

Mitteilungen zur aktuellen Labordiagnostik

Frühling 2016

4 Transfusionstherapie im Alter **5** Aldosteron, Renin und der Aldosteron-Renin Quotient (ARQ) **7** Herzlich Willkommen in St. Gallen **8** Patient Blood Management **10** Erster Risch-Velokurier in Schaffhausen **11** GAPP-Forscher erhalten renommierten Pfizer Forschungspreis **12** Akute infektiöse Diarrhö: Diagnostik 2.0 **15** Gemeinsam Freude schenken **16** Programm Berner Kolloquien



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. 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. rer. biol. hum. Ute Wiedemann

Dr. sc. nat. ETH Monika Wydler

Dr. phil. II Manfred Zerlauth

Layout / Gestaltung

IDconnect design solutions · www.id-connect.com

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 
SC2015061801 • www.swissclimate.ch

«Durchheizen» oder doch interpretieren?

Die Labormedizin ist seit Jahrzehnten dadurch geprägt, dass bei klinischen Fragestellungen immer mehr Parameter zur Verfügung stehen, die sich rascher und präziser durchführen lassen. Das Kosten/Nutzenverhältnis verbessert sich dabei fortlaufend aufgrund besserer Eigenschaften der Analytik, vor allem aber auch der zunehmenden Pathognomie von einzelnen Parametern oder von Parameter-Kombinationen. Der Fortschritt in der Diagnostik beruht auf den grossen Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen, deren Ziel es sein muss, das klinische Problem stets im Fokus zu haben. Im klinischen Alltag sind Richtlinien und Abklärungsalgorithmen recht hilfreich. Oft sind diese jedoch nicht umgehend zur Hand und hinken zeitlich nicht selten dem raschen Diagnostik-Fortschritt hinteran.

Im Bewusstsein um diese Situation haben wir den Ansatz darin gefunden, dass wir uns neben dem stetigen Bemühen um die beste Analytik uns wissenschaftlich in Forschung und Lehre betätigen. Dies garantiert, dass wir mit den neusten Entwicklungen Schritt halten und uns bezüglich der Validität von Testverfahren eine eigene Meinung bilden können. Aus den zahlreichen Studien, die von uns in Fachzeitschriften publiziert wurden, sei auf die SENIORLABOR-Studie, die PRADO-Studie und die GAPP-Studie verwiesen. Bei ersterer wurden Referenzintervalle für über 100 Laborparameter spezifisch für die Schweizer Population (F und M, nach Altersklassen) ermittelt. In der PRADO-Studie haben wir das Ziel, die Entstehung der Präeklampsie besser verstehen und vorhersagen zu können. Mit der dritten grossen Studie, die seit 5 Jahren in Zusammenarbeit mit dem Universitäts-Spital Basel läuft, wird bei einer Kohorte von mehr als 2000 Probanden nach Parametern gesucht, die frühzeitig auf die Entwicklung einer Hypertonie und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren hinweisen.

Diese und andere wissenschaftliche Arbeiten, die über das «Durchheizen» von Proben-Material hinausgehen, haben uns in letzter Zeit viel Anerkennung gebracht. Einerseits durfte ich am Wirtschaftsforum Liechtenstein/Werdenberg/Sarganserland den von «Wirtschaft Regional» verliehenen Preis «Lebenswerk» entgegen nehmen. Vor einigen Wochen erhielten zwei junge Wissenschaftler, Stefanie Aeschbacher und Dr. Philipp Krisai, die massgeblich in der GAPP-Studie mitgearbeitet haben, den hoch angesehenen «Pfizer Forschungspreis» (siehe Beitrag S. 11). Einer meiner Söhne wurde letztes Jahr zum Titular-Professor für klinische Biochemie an der Universität Bern ernannt. Ich glaube, dass wir auf diese grossen Auszeichnungen stolz sein dürfen. Letztlich hoffen wir, dass wir damit einen messbaren Beitrag zur Weiterentwicklung der Labormedizin in der Schweiz geliefert haben und weiterhin liefern werden. Für Interessierte verweisen wir aufs Internet und unsere Homepage «www.risch.ch». Übrigens: ein Laborwert erhält seinen eigentlichen Wert nur durch eine kompetente Interpretation.

Ein wenig stolz sind wir darauf, in der Klinik Stephanshorn in St. Gallen, auf 1. März einen weiteren Labor-Standort eröffnen zu können (S. 7). Im Verlauf dieses Jahres wird zusätzlich in Buchs SG ein weiteres Gross-Labor aufgebaut. Darüber haben wir bereits in der letzten Ausgabe berichtet. Die Betriebsbewilligung liegt nun vor.

Speziell verweisen möchte ich in der vorliegenden Ausgabe dieses Reports, der fast ausschliesslich «hausgemacht» ist, auf folgende Beiträge: So nimmt PD Dr. rer. nat. Christoph Seger, unser neuer Abteilungsleiter der Spezialchemie, zu einem Endokrinologie-Parameter (Aldosteron) aus seinem Fachgebiet Stellung (S. 5). Als einziger Gastautor dieser Ausgabe zeigt Prof. Dr. med. R. Henschler, Leiter Blutspendedienst SRK Graubünden, auf, wie eine modernes «Patientenblut-Management PBM» organisiert sein müsste (S. 8). Auf Seite 12 beschreibt PD Dr. med. Thomas Bodmer einen neuen interessanten Abklärungsweg für akute bakterielle Darmerkrankungen.

Das vergangene Jahr liegt schon ein paar Wochen hinter uns. Wir möchten es jedoch nicht unterlassen, Ihnen für die sehr erfreuliche Zusammenarbeit ganz herzlich zu danken. Wir hoffen, dass wir Ihr Vertrauen, dass Sie uns gewährt haben, durch eine zuverlässige Zusammenarbeit auch im laufenden Jahr gewinnen können.

Freundliche Grüsse



Dr. sc. nat. Gert Risch

Transfusionstherapie im Alter

Prof. em. Dr. med. Urs Nydegger Jedes Jahr werden weltweit ~ 230 Millionen chirurgische Eingriffe getätigt. Noch immer bleibt das Ausmass des Nutzen/Schaden Verhältnisses bei intraoperativen Bluttransfusionen unbekannt und wird wohl im Rahmen der personalisierten Medizin immer von Fall zu Fall abzuschätzen sein.

Bluttransfusionen bei Notfällen oder beim geplanten Eingriff: kontrastreicher könnte es nicht sein und doch, was wir beim geplanten Eingriff lernen, kann in einiger Hinsicht auf die Notfalltherapie angewendet werden. Dies gilt vor allem für das relativ junge Fachgebiet der Geriatrie, wo der Chirurg sich auch vor Patienten in hohem Alter nicht mehr verschliesst. Das OP-Team rund um den Operationstisch, Anästhesist, Operationsschwester, (Kardio-)Techniker und last-but-not-least das Chirurgenteam, sie alle verfolgen die Entwicklung zahlreicher Laborwerte, darunter Hämoglobin/Hämatokrit, Thrombozytenkonzentration & Funktion sowie plasmatische Gerinnungswerte.

Bei Notoperationen und lückenhaft bekannter Anamnese fehlen allzu oft Vorwerte von Laboranalysen; anders bei elektiver Chirurgie wo man heute über detailliertes Vorwissen, meist aus der Anästhesiesprechstunde, verfügt und der Patient labormässig und hinsichtlich Medikamenten-Einnahme optimal vorbereitet wird. Eine bis zwei Wochen vor elektiver Chirurgie werden bedarfsweise Thrombozytenhemmer oder Antikoagulantien abgesetzt. Erythropoetin, i.v. Eisen oder p.o. ein Gramm des Fibrinolyse-Hemmers Tranexamsäure können noch auf den Transfusionsbedarf vermindern einwirken, wenn dieser nicht durch präoperative Eigenblutspenden gänzlich entfällt.

Das Durchschnittsalter der Bluttransfusionsbedürftigen Patienten hat sich im letzten Jahrzehnt nochmals erhöht und liegt heute bei über 70 Jahren, wie anlässlich der unlängst abgehaltenen Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin, DGTI 2015, vom Blutspendedienst Schleswig-Holstein an einem grossen Kollektiv berichtet wurde.

Zahlreiche klinische, meist retrospektive Studien zeigen, dass bei älteren Patienten ähnliche Richtwerte zum Verschreiben

von Blutprodukten angewendet werden wie bei chirurgischen Patienten um die 50 oder jünger. Spitaleintritte von Senioren erfolgen mit Checklisten (comprehensive geriatric assessment) – und doch: mit der Erhebung von Referenzwerten bei gesunden Seniorinnen und Senioren finden wir infolge Ausdehnung unseres Lebensalters erstaunlich wenig. Allerdings bekunden Anästhesisten & Chirurgen rund um den Globus einiges Interesse an altersspezifischen Eigenschaften der Blutversorgung von geriatrischen Patienten mit der Kernfrage: darf/soll man Seniorinnen und Senioren restriktiv transfundieren oder im Gegenteil: brauchen alte Menschen schon bei geringstem intraoperativen Blutverlust reichlich Erythrozytenkonzentrate. Klinische Studien werden laufend bekannt – der Endpunkt ist nicht etwa lediglich das Überleben bei nicht transfundierter Reduktion der Hämoglobinkonzentration bis hinunter auf 3g/dl, wo Transfusionsverweigernde Zeugen Jehovas doch ab und zu überlebt haben, sondern die **postoperative Erholung**. Diese soll von rascher Wundheilung, Infektionsfreiheit und nur kurz dauerndem oder fehlendem postoperativem Delirium geprägt sein – alles Zeichen einer guten O₂-Versorgung der Gewebe, welche schon während der Operation beginnen soll. So werden in der neueren Literatur transfusions-restriktive Auslöser zur Erythrozytenabgabe um 70 g/L postuliert und 90 bis 100 g/L für liberale Transfusions Trigger. Eine Anamnese mit koronar-arterieller Herzkrankheit oder anderen Risikofaktoren beeinflussen den Moment der Transfusion im einzelnen Fall entscheidend.

Das Referat von Dr. med. Martin Risch am DGTI Kongress 2015 mit dem Titel: «Resultate der Erhebung von Labor-Referenzintervallen (RI) bei gesunden Seniorinnen und Senioren könnten die geriatrische Transfusionsstrategie beeinflussen» wurde von der Transfusionsgemeinschaft denn auch mit lebhaftem Interesse aufgenommen. Während dieser Sitzung mit Thema «Kli-

nische Hämotherapie», rapportierte Kollege Risch besonders bei über 80-, wenn nicht >85-jährigen Referenzintervalle, welche an der unteren Grenze zwischen 110 und 120 g/L zu liegen kommen. Gemäss konventionellen Referenzintervallen, welche die Altersentwicklung nicht berücksichtigen, würde es sich hier um eine «milde Anämie» handeln. Daraus ergibt sich unweigerlich die Frage, ob sich Senioren im letzten Lebensabschnitt an eine leichte physiologische Anämie gewöhnt hätten; allzu voreilig mag man daraus schliessen, als OP-Patienten bräuchten ältere Menschen weniger Transfusionen. Ob dies ein Trugschluss ist oder nicht, liess Dr. Risch offen: nicht auszuschliessen, dass im Gegenteil Seniorinnen und Senioren, ähnlich z.B. herzoperierte Kleinkinder, schon bei geringstem operativen Abfall des Hämatokrits auf Werte von mindestens 35% auftransfundiert werden sollten.

Besten Dank Herrn Prof. Dr. med. Christian A. Seiler, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital Bern, für kritische Durchsicht des Manuskripts.

Autor

Prof. em. Dr. med. Urs Nydegger
FAMH Hämatologie und Klinische Immunologie
FMH Innere Medizin und Hämatologie
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Liebefeld
urs.nydegger@risch.ch

Aldosteron, Renin und der Aldosteron-Renin Quotient (ARQ)

PD Dr. rer. nat. Christoph Seger Normokalämischer primärer Hyperaldosteronismus (PHA) ist ein häufiger Grund für sekundäre Hypertonie. Beim PHA liegt eine zumindest teilautonome Sekretion von Aldosteron aus den Nebennieren vor, welche durch Belastung mit Kochsalz nicht supprimierbar ist – d.h. durch das Renin/Angiotensin/Aldosteron System (RAAS) nicht mehr reguliert wird.

In den allermeisten Fällen liegt dieser Überproduktion ein Aldosteron-produzierendes Adenom (APA, Conn-Syndrom, i. d. Regel unilateral) oder ein durch eine bilaterale Nebennierenhyperplasie hervorgerufener idiopathischer Hyperaldosteronismus (IHA) zu Grunde. Systemisch führt der erhöhte Aldosteronspiegel zu Natriumretention, Kaliumverlust, arterieller Hypertonie und kardiovaskulären Schädigungen.

Da der PHA mit einer Prävalenz von rund 10% im nicht selektionierten Krankengut der Hypertoniker und einer entsprechend höheren Prävalenz (20-30%) bei therapieresistenten Hypertonikern eine häufige Ursache der sekundären Hypertonie darstellt, ist es notwendig im Zuge der Differentialdiagnostik der Hypertonie-Abklärung ein Such-Verfahren zum Ausschluss des PHA einzusetzen.

Labordiagnostisch kann der PHA durch seine Assoziation mit einem erhöhten Plasma-Aldosteronspiegel (PAC) bei gleichzeitiger Unterdrückung der Renin-Sekretion in das Plasma (PAR) erfasst werden. Es hat sich gezeigt, dass nicht die Einzel-Parameter sondern die aus Aldosteron und Renin gebildete Ratio, der Aldosteron-Renin Quotient ($ARQ = PAC/PAR$, auch oft als ARR bezeichnet), die grösste prädiktive Stärke besitzt. So kann der ARQ einen PHA bereits anzeigen, wenn sich die Einzelparameter durchaus noch im Normalbereich der Referenzpopulation bewegen (mässige Aldosteron Erhöhung/mässige Renin Unterdrückung).

Ein Screening ist nach den Empfehlungen der «Endocrine Society» bei Hypertonikern empfohlen, wenn diese ein erhöhtes Risiko für einen PHA aufweisen.

Indikationen für eine ARQ Bestimmung

- Mässige/Schwere Hypertonie (Grad 2 RR 160-179/100-110 mm Hg, Grad 3 RR > 180/110 mm Hg)
- Medikationsresistente Hypertonie (RR > 140/90 trotz Einsatz einer Kombination aus drei Hypertensiva inkl. Diuretikum)
- Hypertonie mit spontaner oder diuretika-induzierter Hypokaliämie
- Hypertonie bei adrenalem Inzidentalom
- Hypertonie und/oder Apoplexie in jungen Jahren (< 40) in Zusammenschau mit einer entsprechenden Familien-Anamnese
- Bei erstgradigen Angehörigen von Patienten mit PHA

Analytik des ARQ

Die bis dato aus verschiedenen Materialien getrennt durchgeführte und manuell aufwändige Aldosteron Konzentrationsbestimmung und Renin-Aktivitätsbestimmung (beide Radio-Immunoassays, RIA) wird durch eine gemeinsame automatisierte Bestimmung mittels Chemolumineszenz-Immunoassay (CLIA) ersetzt. Dadurch kann eine zeitnahe (werktägliche) Abarbeitung der Proben garantiert werden.

Für die gemeinsame Bestimmung von Aldosteron, Renin und des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) ist nur noch eine Probe (ausschliesslich EDTA-Plasma, gefroren) notwendig. Sollte Aldosteron separat angefordert werden, kann diese Bestimmung wie bisher auch aus Serum oder Urin durchgeführt werden.

Patientenvorbereitung:

Die präanalytischen Einschränkungen und die Massnahmen zur Patientenvorbereitung bleiben vom Methodenwechsel unberührt und gelten weiterhin.

- Zur Vermeidung falsch negativer Resultate Aufhebung einer etwaigen Kochsalzbeschränkung in der Diät.
- Ein Kalium-Mangel sollte ausgeglichen werden da dieser ebenfalls zu falsch negativen Ergebnissen führen kann.
- Medikamente und Nahrungsmittel mit deutlichem Einfluss auf den ARQ müssen vor der Analyse abgesetzt werden.

Mindestens 4 Wochen vor der Testung sind abzusetzen:

- Erniedrigung der ARQ (falsch negativ)
- Mineralokortikoid-Antagonisten wie Spironolacton, Eplerenon oder Drospirenonhaltige Kontrazeptiva
 - Kaliumsparende Diuretika wie Triamteren, Amilorid

Erhöhung des ARQ (falsch positiv)

- Produkte mit Süssholzwurzel (*Liquiritiae Radix* aus *Glycyrrhiza glabra*)-Anteil (wie Lakritze oder auch diverse Tee-Mischungen gegen Husten oder Magenbeschwerden)

Sollte nach Absetzen der oben genannten Medikamente der ARQ nicht aussagekräftig sein und sollte es möglich sein die Hypertonie mit interferenzarmer Medikation (siehe unten) zu kontrollieren, dann sollten folgende Medikamente, welche den ARQ ebenfalls beeinflussen können, auch abgesetzt werden.

Mindestens 2 Wochen vor der Testung sind wenn möglich abzusetzen:

Erhöhung des ARQ (falsch positiv)

- Betablocker
- Zentrale alpha2-Agonisten (wie Clonidin, alpha-Methyl-DOPA)
- Östrogen, NSAID

Erniedrigung der ARQ (falsch negativ)

- ACE Hemmer
- AT1 Rezeptorblocker
- Renin-Inhibitoren
- Schleifendiuretika, Thiazid-Diuretika

- Kalzium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z.B. Nifedipin)

Unbedenklich sind (und können damit zur Therapie der Hypertonie herangezogen werden)

- alpha-1 Antagonisten wie Prazosin, Doxazosin, Terazosin
- Kalzium-Kanal Antagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ wie Verapamil, Diltiazem
- Hydralazin

Abnahme und Probengewinnung

Stressfreie Abnahme (5 - 15 min in Ruhe sitzen) am mittleren Vormittag (mindestens 2 Stunden nach dem Aufstehen) in ein Standard-EDTA Röhrchen bei Raumtemperatur. Hämolyse ist unbedingt zu vermeiden, das **Röhrchen darf auch nach der Abnahme nicht gekühlt** werden (Kühlung führt zur ex vivo Renin-Bildung und damit zu falsch negativen Ergebnissen). Die Probe **umgehend zentrifugieren** und das Plasma (Minimum 1 ml) sofort von den Zellen trennen und einfrieren. Lagerung und Transport müssen gefroren (zumindest -20 °C) erfolgen.

Einheiten und Referenzbereiche

Aldosteron (pmol/L) und Renin (mU/L)
Die Einheit für Aldosteron bleibt unverändert, bei Renin kommt es zu einer Anpassung der Einheit, da ja nicht mehr die Renin-Aktivität sondern die Renin-Konzentration erfasst wird.

Umrechnungsfaktoren:

Aldosteron:

$$1 \text{ ng/L} * 2.77 = 1 \text{ pmol/L}$$

$$1 \text{ pmol/L} * 0.36 = 1 \text{ ng/L}$$

Renin:

$$1 \text{ mU/L} = 0.60 \text{ ng/L}$$

$$1 \text{ ng/L} = 1.67 \text{ mU/L}$$

Die neuen Referenzbereiche wurden in der «Gutenberg Health Study» erarbeitet (GHS, Kollektiv 7584 Männer, 7426 Frauen) und gelten für die Abnahme in ruhender (liegender) Position. Aufgrund des grossen Kollektives war bei Erwachsenen eine Stratifizierung nach dem Geschlecht und Alter möglich. Die Aldosteron-Referenz-

Abb. 1: Sensitivität und Spezifität des ARQ

Cut-Off (ng/L/ng/L)	Sensitivität Erkennung PHA (%)	Spezifität gegenüber essentiell Hypertonen (%)	Spezifität gegenüber Normotensiven (%)
18	98	82	89
19	98	86	91
20	92	86	91

werte für Kinder werden aufgrund der guten Assay-Vergleichbarkeit vom RIA Assay übernommen. Alle Referenzbereiche können dem Analysenverzeichnis unter (www.risch.ch) entnommen werden.



Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ)

ACHTUNG: um die Vergleichbarkeit mit gängiger Literatur zu erleichtern wird der ARQ abweichend von den Dimensionen der Einzel-Analyte Aldosteron und Renin in den Einheiten ng/L pro ng/L, d. h. dimensionslos, angegeben. Beim Vergleich von ARQ-Resultaten aus verschiedenen Laboratorien muss auf die gewählten Methoden und Einheiten geachtet werden.

Die ROC-Analyse zur Ermittlung des diagnostischen Grenzwertes basiert auf einer Untersuchung der Arbeitsgruppe von Dr. Martin Bidingmaier/Universität München an einem Kollektiv von 298 Patienten. Die Selektion der PHA Gruppe (n = 50) in diesem Kollektiv erfolgte nach den Kriterien des deutschen Conn-Registers (www.conn-register.de).

Empfehlung:

ARQ cut-off = 19 ng/L/ng/L (entspricht 11.5 in den Einheiten ng/L/mU/L bzw. 32 in den Einheiten pmol/L/mU/L).

Ergebnis-Interpretation: Bei der Wahl dieses Grenzwertes ist bei fast vollständiger Erfassung des PHA (2% falsch negative Fälle) mit dem fälschlichen Einschluss von nur 14% der untersuchten Hypertoniker zu rechnen (Abb. 1). Bei einem ARQ

> 19 besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines PHA, welcher durch einen Bestätigungstest abgeklärt werden muss (z.B. Salzbelastungstest, Fluorocortison-Hemmtest). Auf Grund des Absinkens des Renin-Spiegels mit zunehmenden Alter muss bei älteren Patienten (>60 Jahre) mit einer Zunahme falsch positiver Ergebnisse der ARQ Screening-Messung gerechnet werden.

Auf einen Blick

- **Für Aldosteron, Renin und ARQ ist nur noch ein Röhrchen (1 ml EDTA Plasma, tiefgefroren) notwendig** (alternative Probe bei Aldosteron alleine = Serum)
- **Deutlich schnellere Ergebnisse** (Bestimmung jeden Werktag)
- **Der ARQ ist methodenspezifisch und durch den Abgleich mit dem Deutschen Conn-Register klinisch gut evaluiert.**

Das labormedizinische zentrum Dr Risch führt die neue Analysetechnik ab 10. März 2016 ein.

Literatur

auf www.risch.ch/riport81

Autor

PD Dr. rer. nat. Christoph Seger
Abteilungsleiter Spezialchemie
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Schaan
christoph.seger@risch.ch

Herzlich Willkommen in St. Gallen

Am 1. März ist der neue Standort der LMZ Dr Risch Gruppe in St. Gallen erfolgreich in die Produktion gestartet. Das Team um Dr. med. Walter Fierz und Kirsten Hahn sorgte gemeinsam mit dem Projektteam «Integra» für einen reibungslosen Übergang des Labors der Hirslanden Klinik Stephanshorn zum labormedizinischen zentrum Dr Risch.



Kirsten Hahn, Leitende BMA · Katrin Opprecht-Bobst · Natalie Schaeztle, Stv. Leitende BMA · Ramona Fernandes-Schällibaum · Tamara Schneider



Ulrike Stangl · Roxane Vaucher · Kathrin Wasem · Karin Messmer · Walter Fierz, Laborleiter

Die Führung der Hirslanden Klinik Stephanshorn in St. Gallen hat im vergangenen Jahr den Beschluss gefasst, das hauseigene Labor aus dem bestehenden Klinikbetrieb auszugliedern. Das labormedizinische zentrum Dr Risch war zu diesem Zeitpunkt bereits Laborpartner der Klinik und für die Analysen, die über das hauseigene Spektrum hinausgingen, beauftragt.

Nach ersten Gesprächen folgten eine detaillierte Konzeptions- und Planungsphase. Nach abschliessender Einigung wurde ab dem 2. Quartal 2014 das Projekt sukzessive realisiert. Nach getätigten Investitionen in die Modernisierung des Geräteparks und in die Räumlichkeiten verfügt der neue Standort der LMZ Dr Risch Gruppe über ein erweitertes Analysenangebot vor Ort und ein eingespieltes Team, das

zuvor in gleicher Formation in der Hirslanden Klinik Stephanshorn zusammengearbeitet hat. Unter der neuen Leitung von Dr. med. Walter Fierz (FAMH Klinische Immunologie) erhält das Team eine erfahrene labormedizinische Leitung. Walter Fierz ist ausgewiesener Immunologe und seit mehr als 6 Jahren in der LMZ Dr Risch Gruppe tätig. Unter seiner Regie wurden die Allergie- und Liquordiagnostik ebenso wie die Labordiagnostik von Gammopathien umfangreich und innovativ ausgebaut (s. short-Riport 38, 42).

Mit dem neuen Standort in St. Gallen wurde zusätzlich das Serviceangebot im Raum St. Gallen Stadt um einen Velokurier erweitert. Ab dem jetzigen Zeitpunkt ist das Laborteam für ihre Auftraggeber in der Klinik und der Region Ansprechpartner

in Sachen Laboranalytik und innerhalb des Klinikgebäudes an der Brauerstrasse 95 in St. Gallen erreichbar.



Sitz des neuen Standortes in St. Gallen in der Hirslanden Klinik Stephanshorn

Autor

Projektteam «Integra»
labormedizinisches zentrum Dr Risch ·
Schaan/St. Gallen

Patient Blood Management aus der Sicht des RBSD Graubünden

Reinhard Henschler Unter Patient Blood Management (PBM) versteht man eine transparent geregelte, qualitätsgesicherte und den Erkenntnissen der Wissenschaft entsprechende Verordnung und Verabreichung von Blutprodukten. Hierzu wurden in den letzten Jahren neue Ergebnisse, die insbesondere aus klinischen Studien gewonnen wurden, in die tägliche Praxis umgesetzt. Im Folgenden werden entscheidende Schritte in der Konzeption des PBM dargestellt, den nationalen und internationalen Entwicklungen gegenübergestellt und ihre Umsetzung in der Praxis analysiert. Blutspendedienste übernehmen hierbei oft eine zentrale Rolle und leisten wichtige Unterstützung.

Bluttransfusionen – lebensrettend oder unnötig?

Es ist unumstritten, dass die rasche und zuverlässige Verfügbarkeit von Blutprodukten in vielen akuten klinischen Situationen lebensrettend ist. Ein gut organisiertes PBM im Spital nimmt die professionelle Organisation von Transfusionen in Notfallsituationen ebenso unter die Lupe wie den Verbrauch und die indikationsgesteuerte Verabreichung in anderen Bereichen, wie bei chronisch Kranken oder bei elektiven Operationen. Hierfür gibt es wichtige Gründe. So hat eine Reihe internationaler klinischer Studien, die erstmals auch prospektiv und randomisiert angelegt waren gezeigt, dass die Nichteinhaltung sogenannter Transfusionstrigger in messbaren klinischen Nachteilen für die betroffenen Patienten resultieren kann (Goodnough L, Blood management: transfusion medicine comes of age, Lancet 2013 381:1792, 2013. Goodnough et al., Concepts of blood transfusion in adults, Lancet 2013 381:1845). Dies war z.B. bei herzchirurgischen Patienten oder Tumorkranken der Fall, wenn sogenannte Transfusionstrigger für EK nicht eingehalten wurden. Auch eine «Untertransfusion» kann für die Patienten eine Bedrohung darstellen. Ein professionelles Management der Blutversorgung ist daher ein unverzichtbarer Baustein einer sicheren medizinischen Versorgung in unseren Spitälern.

Säulen des PBM

Die drei Säulen des PBM sind in Abb. 1 dargestellt. In der **Säule 1** geht es darum, die immer wieder bei Patienten vorhandene präoperative Anämie frühzeitig zu erkennen und wenn möglich zu behandeln. Ein Vorgehen hierzu wird in Abb. 2 gezeigt. Dies reduziert nicht nur die Frequenz von Bluttransfusionen bei geplanten Operatio-

Abb. 1: Die drei Säulen des Patient Blood Managements

1. Optimierung der präoperativen Anämie

- Anämiesprechstunde bei elektiven Eingriffen (Transfusionsrisiko > 10%)
- transfusionsspezifische Konsile
- Korrektur vor Operation

2. Rationaler Einsatz von Erythrozytenkonzentraten

- Definition von Transfusionstriggern
- Überwachung der Einhaltung der Transfusionstrigger
- Erstellen eigener Zahlen
- Abgleich mit wissenschaftlicher Literatur

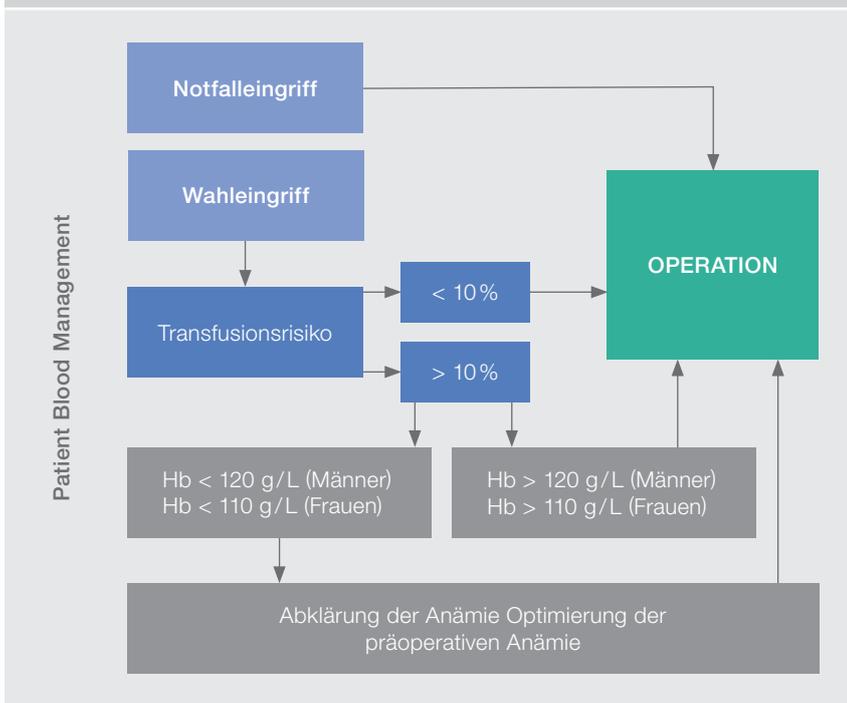
3. Weitere Fremdblutsparende Massnahmen

- Einsatz von Cell-Saver
- Wärmemanagement
- Point-of-Care Diagnostik
- Gerinnungsmanagement
- restriktive Blutentnahmen

nen. Ein adäquates Hb unter der Operation wirkt sich zudem positiv auf die Belastbarkeit und die postoperative Erholung der Patienten aus. Zusätzlich werden bei korrekter Durchführung der Säule 1 immer wieder auch bisher nicht bekannte Grunderkrankungen erkannt und können behandelt werden. Vor Wahloperationen ist dies sowohl vorteilhaft für die Patienten wie auch ethisch geboten. Auch die Notfalltransfusion sollte über die Säule 1 reguliert werden, um klare Vorgehensweisen zu definieren, die für bestimmte Patienten und Situationen eindeutig geregelte Abläufe vorgeben. Blutspendedienste können hier ihre Fachkompetenz in idealer Weise einbringen. Aus Sicht des Regionalen Blutspendedienstes Graubünden wirkt sich die enge Zusammenarbeit mit zwei Kantonsspitalern und mehreren umliegenden weiteren Spitälern sehr positiv auf den Dialog mit den Spitalärzten aus, die das PBM praktizieren.

Die **zweite Säule des PBM** betrifft den rationalen Einsatz von Erythrozytenkonzentraten (EK). Hierzu ist ein häufig eingeschlagener Weg, aus hauseigenen Daten den erwarteten Transfusionsbedarf bei bestimmten Operationstypen zu ermitteln. Diese sollten mit der wissenschaftlichen Literatur verglichen werden. Wichtig ist die Definition, Begründung und die Einhaltung von indikationsbezogenen Transfusionstriggern. Letztlich bleibt die Indikationsstellung zur Transfusion jedoch immer eine auf den Patienten und seine aktuelle klinische Situation abgestimmte Einzelfallentscheidung. Das PBM hinterfragt jedoch die Regeln hierfür und macht klare Vorgaben für ein mit den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen abgestimmtes Vorgehen. Die Hämoglobinwerte im Blut der Patienten vor und nach Transfusionen von EK sollen ermittelt und regelmässig überprüft werden, um die Einhaltung der etablierten Transfusionstrigger im eigenen Spital zu gewährleisten. Auswertungen der

Abb. 2: Korrektur der präoperativen Anämie im Rahmen der PBM Säule 1



einzelnen operierenden Ärzte können ergänzend Hinweise geben und zeigen, wie wichtig auch die Operationstechniken für die Umsetzung der Säule 2 sind. Empfehlenswert für die Umsetzung der Säule 2 ist die Aufstellung hauseigener Transfusionskataloge, die für die einzelnen operativen Fächer und ihre typischen bzw. häufigen Indikationen oder OPs auf der Basis der wissenschaftlichen Literatur standardisierte Vorgehensweisen etablieren. Hierzu gehört es zu definieren, wann bei einer OP Blutkonserven bereit gestellt werden und wann ein «type and screen» durchgeführt wird (Bestimmung der Blutgruppe und Antikörpersuchtest), sodass im Bedarfsfall rasch Blut zur Verfügung gestellt werden kann. Gegebenenfalls sollten bereits fertig zugeordnete Erythrozytenkonzentrate am OP-Tisch bereitstehen, etwa bei grösseren Tumor- oder Gefäss-Operationen.

Der Blutspendedienst kann hier durch Übernahme zentraler Aufgaben wie der Redaktion und/oder Federführung bei der Erstellung, Abstimmung und Umsetzung von Transfusionsrichtlinien oder einer Transfusionsordnung seine Fachkompetenz einbringen, wichtige Impulse geben

und die Zusammenarbeit der einzelnen klinischen Departemente koordinieren.

In der **dritten Säule des PBM** wird der Einsatz weiterer fremdblutsparender Massnahmen geregelt. Hierzu gehört die konsequente Reduktion von Blutverlusten durch die Anpassung von Operationstechniken, der Einsatz von sogenannten Cell-Savern, und ein an die Situation adaptiertes Wärmemanagement der Patienten. Auch Point-of-Care Diagnostik ist vor Ort hilfreich, um die Konsequenzen evtl. Blutverluste zu erfassen und allfällige Transfusionen durch aktuelle funktionelle Ergebnisse gesteuert zu adjustieren. Beim Gerinnungsmanagement sind hierfür in den letzten Jahren wichtige neue Konzepte etabliert worden, so zum Beispiel ein durch ROTEM Point-of-Care Geräte gesteuertes Gerinnungsmanagement.

Restriktive Blutentnahmen. Ein weiterer, nicht schwierig zu etablierender, Teil der dritten Säule ist die Umstellung auf restriktive Blutentnahmen. Eine Überprüfung der Verwendung der für labordiagnostische Zwecke entnommenen Blutmengen ergibt schnell, dass in den meisten Fäl-

len viel Blut verworfen wird. Hier kann eine Umstellung auf generell 5 ml Röhrchen schon messbare Entlastung der Patienten bringen.

Die **Eigenbluttransfusion** ist eine seit langem etablierte Massnahme, die ebenfalls unter die dritte Säule fällt. Sie kann indiziert sein, wenn die Zeit vor der Operation ausreichend ist und keine präoperative Anämie vorliegt. Aus mehreren Gründen wird sie heute wenig favorisiert und eingesetzt:

- Die heute vorhandene sehr hohe Sicherheit von Fremdblutprodukten,
- die Tatsache, dass auch Eigenbluttransfusionen spezifische Nachteile mit sich bringen, wie eine gegenüber Fremdblutprodukten erhöhte bakterielle Kontaminationsrate,
- die auch bei Eigenblutkonserven nicht auszuschliessenden Verwechslungsmöglichkeiten und
- letztlich auch finanzielle Aspekte, denn die Mehrzahl der Konserven wird meist nicht gebraucht und verworfen.

Regelung der Abläufe und Verantwortlichkeiten

Die Umsetzung des PBM lebt vom Engagement der Beteiligten. Es ist wichtig, Verantwortlichkeiten für die einzelnen Bereiche festzulegen und die Ansprechpartner zu benennen. Hierzu erfolgen Aufgabenzuteilungen in Stellenbeschrieben. Die Erarbeitung einer Transfusionsordnung und die Übertragung der Aufgabe der Koordination des PBM und weiterer Aspekte der transfusionsmedizinischen Versorgung können so geregelt werden.

Zusammenarbeit im Spital

Die enge Zusammenarbeit mit dem Zentrallabor am Kantonsspital Graubünden schafft mit der Laborkommission eine ideale Voraussetzung für die Interaktion mit den klinischen Fachdisziplinen. Hier werden Entscheidungswege für das PBM mit Vertretern der involvierten klinischen Fachdisziplinen gemeinsam erarbeitet, diskutiert und den klinischen Departementen als abgestimmte Vorlagen möglichst umsetzungsreif vorgelegt.

Erster Risch-Velokurier in Schaffhausen

Besondere Aspekte aus der Sicht von Blutspendediensten

Blutspendedienste sind aufgrund ihrer Fokussierung auf die Belange der Transfusionsmedizin und ihrer oft langjährigen fachübergreifenden Erfahrungen, ihrer Übersicht über die regionale Blutversorgung, ihrer Einbindung in die Hämovigilanz aufgrund der durch sie hergestellten Blutprodukte und des bei ihnen vorhandenen medizinischen Fachwissens ein wichtiger Partner im Scharnier zwischen Blutversorger und klinischem Anwender. Im Bereich Zentral- und Ostschweiz hat sich vor kurzem die **Konferenz der SRK Blutspendedienste Zentral- und Ostschweiz (ZOCH)** konstituiert. Sie besteht aus den Regionalen Blutspendediensten SRK Zentralschweiz, Zürich, St. Gallen und Graubünden. Sie hat sich zum Ziel gesetzt, gerade im Bereich der optimalen Versorgung der Spitäler und Arztpraxen mit Blutprodukten und transfusionsmedizinischen Dienstleistungen bestehende Erfahrungen zu bündeln, Synergien zu nutzen und die Entwicklung neuer Konzepte der transfusionsmedizinischen Versorgung in ihren Versorgungsgebieten anzubieten, die sich eng an den Bedürfnissen der Patienten und Spitäler orientieren. Hierzu gehört auch die professionelle Organisation des PBM. Weitere Vorteile können durch die Präsenz der Blutspendedienste vor Ort erzielt werden. So entfällt beispielsweise dann, wenn der Blutspendedienst im Spital vor Ort das Blutdepot betreibt, die Notwendigkeit einer eigenen Vorhaltung von Blutprodukten, und die optimale Umsetzung von PBM Konzepten kann mit allen Beteiligten in möglichst unmittelbarer Zusammenarbeit vor Ort geleistet werden.

Sie sind in der Stadt Schaffhausen unterwegs und werden flugs durch einen flinken Velofahrer überholt? Gut möglich, dass es sich um unseren neuen Risch-LabExpress-Velokurier handelt!

Seit einigen Monaten werden in Schaffhausen die Laborproben nicht nur durch unseren Kurierdienst mit dem Auto, sondern rasch und oekologisch auch mit dem

Velo abgeholt! Wir sind stolz, dass wir damit einen kleinen, wenn auch nicht weniger wichtigen Beitrag für die Umwelt leisten!



Autor

Prof. Dr. Reinhard Henschler
Ärztlicher Leiter und Geschäftsführer
Blutspendedienst SRK Graubünden
Loestrasse 170 · 7000 Chur
reinhard.henschler@blutspende-gr.ch

GAPP-Forscher erhalten renommierten Pfizer Forschungspreis

GAPP Studie Zwei junge Nachwuchsforscher aus dem GAPP-Team haben am 28.1.2016 in Zürich den Pfizer Forschungspreis erhalten. Er gilt als einer der renommiertesten Preise für Forscher in der Schweiz. Die GAPP-Studie mit über 2000 Teilnehmenden aus Liechtenstein untersucht die Ursachen für die Entwicklung des Bluthochdrucks. Noch ist dieses Feld zu wenig erforscht, die Studie soll dies ändern.



V.l.n.r.: Martin Risch · Stefanie Aeschbacher · David Conen · Philipp Krisai · Lorenz Risch

Stefanie Aeschbacher und Philipp Krisai, wissenschaftliche Mitarbeitende im GAPP-Team konnten am 28.1.2016 den Pfizer-Preis in der Sparte kardiovaskuläre Erkrankungen entgegennehmen. Der Pfizer Forschungspreis zählt zu den bedeutendsten Medizinforschungspreisen der Schweiz und wird seit 25 Jahren jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern verliehen, die an Schweizer Forschungsinstituten oder Spitälern herausragende und zukunftsweisende Beiträge für die Grundlagenforschung oder klinische Forschung erbracht haben. Er wird in den fünf Bereichen Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie; Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie; Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems; Onkologie sowie Pädiatrie vergeben. Bis heute wurden 257 junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit dem Preis geehrt. Das Preisgeld beträgt 15'000 Schweizerfranken pro Prämierung (siehe auch www.pfizerforschungspreis.ch).

Die beiden jungen Forscher gehören seit Beginn zum GAPP-Team und arbeiten am

Universitätsspital Basel, einem der Initianten und Motoren des GAPP-Projekts. Mit der prämierten Arbeit «Glucagon-like peptide-1 and blood pressure in young and healthy adults from the general population», welche in der weltweit renommierten Zeitschrift «Hypertension» erschienen ist, untersuchten die Forscher, warum Störungen des Zuckerstoffwechsels wie Diabetes mellitus und Hypertonie häufig gemeinsam vorkommen. Wohl ist bekannt, dass beide Erkrankungen gemeinsam vorkommen können. Allerdings sind die Ursachen dieses gemeinsamen Vorkommens nur unzureichend erforscht. Mit dem Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) konnten die Forscher in ihrer Arbeit bei Gesunden ein Hormon identifizieren, welches möglicherweise die gemeinsame Entwicklung von Insulinresistenz, Übergewicht und Hypertonie verursachen und erklären könnte. Dabei war es wichtig, dass viele Personen bei der GAPP-Studie mitgemacht haben und dass bei der Blutdruckmessung die präziseste Messung über 24 Stunden, zur Anwendung gekommen ist. Mit den neuen Erkenntnissen konnten wichtige Zu-

sammenhänge erkannt werden, welche in Zukunft die Wahl der Therapieoptionen beeinflussen könnten.

Die GAPP-Studienleiter Professor David Conen vom Universitätsspital Basel sowie Professor Lorenz und Dr. Martin Risch von den labormedizinischen zentren Dr Risch freuen sich über die Auszeichnung der jungen Forscher im Team. «Natürlich sind wir stolz, wenn die Forschungsergebnisse unseres Teams auf eine so hochkarätige Anerkennung treffen. Dies gibt vor allem den jungen Forschern eine hohe Motivation, an dieser lebenswichtigen Forschung weiterzuarbeiten. Ein grosser Dank geht an die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer. Die Verleihung dieses Preises zeigt, wie wichtig ihr Beitrag ist und dass daraus überaus relevante medizinische Erkenntnisse gewonnen werden können», so Lorenz Risch. Die Initianten erwarten sich von der GAPP-Studie relevante Erkenntnisse für die Entstehung des Bluthochdrucks. Mechanismen sollen besser erkannt, Diagnosen besser gestellt und die Behandlung der Patienten besser angepasst werden. 2010 gestartet, ist das Projekt mit über 2000 Teilnehmenden aus Liechtenstein inzwischen zu einer erfolgreichen Organisation geworden, die auch international für grosse Aufmerksamkeit sorgt.

Autoren

Prof. Dr. med. David Conen, MPH
Studienleiter GAPP · Universitätsspital Basel
Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH
Studienleiter GAPP
labormedizinisches zentrum Dr Risch · 9494 Schaan
info@blutdruck.li · www.blutdruck.li

Akute infektiöse Diarrhö: Diagnostik 2.0

PD Dr. med. Thomas Bodmer Diarrhö wird i.d.R. definiert als «drei oder mehr ungeformte Stuhlentleerungen innerhalb von 24 Stunden». Klingen die Symptome innerhalb von 14 Tagen ab, spricht man von «akuter» Diarrhö¹. Die Ätiologie von Diarrhö ist vielfältig und umfasst neben Infektionen auch zahlreiche nicht-infektiöse Ursachen. Hinweise auf ein infektiöses Geschehen können u.a. ein akuter Beginn, Fieber und ein zeitlich gehäuftes Auftreten sein¹. Ambulant erworbene, akute infektiöse Durchfallerkrankungen sind häufig, meist selbstlimitierend und führen deshalb nur ausnahmsweise und in schwereren Fällen zur Konsultation. Der hier vorliegende Beitrag diskutiert die mikrobiologische Abklärung von symptomatischen Patienten mit akut aufgetretener Diarrhö und vermuteter infektiöser Ätiologie. Persistierende (Dauer > 14 Tage) oder gar chronische (Dauer über vier Wochen) Durchfälle sind nicht im Fokus dieses Beitrags.

Unabhängig vom Mechanismus sind die meisten bakteriellen Gastroenteritiden selbstlimitierend und erfordern, von wenigen Ausnahmen abgesehen, weder eine empirische antibiotische Therapie noch die Veranlassung von Stuhlkulturen: Bis deren Ergebnisse eintreffen, sind die Symptome der meisten Patienten verschwunden, d.h. sie leisten i.d.R. keinen Beitrag zur Patientenversorgung². Davon ausgenommen sind gemäss den Richtlinien der amerikanischen Gesellschaft für Gastroenterologie klinisch schwer verlaufende Fälle mit stark ausgeprägter, anhaltender Diarrhö und Dehydratation, Fieber über 38,5°C und Blutbeimengung im Stuhl³. Besondere diagnostische Erwägungen sind auch bei Reiserückkehrern, bei immunkompromittierten Patienten sowie bei Krankenhaus-assoziiierter Diarrhö und bei zeitlich gehäuftem Auftreten von Krankheitsfällen angezeigt.

Standarddiagnostik – Allgemeine Stuhl bakteriologie

Im short-Riport 41 vom Mai 2015⁴ zur Abklärung der akuten, ambulant erworbenen bakteriellen Diarrhö erläutern wir die Vorteile von hoch integrierten molekularbiologischen Verfahren für den Nachweis der häufigsten bakteriellen Darnpathogene (Tabelle 1). Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass das zeitnahe Vorliegen der Untersuchungsergebnisse für die Patientenerstversorgung von besonderer Bedeutung ist. Gezielte Kulturen werden erst bei positivem Erregernachweis sekundär angesetzt («Reflextestung»), um das Patientenisolat zur Durchführung von Resistenzprüfungen und epidemiologisch bedeutsamen Zusatzuntersuchungen (z.B.

Tabelle 1: Allgemeine Stuhl bakteriologie (Standarddiagnostik)

Bakterielle Darnpathogene

- *Campylobacter jejuni/C. coli*
- *Salmonella* spp.
- *Shigella* spp. / Enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC)
- Enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC)

Erfasst die häufigsten mit akuter Diarrhö assoziierten bakteriellen Darnpathogene. Gezielte Kultur positiver Patientenproben ist Bestandteil der Abklärung und muss nicht speziell verlangt werden (Reflextestung; 4). Die Verwendung des sog. Darninfektions-Sets für den Proben transport verbessert die Nachweisraten der Kulturen speziell von *Campylobacter* und Shigellen.

Serotypisierung) zur Verfügung zu haben. Die Zoonose-Erreger *Campylobacter*, nicht-typhöse Salmonellen und EHEC gehören zusammen mit Shigellen zu den vier in den USA am häufigsten gemeldeten bakteriellen Darnpathogenen⁵. Mit der mikrobiologischen Standarddiagnostik (Tabelle 1) werden demnach die häufigsten bakteriellen Darnpathogene erfasst. So verzeichnet beispielsweise die Schweiz jährlich über 7000 laborbestätigte *Campylobacter*-Infektionen mit Häufungen im Sommer während der Grillsaison und über die Festtage Ende Jahr⁶. Deshalb kann in gegebenem klinisch-epidemiologischen Kontext – beispielsweise bei klinischem Verdacht auf eine Infektion mit *Campylobacter* während der Weihnachtsfeiertage – die Veranlassung der Standarddiagnostik zur Abklärung akut aufgetretener Diarrhö ausreichend und zielführend sein. Durch den Einsatz von Kultur-unabhängigen

Verfahren liegt das Untersuchungsergebnis i.d.R. noch gleichentags vor, vorausgesetzt die Patientenprobe ist bis 11:00 Uhr bei uns im Labor eingetroffen⁴, und liefert so erste, zeitnahe Evidenz für die Planung des weiteren Vorgehens hinsichtlich der Patientenversorgung. Die Einsendung mehrerer Patientenproben pro Episode entfällt, was einerseits der zeitnahen Verfügbarkeit der Untersuchungsergebnisse und andererseits der hohen Sensitivität der eingesetzten molekularbiologischen Verfahren geschuldet ist. Unserer Erfahrung nach tragen die Behandelnden diesem Umstand noch zu wenig Rechnung; der Verzicht auf die Einsendung von mehr als einer Probe pro Patient und Episode trägt aus unserer Sicht einiges Sparpotential in sich.

Alle positiv getesteten Stuhlproben werden gezielt kultiviert, um das jeweilige Patientenisolat für eine Resistenzprüfung und andere, epidemiologisch bedeutsame Zusatzuntersuchungen, wie z.B. die Serotypisierung von Salmonellen, zur Verfügung zu haben (Reflextestung). Diese Resultate liegen meist erst Tage später vor, weil Kultur-basierte Verfahren bekanntermassen zeitaufwändig sind. Nicht selten werden Patientenisolat auch an das Nationale Zentrum für enteropathogene Bakterien und Listerien (NENT; 7) zur weiterführenden Charakterisierung oder Bestätigung weitergeleitet.

Im Laufe der kulturellen Aufarbeitung von molekularbiologisch positiven Stuhlproben beobachten wir hin und wieder, dass die angelegten Kulturmedien negativ bleiben und sich das angezeigte Pathogen nicht anzüchten lässt. Besonders oft tritt dieses

Phänomen bei der Kultivierung von *Campylobacter* und Shigellen auf. In diesem Zusammenhang bietet sich Gelegenheit auf die Bedeutung von Präanalytik und Probentransport für den kulturellen Erregernachweis hinzuweisen: Frische Stuhlproben sollten innerhalb von zwei Stunden nach Entnahme im Labor verarbeitet werden; dies ist besonders kritisch für das Überleben von *Campylobacter* und Shigellen. Kann eine frische Stuhlprobe nicht innerhalb von zwei Stunden nach Entnahme im Labor verarbeitet werden, so sollte sie in ein Röhrchen mit dem Transportmedium Cary-Blair gegeben und ins Labor geschickt werden². Das LMZ Dr Risch stellt seinen Einsendern das Darminfektions-Set, bestehend aus je 1 Nativ-, 1 Cary-Blair- und 1 SAF-Stuhlröhrchen, zur Verfügung, mit der Bitte, die Patientenprobe verteilt auf drei Röhrchen einzusenden und dadurch dem Labor entsprechend der Verordnung die Wahl des hinsichtlich Analytik optimalen Transportmediums zu ermöglichen⁴.

Syndrom-orientierte Diagnostik – Einsatz von breiten Erregerbatterien

Syndrom-orientierte Diagnostik meint den Einsatz von molekularbiologischen Verfahren, mit welchen sich je nach klinischer Präsentation bzw. je nach vorliegendem Syndrom Patientenproben gleichzeitig auf das Vorhandensein von über zwanzig bakteriellen, parasitären und viralen Erregern untersuchen lassen. Die Zusammensetzung der Erregerbatterien basieren auf globalen Daten zur Epidemiologie der einzelnen Erreger (Tabelle 2). Im Gegensatz zum Standardverfahren werden auch Erreger erfasst, die nicht der lokalen Epidemiologie entsprechen. Das macht ihren Einsatz besonders wertvoll bei der Abklärung von Reiserückkehrern und immunkompromittierten Patienten mit vermuteter akuter infektiöser Diarrhö. Auch im Zusammenhang mit Spital-assoziierten Krankheitsfällen oder bei zeitlich gehäuftem Auftreten von Krankheitsfällen unklarer Ätiologie kann eine Syndrom-orientierte Abklärung hilfreich sein (Abbildung 1).

Mehrfachinfektionen

Durch den Einsatz von breiten Erregerbatterien bei der mikrobiologischen Erstabklärung von akuter Diarrhö wird zunehmend

Tabelle 2: Erregerspektrum bei Syndrom-orientierter Diagnostik (sog. «syndromische» Abklärung)

Bakterielle Darnpathogene

- *Campylobacter jejuni/C. coli*
- *Clostridium difficile* Toxin A/B
- *Plesiomonas shigelloides*
- *Salmonella* spp.
- *Vibrio* spp.
- *Vibrio cholerae*
- *Yersinia enterocolitica*
- Enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC)
- Enteropathogene *Escherichia coli* (EPEC)
- Enterotoxigene *Escherichia coli* (ETEC)
- Enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC)
- *Shigella* spp./Enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC)

Parasitäre Darnpathogene

- *Cryptosporidium*
- *Cyclospora cyetanensis*
- *Entamoeba histolytica*
- *Giardia lamblia*

Virale Darnpathogene

- Adenovirus F 40/41
- Astrovirus
- Norovirus GI/GII
- Rotavirus A
- Sapovirus

Syndrom-orientierte Diagnostik bedeutet den Einsatz von molekularbiologischen Erregerbatterien, mit denen gleichzeitig über zwanzig bakterielle, parasitäre und virale Erreger nachgewiesen werden können. Die Zusammensetzung der Erregerbatterie ist fix und basiert auf globalen Daten zur Epidemiologie der einzelnen Erreger.

evident, dass Mehrfachinfektionen auch bei uns vermutlich häufiger vorkommen als bisher angenommen⁹. Unserer Erfahrung nach finden sich besonders bei Reiserückkehrern Mehrfachinfektionen mit zwei und mehr potentiellen Darnpathogenen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Global Enteric Multicenter Study (GEMS), welche in sieben Ländern Afrikas und Südasiens während eines Zeitraums von 36 Monaten prospektiv über 9000 Kinder im Alter bis fünf Jahre mit mittelschwerer bis schwerer Diarrhö untersuchte¹⁰ und bei insgesamt 45 % dieser

Kinder mehr als ein Darnpathogen identifizierte. Bemerkenswerterweise wurden auch bei den gesunden Kontrollen in 31 % der Fälle mehr als zwei potentielle Darnpathogene identifiziert!

Diagnostik 2.0

Die Kombination von molekulargenetischen und kulturellen Verfahren (Diagnostik 2.0) vereinigt die Vorteile eines zeitnahen, sensitiven und spezifischen Erregernachweises für die unmittelbare Patientenversorgung mit der Möglichkeit, Pathogene mittels Kultur zu isolieren und weitergehend zu charakterisieren. Akute infektiöse Gastroenteritiden sind häufig, meist selbstlimitierend und führen nur ausnahmsweise zur Konsultation. In schweren Fällen³ kann die mikrobiologische Abklärung indiziert sein. Heute stehen uns dank des technischen Fortschritts verschiedene diagnostische Optionen zur Verfügung. Erste Hinweise liefern dabei Anamnese und klinische Präsentation des Patienten (Abbildung 1). Allen diagnostischen Optionen gemeinsam ist die zeitnahe Verfügbarkeit der Untersuchungsergebnisse; bei Eintreffen der Patientenprobe vor 11:00 Uhr i. d. R. noch gleichentags.

Standarddiagnostik –

Allgemeine Stuhlbakteriologie

Zum Nachweis der am häufigsten mit akuter Diarrhö assoziierten bakteriellen Darnpathogene genügt die Standarddiagnostik. Die gezielte Kultur positiver Patientenproben ist Bestandteil der Abklärung und muss nicht speziell verlangt werden (Reflextestung). Die Verwendung des sog. Darminfektions-Sets für den Probentransport verbessert die Nachweisraten der Kulturen speziell von *Campylobacter* und Shigellen. Die Patientenisolate stehen für zusätzliche Untersuchungen, wie z. B. Resistenzprüfungen, zur Verfügung.

Je nach klinischem Kontext wird die Standarddiagnostik nicht selten um den selektiven Nachweis von Noroviren und/oder Toxin-bildende *Clostridium difficile* erweitert. Diese beiden Analysen liefern ebenfalls gleichentags Ergebnisse und werden bei uns aufgrund ihrer besonderen Dringlichkeit täglich, d. h. auch sonntags, durchgeführt.

Abb. 1: Akute infektiöse Diarrhö – Diagnostik 2.0



Die Kombination von molekulargenetischen und kulturellen Verfahren vereint die Vorteile eines zeitnahen, sensitiven und spezifischen Erregernachweises für die unmittelbare Patientenversorgung mit der Möglichkeit, Pathogene mittels Kultur zu isolieren und weitergehend zu charakterisieren. Je nach klinischer Fragestellung entscheidet man sich für die Standard- oder die Syndrom-orientierte Diagnostik; Grundlage dafür bilden in jedem Fall Anamnese und klinische Präsentation des Patienten.

Syndrom-orientierte Diagnostik – Einsatz von breiten Erregerbatterien

Die Syndrom-orientierte Diagnostik kann bei ausgewählten Fällen der Standarddiagnostik überlegen sein. Dazu gehören unseres Erachtens Reiserückkehrer und immunkompromittierte Patienten sowie ausgewählte Fälle von Krankenhaus-assoziierte Diarrhö und eine unklare zeitliche Häufung von Krankheitsfällen. Auch hier ist, sofern möglich, die gezielte Kultur positiv getesteter Patientenproben Bestandteil der Abklärung (Reflextestung); das sog. Darminfektions-Set wird für den Proben-transport empfohlen.

Reiserückkehrer

Enterotoxigene *Escherichia coli* (ETEC) sind in bis zu 50% der Fälle verantwortlich für Reisediarrhö; sie sind damit die wichtigste Ursache von Reisediarrhö überhaupt⁸. Auch enteroaggregative *E. coli* (EAEC) und enteroinvasive *E. coli* (EIEC) spielen hier eine bedeutende Rolle und werden, wie auch ETEC, durch die Standarddiagnostik nicht erfasst. Mehrfachinfektionen sind, wie bereits erwähnt, relativ häufig.

Immunkompromittierte Patienten

Gastrointestinale Beschwerden sind bei immunkompromittierten Patienten relativ häufig und nicht selten chronisch verlaufend. In diesem Kontext kann die Abgrenzung einer akuten infektiösen Diarrhö

von einer transienten Verschlechterung im Rahmen des Grundleidens u.U. schwierig sein, besonders weil aufgrund der Immunschwäche neben den häufigen auch seltenere potentielle Darm- pathogene ursächlich in Frage kommen. Hier bietet die Syndrom-orientierte Diagnostik durch die Abdeckung eines breiten Spektrums von bakteriellen, parasitären und viralen Darm- pathogenen unzweifelhaft Vorteile und erfasst auch Mehrfachinfektionen.

Ausgewählte Fälle von Krankenhaus-assoziierte Diarrhö

Gastrointestinale Beschwerden und Durchfälle treten im Krankenhaus relativ häufig auf und können durch die Störung der Darmflora aufgrund einer Antibiotikatherapie bedingt sein. Davon abzugrenzen sind durch Toxin-bildende *Clostridium difficile* verursachte Diarrhöen, die immer häufiger auch ambulant erworben werden⁵. Auf Notfallstationen kommt der effektiven Triage von Patienten mit infektiöser Diarrhö auch spitalhygienische Bedeutung zu: Pathogene mit tiefer infektiöser Dosis wie Shigellen und EHEC, aber auch Protozoen und Viren⁵ werden besonders leicht auf andere Personen übertragen und bergen das Risiko von Spitalepidemien in sich. Die zeitnahe Identifikation dieser Patienten liegt somit im Interesse von Patient und Institution.

Zeitliche Häufung von Krankheitsfällen unklarer Ätiologie

Bei zeitlicher Häufung von Krankheitsfällen mit unergiebigem Anamnese und wenig charakteristischer klinischer Präsentation kann die Syndrom-orientierte Abklärung der ersten Krankheitsfälle ein einfacher und letztlich auch kosteneffizienter Weg zur zeitnahen Klärung einer unklaren Situation sein.

Fazit

«I envisage that in the near future, conventional laboratory methods directed at isolating specific pathogens will become second-line tools to be deployed only when multiplex screening deems it necessary» schrieb kürzlich Prof. Franz Allerberger von der Agentur für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (AGES) Österreich¹¹. Die Vorteile des molekularbiologischen, Kultur-unabhängigen Erregernachweises liegen in erster Linie in der zeitnahen Verfügbarkeit der Untersuchungsergebnisse und der relativen Unempfindlichkeit gegenüber Störeinflüssen während Probennahme und -transport. Mögliche Nachteile liegen darin, dass nur Bekanntes gesucht und nachgewiesen werden kann; neu auftretende Pathogene bzw. Varianten von bekannten Pathogenen bleiben u.U. unentdeckt, obwohl sie klinisch relevant sind. Die Kombination mit den kulturellen Nachweisverfahren vereinigt die Vorteile eines zeitnahen, sensitiven und spezifischen Erregernachweises für die unmittelbare Patientenversorgung mit der Möglichkeit, Pathogene mittels Kultur zu isolieren und weitergehend zu charakterisieren.

Literatur

auf www.risch.ch/riport81

Autor

PD Dr. med. Thomas Bodmer
FAMH Medizinische Mikrobiologie
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Liebefeld
thomas.bodmer@risch.ch

Gemeinsam Freude schenken

«Schön ist eigentlich alles, was man mit Liebe betrachtet»

Christian Morgenstern

Am 45. SVA-Kongress in Davos konnte das LMZ Dr Risch mit einer besonderen Aktion auf den Verein Interplast Switzerland aufmerksam machen und Spenden sammeln. Im vergangenen Jahr galt die Aktion dem Verein der «Mutperlen Schweiz».



Auch das Team vom LMZ zeigte Flagge und ging mit klaren Statements voran.



Im Oktober 2015 durfte das labormedizinische Zentrum Dr Risch Besucher/innen im Rahmen des 45. SVA-Kongresses in Davos begrüßen. An das Kongressthema «Schönheit» angelehnt, wurden sie dazu eingeladen, an der Aktion «Gemeinsam Freude schenken» teilzunehmen, und ihre lieb gewonnenen oder liebevollen Problemzonen zu verraten.

Ziel war die Aussage zu untermalen, dass Schönheit sehr individuell und jeder Mensch ganz wunderbar und schön ist. Von den genannten Makeln, die streng genommen keine sind, war jeder Einzelne grossartig. Denn genau diese charakteristischen Merkmale machen jeden Menschen einzigartig. In Rahmen dieser Aktion wurde für jedes Bekenntnis 5 CHF in die Spendenkasse für den Verein Interplast Switzerland gegeben.

Der Verein Interp und seine Arbeit

Die Plastischen Chirurgen, Anästhesisten und OP-Schwwestern des Vereins Interplast Switzerland stellen ihr Wissen unentgeltlich zur Verfügung und operieren ehrenamtlich Menschen in Entwicklungsländern, die sonst von den Folgen verschiedener Erkrankungen oder Verbrennungen ihr ganzes Leben geprägt wären und nur bedingt am Leben teilnehmen könnten. Gerne wird an dieser Stelle auf die Homepage des Vereins, www.interplast-switzerland.ch, verwiesen, auf der Einsatzberichte und Informationen über diese wichtige Arbeit dokumentiert sind.

Die gesammelten Geständnisse zu dem Thema «Liebevoller Problemzone» sind ehrlich, witzig und äusserst herzlich und persönlich geworden. Vom «Hüftgold» bis

zu den «Oktopus-Armen» und «Sprungschancen-Nase», jedes einzelne Bekenntnis ist charmant und mutig, aber vor allem: menschlich. Durch diese Aktion durfte das LMZ Dr Risch 2'500 CHF an den Verein Interplast überweisen und im Februar 2016 die Collage offiziell an Dr. Volker Wedler von Interplast Switzerland übergeben.

Das LMZ Dr Risch dankt allen Teilnehmern nochmals ganz herzlich. Im Dezember wurden als Dankeschön für die wertvolle Teilnahme und als Erinnerung an einen wunderbaren Kongress ein Dankesbrief und das persönliche Foto an die Teilnehmer gesendet.

Berner Kolloquien für Labormedizin

labormedizinisches zentrum Dr Risch · Waldeggstrasse 37 · 3097 Liebefeld

Die Kolloquien behandeln aktuelle Aspekte der praktischen Labormedizin.
Ärzte, Laborleiter, BMA, Diagnostik-Industrie und Interessierte sind herzlich eingeladen.
Dauer: 11.45h – 13.00h · Beantragte Credits: Fachgesellschaften FAMH, SGAIM je 1 Credit

Programmübersicht 2016

Teil 1: «Leben mit Diabetes – aktuelle Medikamente und Laboranalysen»

Teil 2: «Infectious Diseases»

- 31.05. HbA1c-Test – ein Goldstandard mit Tücken**
Prof. em. Dr. med. Peter Diem · Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung · Inselspital Bern
- 21.06. Zielwerte bei Typ 2 Diabetes mellitus: je tiefer desto besser?**
Dr. med. Romain Zahnd · Facharzt für Endokrinologie & Diabetologie FMH · Bern
- 06.09. Chronische Entzündungen im Hintergrund von Diabetes mellitus**
Prof. Dr. med. Marc Donath · Chefarzt Abt. Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus · Universitätsspital Basel
- 01.11. Bakterielle Meningitis: Experimentelle Therapien**
Prof. Dr. med. Stephen L. Leib · Direktor Institut für Infektionskrankheiten · Universität Bern
- 8.11. Globale Resistenzentwicklung: Was dürfen wir von NGS erwarten?**
Prof. Dr. Vincent Perreten · Institut für Veterinärbakteriologie · Universität Bern
- 15.11. One Health: Antibiotikaresistenzen – vom Stall zur Petrischale und zurück**
PD Dr. med. vet. Dagmar Heim · Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV · Bern
- 22.11. Sind wir machtlos gegen die globale Resistenzentwicklung?**
Prof. Dr. med. Andreas Widmer · Stv. Chefarzt Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene · Universitätsspital Basel
- tbd. Operative Therapie des Diabetes mellitus – über die Bedeutung der bariatrischen Chirurgie**
PD Dr. med. Markus Laimer · Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung · Inselspital Bern



Weitere Informationen sowie
Anmeldemöglichkeit unter
www.risch.ch/BernerKolloquien