of chronic kidney disease with laboratory reporting of estimated glomerular filtration rate and an educational program. Arch Intern Med. 2004; 164: 1788 -92.