

LabTOPs

Wissenswertes aus der Laboratoriumsmedizin

Ausgabe 2 - Juli 2007

Redaktion Elke Schernikau

NT-proBNP – ein neuer kardialer Marker

NT-proBNP (N-terminales pro Typ Brain natriuretisches Peptid) stellt ein inaktives Spaltprodukt dar, das auf dem Weg zur Bildung des aktiven natriuretischen BNP in den Kardiomyozyten beider Ventrikel in äquimolarer Menge zum BNP entsteht. BNP wird reaktiv durch Volumenüberlastung und dadurch erhöhte ventrikuläre Wandspannung sezerniert und führt durch die Antagonisierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus und damit der renalen Natrium-Rückresorption zu einer verstärkten Natriurese, Diurese, Vasodilatation und in der Folge Entlastung des Herzens.

Während aktives BNP mit einer HWZ von nur 20 Minuten schnell aus der Zirkulation entfernt wird, beträgt die HWZ des inaktiven NT-proBNP 120 Minuten. NT-proBNP weist darüber hinaus eine hohe Probenstabilität auf (bei Raumtemperatur in Plasma oder Serum 72h stabil), es besteht keine zirkadiane Rhythmik und auch keine direkte Abhängigkeit von körperlicher Aktivität. Damit eignet sich NT-proBNP gut als Labormarker zur Erfassung der neuro-humoralen Myokard-aktivierung.

Die Bestimmung der NT-proBNP-Konzentration im Plasma kann durch moderne immunologische Testverfahren in unserem Institut zeitnah und schnell erfolgen.

Nach bisher vorliegenden Ergebnissen klinischer Studien ergeben sich folgende evidenzbasierte Indikationen für die Bestimmung von NT-proBNP:

- Diagnose und objektive Einschätzung des Schwere-grades aller Formen der Herzinsuffizienz (einschließlich systolischer und diastolischer Dysfunktion).
- Therapiewirksamkeitskontrolle und prognostische Einschätzung bei Herzinsuffizienz.
- Differenzialdiagnose zw. kardialer und pulmonaler Ursache akuter Dyspnoe (Ausschlussdiagnose der höhergradigen Herzinsuffizienz mit einem negativen prädiktiven Wert von ca. 98 % möglich).
- Risikostratifizierung beim Akuten Koronarsyndrom.

Die Bestimmung der natriuretischen Peptide wurde daher von der ESC (European society of cardiology) bereits in die Diagnosealgorithmen der Herzinsuffizienz und des akuten Koronarsyndroms aufgenommen.

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

NT-proBNP unterliegt jedoch mehreren Einflußgrößen, die bei der Interpretation der Laborergebnisse unbedingt berücksichtigt werden müssen bzw. die Definition von Referenzbereichen oder cut-off-Werten erschweren:

- Intraindividuelle Variabilität (bis zu 40 % von Tag zu Tag bzw. 60 % von Woche zu Woche)
- Altersabhängigkeit (steigende Werte mit zunehmendem Alter)
- Geschlechtsabhängigkeit (Frauen teilweise höhere Werte als Männer)
- Abhängigkeit von der Nierenfunktion (steigende Werte bei verminderter GFR)
- Teilweise Dialysierbarkeit (High-Flux-Membranen)
- Abhängigkeit vom Körpergewicht (fallende Werte bei zunehmendem Gewicht)
- Endokrine Störungen (M.Cushing, M. Conn) –erhöhte Werte.
- Zerebrale Erkrankungen (Apoplex, Subarachnoidal- blutung) – erhöhte Werte
- Abhängigkeit der Referenzbereiche bzw. cut-off-Werte vom verwendeten Analysensystem

Die Berücksichtigung all dieser Einflussgrößen bedingt eine sehr differenzierte Interpretation der Ergebnisse. Diese sollte daher immer nur im Kontext mit klinischen und apparatetechnischen Untersuchungsergebnissen erfolgen.

Da die diagnostische Aussagekraft des Parameters aufgrund dieser vielen, die Spezifität negativ beeinflussenden Faktoren hauptsächlich in seinem hohen negativen prädiktiven Wert liegt, haben wir uns im Klinikum Stuttgart in Absprache mit der Abteilung für Herz- und Gefäßkrankheiten (Prof. Dr. Nordt) für einen einheitlichen Cut-Off-Wert, welcher den ESC-guidelines 2005 zur Ausschlussdiagnose der kongestiven Herzinsuffizienz entspricht, entschieden.

Dieser cut-off-Wert liegt bei 300 pg/ml.

Extended-Spectrum β -Laktamasen (ESBL)

Ein häufiger Resistenzmechanismus von Bakterien gegen Antibiotika ist die Produktion von Enzymen, die Antibiotika inaktivieren. Spalten diese Enzyme den β -Laktamring von Penicillinen, Cephalosporinen oder Carbapenemen, so spricht man von β -Laktamasen.

Bereits kurz nach der Einführung des Penicillins entdeckte man die ersten Resistenzen bei *Staphylococcus aureus*, die durch die Produktion einer Penicillinase hervorgerufen wurden.

β -Laktamasen wurden vor allem bei gramnegativen Bakterien ein zunehmendes Problem und so wurde zu Beginn der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts die Einführung von β -Laktamase festen Cephalosporinen („Drittgenerations“-Cephalosporine) als Durchbruch in der Bekämpfung resistenter Bakterien gefeiert. Jedoch gab es schon 1983 einen ersten Bericht über eine β -Laktamase, die auch diese „extended spectrum“ Cephalosporine hydrolysisieren konnte.

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Als Extended-Spectrum β -Laktamasen bezeichnet man heute β -Laktamasen, die von Enterobakteriazeen gebildet werden, Penicilline, Cephalosporine und Aztreonam spalten und die durch β -Laktamase-Inhibitoren wie Clavulansäure inaktiviert werden können.

Die ESBL entstanden oft nur durch eine Punktmutation aus älteren β -Laktamasen. Inzwischen sind über 200 verschiedene ESBL bekannt. Ihre Zahl wird noch weiter steigen.

ESBL-Gene sind meistens auf Plasmiden lokalisiert. Dies ist von Bedeutung, da Plasmide zwischen verschiedenen Bakterienstämmen und sogar über Speziesgrenzen hinweg ausgetauscht werden können. Auch haben sich Plasmide entwickelt, die nicht nur für ESBL sondern für eine ganze Reihe weiterer Resistenzmechanismen kodieren. Ihre bakteriellen Träger sind dann multiresistent.

Am häufigsten werden ESBL bei *Klebsiella pneumoniae* und *Escherichia coli* gefunden, sie kommen jedoch auch bei anderen Enterobakteriazeen (z.B. *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Salmonellen*) vor.

Die Häufigkeit des Vorkommens von ESBL ist weltweit sehr unterschiedlich. Für Frankreich, Italien, Russland und Portugal werden Zahlen von 20-30% aller Enterobakteriazeen angegeben. In Skandinavien und Deutschland liegt die Quote noch deutlich darunter, in Asien (mit Ausnahme Japan) deutlich darüber.

Während die meisten Fälle in Krankenhäusern und Heimen vorkommen, gibt es weltweit zunehmende Berichte über community-acquired Infektionen (z.B. rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Diabetikern). In vielen Teilen der Welt finden sich Durchfallerreger (*Salmonellen*, *Shigellen* und auch enterohämorrhagische *E. coli*), die ESBL produzieren.

2006 isolierten wir 72 ESBL-Bildner im Klinikum Stuttgart, von Januar bis Mai 2007 waren es 45. Dies entspricht 2 – 3 % aller Enterobakteriazeen.

Gefährdet für die Besiedelung oder Infektion mit ESBL sind vor allem schwer kranke Patienten mit einer langen Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, die über einen längeren Zeitraum invasive Behandlungen (venöse Katheter, Urinkatheter, endotracheale Tuben) benötigen.

Ein wesentlicher Risikofaktor ist die Selektion durch Antibiotika. Hierbei ist es aber nicht nur die Gabe von Cephalosporinen der 3. Generation, die das Auftreten von ESBL-Bildnern begünstigt, sondern auch andere Antibiotika wie Chinolone, Aminoglykoside, Trimetoprim-Sulfamethoxazol und Metronidazol. Die Gabe von Penicillin- β -Laktamase-Inhibitor Kombinationen scheint hingegen ESBL-Bildner nicht zu selektieren.

ESBL-Bildner sind nicht virulenter als ihre Antibiotika-sensiblen Artgenossen.

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Enterobakteriazeen kommen in großer Zahl im Darm jedes Menschen vor. Somit ist auch das Hauptreservoir für ESBL-Bildner der Intestinaltrakt, seltener die Harnwege oder der Respirationstrakt. Viele Infektionen mit Enterobakteriazeen haben ihren Ursprung in der normalen Besiedelung der Patienten. So überrascht es wenig, dass in einer Studie bei mindestens 80% der Patienten mit einer Infektion durch eine ESBL-Klebsiella pneumoniae eine vorausgehende gastrointestinale Besiedelung dokumentiert werden konnte.

ESBL sind im bakteriologischen Labor mit einer normalen Resistenztestung nicht zuverlässig zu entdecken. Im KCI sind wir mit unserer Diagnostik jedoch auf dem neuesten Stand und führen zusätzlich zur normalen Testung verschiedene Untersuchungen auf ESBL durch. Seit einigen Wochen weisen wir auf unseren Befunden ausdrücklich auf detektierte ESBL hin.

In der Behandlung von Infektionen mit ESBL-Bildnern stehen oft nur wenige Optionen zur Verfügung.

Wichtig ist, dass eine Besiedelung ebensowenig eine Indikation zum Einsatz von Antibiotika darstellt wie eine Besiedelung mit sensiblen Enterobakteriazeen.

Bei schweren Infektionen durch ESBL-Bildnern sind Carbapeneme Mittel der Wahl. Diese Empfehlung stützt sich sowohl auf Labordaten als auch auf klinische Studien.

Chinolone können eingesetzt werden, wenn sie als sensibel getestet wurden. Leider geht die Bildung von ESBL sehr häufig mit einer Chinolon-Resistenz einher.

Auch gegen β -Laktam/ β -Laktamase-Inhibitor Kombinationen wie Piperacillin/Tazobactam liegt häufig eine Resistenz vor, da manche ESBL-Bildner multiple ESBL produzieren, die den Inhibitor überfordern. Da dies nicht zuverlässig bei der Testung detektiert werden kann, werden diese Kombinationen bei schweren Infektionen nicht empfohlen. Ganz vereinzelt wurden in Singapur und Taiwan schon ESBL-Bildner mit Carbapenem-Resistenz isoliert.

Auch wenn eine Zunahme der ESBL-Bildner am Klinikum vermutlich nicht verhindert werden kann, sollten wir doch den Selektionsdruck durch eine restriktive Antibiotikagabe möglichst klein halten. Bei Auftreten von ESBL ist es wichtig, in Zusammenarbeit mit der Krankenhaushygiene eine Ausbreitung der Stämme zu verhindern.

Kontakt:

Klinikum Stuttgart
Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Katharinenhospital
Kriegsbergstraße 60
70174 Stuttgart
Telefon: 0711 278-34801