

SCHWERES AKUTES RESPIRATORISCHES SYNDROM SARS

Nicht so ernst genommen

SARS, seit Monaten das medizinische Topthema der Nachrichtensendungen, wurde lange Zeit als eine Art Staatsgeheimnis behandelt. Wir haben die Historie bis zu den ersten E-mails chinesischer Wissenschaftler zurückverfolgt - ein interessantes Lehrstück internationalen Krisenmanagements.

Während in Europa die Noroviren grassierten, erschien am 11.02.2003 in einem Diskussionsforum der International Society for Infectious Diseases eine e-Mail folgenden Inhalts: 1. „Have you heard of an epidemic in Guangzhou? An acquaintance of mine from a teacher's chat room lives there and reports, that the hospitals there have been closed and people are dying.“, und ein zweiter Teil berichtete von einer Warnung aus Hongkong: „.....Commenting on the problem of pneumonia on the Mainland, Dr. Yeoh said, the Department of Health has already touched base with the Guangdong authorities to learn more about the type of infection prevalent there. The department will also determine whether there is any particular risk of that infection coming to Hong Kong.....“.

An sich sind Meldungen über unklare Todesfälle nichts Ungeöhnliches in diesem internationalen Informations-Netzwerk und deshalb löste diese Nachricht auch wenig weitere Reaktionen aus, zumal der Nachsatz lautete: „He assured the public, that the Government is always on the alert, as the Department of Health has a very good communicable disease surveillance system.“ So also brechen neue Krankheiten in die menschliche Gesellschaft ein.

Die zweite Mail am 12.02.2003 klang dann schon etwas dramatischer. Ein Virusausbruch in Süd-China soll fünf Todesfälle gefordert und Panikkäufe von Antibiotika ausgelöst haben. „Wir haben die Krankheit nun unter Kontrolle. Sie ist weniger ernst als die Gerüchte besagen. Jetzt kommt es darauf an, herauszufinden, wodurch sie ausgelöst wurde.“ Das meint eine Ärztin von der Universitätsklinik der Provinzhauptstadt Guangzhou. Sie möchte nicht genannt werden, sicherheitshalber!

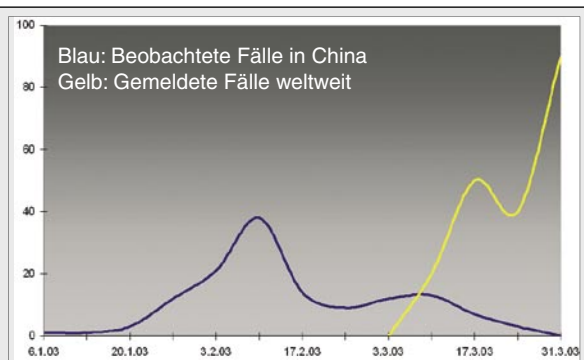
Und dann wurde auch von dem ersten Ausbruch im November 2002 berichtet: „Wir haben das nicht so ernst genommen!“

Pneumonie überprüft wurden. Auffällig war auch der hohe Anteil an Gesundheitsarbeitern unter den Infizierten, was auf einen engen Kontakt als Übertragungsursache hindeutete. Immer noch wurde die Situation Mitte Februar als „unter Kontrolle“ deklariert, doch mittlerweile machte sich auch die WHO Sorgen um diese Erkrankung. Am 19.02.2003 wurde von Todesfällen an Influenza A(H5N1) aus Hongkong berichtet, aber sofort kamen wegen der Nähe Hongkongs zur Provinz Guangdong Zweifel an der Diagnose auf. Wenig später wurden Chlamydien als Ursache angeschuldigt. Ab nun gehörten die aktuellen Zahlen aus China und Hongkong zu den täglichen Nachrichten. Offensichtlich waren tatsächlich etliche Fälle von Influenza A(H5N1) unter den ersten Todesfällen in Hongkong.

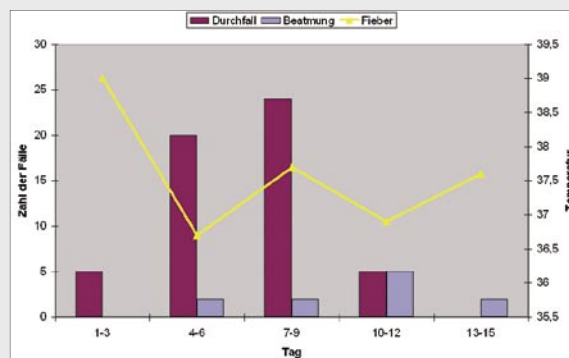
Am 13.03.2003 wurde dann von einem Ausbruch in Vietnam berichtet und als Influenza B eingestuft. Die WHO war vorsichtiger und forderte zu einer weltweiten Beobachtung von Pneumonien auf. Die Krankheit wurde als „Hongkong SAR“ bezeichnet. Infizierte Reisende trugen die Krankheit weiter. Die WHO gab nun endlich die erste Falldefinition bekannt, die auch die Länder China (Provinz Guangdong), Hongkong und Vietnam (Hanoi) enthielt. Kurz darauf wurden Singapur und Canada (Provinz Ontario) hinzugefügt.

Am 15.03.2003 wurden alle Berichte der International Society for Infectious Diseases mit der Überschrift Severe Acute Respiratory Syndrom (SARS) versehen und damit der Sprachregelung der WHO angepasst. Am 17.03.2003 erschien bei der WHO die erste Liste „Cumulative number of reported suspect and probable cases (SARS)“, die 167 Fälle, davon 4 tödliche auflistete: Eine deutliche Diskrepanz zum bisher Dargestellten!

Die deutliche Verzögerung in der Meldung der Fälle durch China ist augenfällig. Diese Auffälligkeit hat



Die Statistiken des ersten Quartals 2003 sprechen eine klare Sprache: China meldete die SARS-Beobachtungen mit über einem Monat Verspätung an die WHO. (Quelle: www.who.int/csr/sarspicurve/epiindex/en)



Eine überraschende klinische Beobachtung: Bei 75 SARS-Patienten trat Durchfall früher und häufiger als das beatmungspflichtige Lungenversagen auf. (Quelle: www.who.int/entity/csr/sars)

Dann war Ruhe an der Front bis zum 15.02.2003, als der Direktor des Städtischen Gesundheitsamtes verkündete, dass die Ursache eine Infektion mit Mykoplasma pneumoniae sei. Es wurden auch die ersten Zahlen genannt, 305 Patienten mit bisher 5 Todesfällen. Die Peking Gesundheitsbehörden glaubten allerdings weiterhin an eine virale Genese und begannen mit intensiven Forschungsmaßnahmen. Klar war in der Zwischenzeit, dass es sich um eine atypische Pneumonie handelte, so dass alle bekannten Ursachen für eine solche

weitere Konsequenzen. So musste die anfängliche Mortalität von 2,4 % sukzessive nach oben korrigiert werden. In ihrem 49. Bericht geht die WHO jetzt von 14-15% mit einer Schwankungsbreite von 0 bis 50% je nach betroffener Altersgruppe aus (Quelle: http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a).

Am 18.03.2003 wurde bei elektronenoptischen Untersuchungen von Rachenabstrichen und Sputum durch Arbeitsgruppen in Frankfurt und Marburg erstmals von Paramyxovirus-ähnlichen Partikeln berichtet, was sich bei einigen Folgeuntersuchungen in Singapur auch bestätigte. In diese Zeit fiel auch der erste deutsche SARS-Patient, der sich wohl in Singapur infiziert hatte und auf der Durchreise in Frankfurt erkrankte. Trotz bestehender Zweifel galten die Paramyxoviren als mögliche Ursache, und Versuche mit einer antiviralen Therapie wurden begonnen, denen alsbald positive Wirkung nachgesagt wurde. Im Nachhinein waren die Versuche mit Ribavirin mit oder ohne Cortison nicht erfolgreich. Es war aber bald klar, dass es sich kaum um ein bekanntes Paramyxovirus handelte. Die gängige Sprachregelung war nun der Begriff „bisher unbekanntes“ Paramyxovirus.

Die WHO etablierte am 17.03.2003 eine Arbeitsgruppe 11 führender internationaler Laboratorien zur Erforschung der Ursachen von SARS, darunter das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenkrankheiten in Hamburg, Center of Disease Control (CDC), Institut Pasteur, um nur einige bekannte Namen zu nennen. Kurz darauf gelang dem Netzwerk die Anzucht eines Virus in Zellkulturen, dessen Wachstum durch Zugabe von Serum SARS-Kranker gestoppt werden konnte, ein Hinweis, dass man auf der richtigen Spur war. Damit war auch der Weg für den ersten Test auf Antikörperbasis frei. Am 25.03.2003 berichtete das Bernhard-Nocht-Institut zusammen mit der Universität Frankfurt und CDC: „Lab Analysis Suggests New Coronavirus May Cause SARS“. So standen plötzlich 3 Kandidaten zur Auswahl: das unbekannte Paramyxovirus, das kürzlich entdeckte humane Metapneumovirus und das Coronavirus. In nur 8 Tagen gelang es dem Netzwerk, eine sichere Spur zu finden, die in der Erklärung der WHO am 16.04.2003 endete, dass ein bisher nicht beim Menschen gefundenes Coronavirus der Auslöser von SARS ist, „SARS-CoV“ - eine unglaublich schnelle Entwicklung gemessen an anderen Erkrankungen. Erfolgreiche Werkzeuge waren Elektronenmikroskopie, Zellkultur und die Sequenzierung des Erregergensoms, die wiederum eine schnelle Analytik mit Hilfe der PCR ermöglichte. Die

Die Kennzeichen von SARS

Eine Grippe-ähnliche Frühphase geht mit plötzlich einsetzendem hohem Fieber über 38°C, oft auch mit Muskelschmerz, Schüttelfrost und nicht produktivem Husten einher. Nach 3 bis 4 Tagen treten im Röntgenbild der Lunge charakteristische Veränderungen auf, die sich im weiteren Verlauf verstärken. Die Patienten weisen beidseitige interstitielle Infiltrate auf, die sich im Röntgenbild als wolkenartige Verschattungen zeigen.

Nach einer knappen Woche zeigt die Mehrzahl der Patienten Zeichen der Besserung, bei einem kleinen Teil kommt es zu einer weiteren Verschlechterung der Lungenfunktion mit Entwicklung eines ARDS und Beatmungspflicht. Die Laborwerte sind unspezifisch verändert: Im Blutbild finden sich Lymphopenie (unter 1500 Zellen/mm³) sowie Leuko- und Thrombopenie. Die CK und die Transaminasen steigen an.

Sequenzierung ließ auch phylogenetische Analysen zu und zeigte, dass das SARS-Virus in ca. 50% vom Genom bekannter Coronaviren abweicht (Quelle: <http://www.bcgsc.ca/bioinfo/SARS/>).

Am 16. Mai konnte endlich das Erasmus Medical Center in Amsterdam den letzten Beweis antreten, dass SARS durch das neue Coronavirus ausgelöst wird, da es die folgenden vier Koch'schen Postulate erfüllt: Es muss bei allen Erkrankten gefunden werden, isolierbar und kultivierbar sein, bei einem empfänglichen Versuchstier dieselbe Krankheit auslösen und daraus dann wieder isoliert werden können.

Die Folge dieser Entdeckung war die Etablierung von verschiedenen Tests, am wichtigsten die Publikation von Primern durch die Netzwerklaboratorien für einen schnellen PCR-Nachweis, daneben auch Antikörpertests auf ELISA- und Immunfluoreszenz-Basis. Protokolle zur Testentwicklung (s. S. 8) stellt die WHO zur Verfügung (<http://www.who.int/entity/csr/sars/coronarecommendations/en>), doch wird auch betont, dass SARS-Tests hoch spezifisch, aber wenig empfindlich sind. Der immunfluoreszenzoptische Test soll 10 Tage, der ELISA-Test erst ca. 21 Tage nach der Infektion positiv werden, so dass Antikörper für die Akutdiagnostik bei einer angenommenen Inkubationszeit von 2 - 7 Tagen nur eine untergeordnete Rolle spielen dürften.

Ein weiterer epidemiologisch wichtiger Schritt war die Publikation von Daten über die Stabilität des Virus in unterschiedlichsten Körpermaterialien unter verschiedenen Bedingungen. Diese Daten sind für die Beurteilung der Infektiosität und des Transmissionsweges wichtig. Etliche Fragen sind noch offen: So fehlt eine schlüssige Erklärung, warum in einem Wohnblock in Hongkong in einem relativ kurzen Zeitabschnitt sehr viele Erkrankungen unter den Hausbewohnern auftraten, sog. hot spots wie das Amoy Gardens

Estate mit fast 300 Erkrankungen. Ein weiteres Problem stellen die Superspreader dar, Menschen, die SARS besonders häufig übertragen haben. Enger Kontakt und Aerosole scheinen gängige Übertragungswege zu sein, weitere, z.B. orale Wege, werden diskutiert. ■

hm

Deutsche Laboratorien spielen wichtige Rolle

Die Gesamtzahl der wahrscheinlichen Krankheitsfälle in 29 Ländern wird im Weekly Epidemiological Report (WER) der WHO vom 19. Juni 2003 mit 8462 angegeben, darunter 804 Todesfälle. Deutschland liegt mit insgesamt 10 Erkrankungen, von denen 9 bereits ausgeheilt sind, in dieser Statistik eher am Ende, in Europa jedoch an erster Stelle, gefolgt von Italien (9) und Frankreich (7). Bei der Entdeckung des SARS-Virus spielten deutsche Laboratorien bekanntlich eine entscheidende Rolle: Am 18. März meldeten die Ärzte PD Dr. Brodt, Dr. Eichel und Dr. Preiser von der J.W. Goethe-Universität in Frankfurt der WHO in allen klinischen Details den ersten deutschen Verdachtsfall. Laboratorien in Frankfurt, Hamburg und Marburg gelang erstmals der Nachweis der Viren, und am 25. Mai 2003 konnten deutsche Wissenschaftler den Verdacht melden, dass SARS durch ein Coronavirus ausgelöst werde. Diese Beobachtung wurde dann weltweit bestätigt. Bemerkenswert an diesem Vorgang ist, dass zwischen dem ersten Krankheitsfall und der Entdeckung des Virus nur zwei Monate vergingen. Beim AIDS-Virus, das vor genau 20 Jahren erstmals beschrieben wurde, dauerte es zwei Jahre. Alles in allem ist SARS, laut WHO die „erste neue Seuche des 21. Jahrhunderts“, in ihren Ursachen erforscht und damit die Gefahr einer unkontrollierten weltweiten Ausbreitung vorläufig gebannt.

gh

Entwicklung eines SARS-Tests in Bayern

Fernostreisende haben zur Zeit durchaus Grund zur Beunruhigung. Ob Husten oder Fieber – die bange Frage lautet sofort: Habe ich SARS oder nur eine „Sommergrippe“? Ein Facharztlabor im oberpfälzischen Weiden erhielt im Frühjahr 2003 zahlreiche solcher Anfragen und etablierte daraufhin einen spezifischen Nachweis für SARS.

Was hat Sie bewogen, einen SARS-Test zu entwickeln?

Dr. Buchwald: Wir wurden Ende März/Anfang April täglich mit Anrufen von verängstigten Heimkehrern konfrontiert, die aus den gefährdeten Gebieten entweder vom Urlaub oder Dienstreisen zurückkehrten. Da wir uns in all diesen Fällen ohnehin mit der Materie auseinandersetzen mussten, war es naheliegend, sich auch um den Erregernachweis zu kümmern.

Dr. Lindauer: Der eigentliche Auslöser war dann am 29. März 03 die Zusendung von Material des ersten Verdachtsfalls in Bayern an unser Labor. Bevor diese Probe von dem einsendenden Klinikum an das Bernhard Nocht Institut zur SARS-Testung weitergeleitet wurde, waren wir gefordert, einen Test auf das Grippevirus durchzuführen, denn ein positiver Influenza-Test schließt die gleichzeitige Anwesenheit des SARS-Erregers nahezu sicher aus. Es handelte sich hier um ein einjähriges Kind, das mit Fieber und den typischen Symptomen aus Hongkong ankam.

Wie ging die Sache aus?

Dr. Buchwald: Erfreulicherweise waren der Grippe- und der SARS-Test negativ, so dass sich der Verdacht nicht bestätigte. Das war der Auslöser zu sagen: Jetzt müssen wir uns doch selbst intensiv auf weitere Fälle vorbereiten, um Proben abarbeiten und Anfragen kompetent beantworten zu können.

Gab es denn dafür keine kommerziellen Tests?

Dr. Lindauer: Nein, damals noch nicht. Mittlerweile ist die Sachlage etwas anders, aber unsere Recherchen im Internet erbrachten zunächst lediglich den Hinweis, dass vom Bernhard Nocht Institut in Zusammenarbeit mit TIB Molbiol, einem Hersteller aus Berlin, seit acht Tagen erste Primer-Sets erhältlich seien.

Was versteht man unter Primer-Sets?

Dr. Lindauer: Das sind Nukleinsäuresequenzen, die sich an das Virusgenom anlagern und auf diese Weise zwei wichtige Funktionen erfüllen: Die spezifische Erkennung des gesuchten Materials und die Vermehrung winziger

Mengen davon im Reagenzglas. Die ersten Primer hatten nur Namen, noch nicht einmal die Sequenz der Nukleotide war uns bekannt, aber immerhin gab es im Internet ein Protokoll für die Durchführung des Tests. Wir haben von der Firma die Primer und zeitgleich vom Bernhard Nocht Institut positive Kontrollen bekommen. Damit war der Weg frei für die Etablierung des Nachweises in unserem Labor.



Dr. Fred Buchwald, FA für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie und Dr. Andreas Lindauer, Molekularbiologe haben das SARS-Virus genau unter die Lupe genommen.

Wo lagen die größten Probleme?

Dr. Lindauer: Die Testentwicklung als solche war für uns weder schwierig noch spektakulär, eher eine in der Infektiologie übliche Routineentwicklung. Das Hauptproblem war und ist natürlich der definitive Beweis, dass der potentielle Erreger tatsächlich die Ursache der Erkrankung ist. Diese Frage betrifft alle SARS-Labors weltweit. Die Laboratorien im WHO-Netzwerk haben hier sehr gute Arbeit geleistet: So schnell wurde noch nie ein bisher unbekannter Erreger in allen wesentlichen Details charakterisiert. Die Nukleotid-Sequenz des SARS-Coronavirus ist entschlüsselt und beträgt ca. 29.000 Basenpaare.

Hat sich der Aufwand gelohnt?

Dr. Buchwald: Jede neue Testentwicklung im Labor verursacht natürlich bei der Etablierung Kosten. Unter unternehmerischen Gesichtspunkten ist es aber notwendig, diesen Aufwand im gesamten Leistungsspektrum unseres Medizinischen Fachlabors und der PCR-Abteilung zu betrachten. Als gro-

ßes Routinelabor in Weiden bieten wir unseren Einsendern eine umfassende Basisdiagnostik an. Unser PCR-Kompetenzzentrum hat sich im Verbund freier Laborärzte „Synlab“ auf hochspezialisierte molekularbiologische Untersuchungen konzentriert.

Den schnellen Aufbau des SARS-Nachweises sehen wir als unseren Beitrag, um im Bedarfsfall für ein breites SARS-Screening beim gehäuften Auftreten von Verdachtsfällen gerüstet zu sein. Zum Glück hat sich die von den Medien heraufbeschworene Epidemie nicht entwickelt.

Wer sollte ihrer Meinung nach auf SARS getestet werden?

Dr. Buchwald: Nach den Angaben des RKI ist ein Verdachtsfall von SARS gegeben, wenn der Beginn der Erkrankung nach dem 1. Februar 2003 datiert ist und Fieber höher als 38° C gemessen wird. Dazu kommen Symptome wie z.B. Husten oder Atemnot und eine Vorgeschichte innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Symptome, z.B. enger Kontakt mit einem wahrscheinlichen Fall oder Aufenthalt in einer der gefährdeten Regionen. In diesen Fällen ist eine virologische Beratung, der Ausschluss einer Influenza und dann gegebenenfalls der SARS-Test nötig.

Dr. Lindauer: Wir bekommen allerdings auch viele Anrufe von Patienten, die keine Symptome aufweisen. Da ist es momentan schwierig, dem Test zu- oder abzuraten, da es nach wie vor nicht geklärt ist, wie lange der Virus im Patienten vorliegen muss, bis es zum Ausbruch kommt. Noch gibt es dazu zu wenige Daten, aber wir bleiben natürlich immer mit den großen Zentren in Verbindung, um jederzeit auf dem aktuellen Stand Auskunft geben zu können. ■

Dr. med. Fred Buchwald
Dr. rer. nat. Andreas Lindauer
Med. Fachlabor Weiden
Gemeinschaftspraxis für Laboratoriums-
medizin und Mikrobiologie
Dr. F. Buchwald / Dr. Dr. H.-W. Schultis
und Kollegen
Tel. 0961-309127
lindauer@mfl-weiden.synlab.de

INNOVATIVE SEPSISMARKER

Schnell, treffsicher und wirtschaftlich

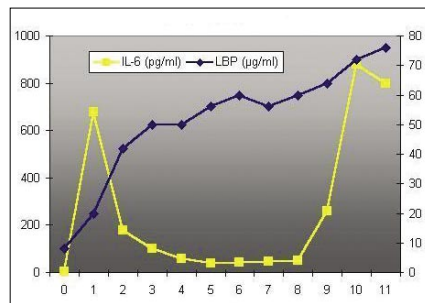
Die Sepsis stellt nach wie vor eine tödliche Bedrohung dar, vor allem weil sie meist zu spät erkannt wird. Mit zwei Tests - IL-6 und LBP - lässt sich die Gefährdung des Patienten erkennen, so dass man ihr frühzeitiger begegnen kann. Eine Modellrechnung zeigt, dass sich das lohnt.

Der Brüsseler Professor Jean-Louis Vincent fand auf dem internationalen Sepsiskongress in London 2001 starke Worte: „Die Infektion ist eine Invasion, die Sepsis ist Krieg.“ In der Tat ist das, was sich bei der Sepsis im Körper abspielt, ein dramatischer und schwer kontrollierbarer Prozess, an dessen Ende oftmals „verbrannte Erde“ steht. Nach aktuellen Schätzungen erkranken in Deutschland 250.000 Menschen pro Jahr an schwerer Sepsis. Mehr als 75.000 davon versterben – etwa genau so viele wie an Herzinfarkt. Das Hauptproblem ist die meist viel zu späte Diagnostik der schweren Sepsis, weil es bislang nur unzureichende Möglichkeiten gab, den Übergang einer lokal begrenzten Infektion in eine schwere Sepsis vorherzusagen. Die Diagnose erfolgt meist erst, wenn infektionsferne Organe wie Niere, Leber oder Lunge versagen. Führende Intensivmediziner sehen deshalb in der Erkennung früher Sepsisphasen die zentrale Herausforderung ihres Faches.

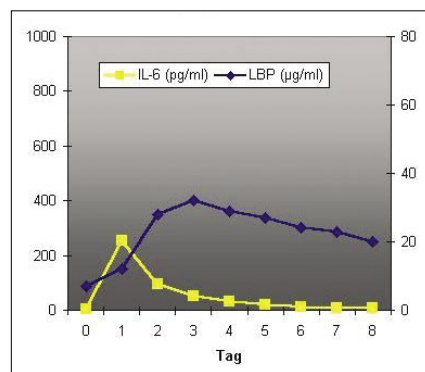
Es gibt durchaus biochemische Marker, insbesondere aus der Reihe der Zytokine, die aus dem Immunsystem gleich zu Beginn einer schweren, systemischen Auseinandersetzung mit infektiösen Erregern freigesetzt werden, doch diese waren in der Vergangenheit der Routinediagnostik nicht zugänglich. Diese Situation hat sich grundlegend geändert, denn Dank einer hochempfindlichen, automatisierbaren Analysetechnik ist es heute möglich, in einer Blutprobe einige wenige Pikogramm von beispielsweise Interleukin 6 zu bestimmen, das bereits 1-2 Stunden nach dem Start einer massiven Entzündungsreaktion signifikant ansteigt. In Kombination mit dem infektionsspezifischen Marker Lipopolysaccharid bindendes Protein (LBP), der nach dem selben Prinzip bestimmt werden kann, ergibt sich so ein völlig neuartiger Ansatz für das Infektions- und Immunmonitoring. Die Technologie ist auf der IMMULITE Gerätefamilie der DPC Biermann verfügbar. Weltweit sind über 7.500 solcher Systeme im Einsatz, jedes zehnte davon in Deutschland.

Die Entzündungsreaktion ist vor allem bei operierten und verletzten Patienten nicht infektionsspezifisch, sie kann auch durch das Trauma allein ausgelöst werden.

Dank der relativ stereotypen Reaktion des Organismus auf Gewebeuntergang gleich welcher Genese sind ihre frühen Phasen auf der Ebene der Zytokine gut verfolgbar. Bereits nach 30 Min. ist der Tumornekrosefaktor alpha in erhöhter Konzentration nachweisbar, gefolgt von den Interleukinen 6 und 8 nach etwa 90 Min. Das C-reaktive Protein (CRP) steigt zum Vergleich erst nach über 10 Stunden an, wenn es für die Frühdiagnostik einer schweren systemischen Reaktion bereits zu spät ist.



Schwere postoperative Lokalinfektion mit Entwicklung einer Sepsis nach 9 Tagen (Bild oben) und zum Vergleich ein komplikationsloser Verlauf (Bild unten).



Aus der breiten Palette der Interleukine hat sich für ein spezifisches und treffsicheres Monitoring der einsetzenden Entzündungsreaktion v.a. das Interleukin 6 bewährt, da es ein ausreichend großes diagnostisches Zeitfenster von mehreren Stunden besitzt. Um allerdings sicher zu stellen, dass eine IL-6-Erhöhung tatsächlich infektionsbedingt ist, wird ein zweiter Marker benötigt. Die Blutkultur scheidet wegen der langen Bearbeitungszeiten in der Regel als Frühindikator aus. Als leicht zu messender Marker hat sich das

Lipopolysaccharid-bindende Protein LBP bewährt. Die Kosten der IL-6 und LBP Bestimmung liegen zwar deutlich über denen für das weit verbreitete Monitoring mit CRP, doch bei Berücksichtigung sämtlicher finanzieller Aufwendungen zeigt eine Beispielrechnung, dass es sich lohnt:

Die mittlere Behandlungsdauer von septischen Patienten beträgt in Deutschland 17 Tage. Pro Intensivtag fallen 1.318 Euro an. Ein Krankenhaus mit 400 Betten, davon 10 ITS-Betten, dürfte durchschnittlich pro Jahr etwa 100 Patienten mit schwerer Sepsis betreuen, von denen nach den genannten statistischen Daten etwa 34 versterben. Der gesamte Kostenaufwand beträgt in diesem Fall 2.315.600 Euro. Ein tägliches Monitoring dieser 100 Patienten mit je einer Bestimmung IL-6 und LBP pro Tag über durchschnittlich 17 Tage würde einen Kostenaufwand von ca. 30.000 Euro und somit 1,3 % des gesamten Kostenaufwandes verursachen. Das heißt, dass bereits eine Einsparung von gut fünf Stunden Intensivbehandlung pro Sepsispatient den gesamten Labormehraufwand kompensiert. Nicht berücksichtigt sind in dieser einfachen Beispielrechnung die zusätzlich realisierbaren Einsparungen im Bereich der Antibiotikatherapie oder der Folgekosten.

Was bei der Kostenrechnung für diagnostische Maßnahmen weiterhin häufig übersehen wird, ist die wirtschaftliche Bedeutung von korrekten Diagnosen und Nebendiagnosen in einem Diagnose-basierten Fallpauschalensystem. In vielen Fällen hebt der Sepsisnachweis eine DRG von der finanziell ungünstigen Stufe B auf die besser vergütete Stufe A, gleichgültig ob es sich um einen Erwachsenen (z.B. mit ERCP=H41/H42, Osteomyelitis=I64 usw.) oder ein Neugeborenes (P06/P65) handelt. Weitere Hinweise zu dieser Thematik finden Sie auf Seite 11. ■

Weitere Informationen:
 DPC Biermann GmbH
 Dr. Doris Schmidt
 wissenschaftl. Referentin
 der DPC-Akademie
 Tel. 06032-994-119
 dschmidt@dpc-biermann.de

MRSA IN DRG-ZEITEN

Damokles-Schwert oder Gordischer Knoten?

Ein gefürchteter Krankenhauskeim namens MRSA verursacht nicht nur klinische, sondern auch ökonomische Probleme. Da traditionelle Tests mehrere Tage dauern, müssen zu viele Patienten auf Verdacht isoliert werden. Mit modernsten Verfahren kommt man dem Erreger nun aber bereits in sechs Stunden auf die Spur.

Das Bakterium *Staphylococcus aureus* kommt häufig auf der Haut vor und scheint kein größeres Problem darzustellen. Gelangt es aber ins Körperinnere, z.B. unter die Haut oder in die Lunge, kann es Infektionen wie Furunkel oder Lungenentzündung hervorrufen. Eine Besonderheit ist die multi-resistente Form MRSA, ein Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* und gefährlicherer Krankenhauskeim, der sog. nosokomiale Infektionen auslöst. Aufgrund seiner Resistenz gegen alle β -Laktamantibiotika wirft er bei der Therapie zahlreiche Probleme auf. Aber nicht nur für den Patienten, auch für das behandelnde Krankenhaus stellt dieser Keim ein besonders hohes Risiko dar, vor allem weil er durch notwendige Hygiene- und Isolierungsmaßnahmen enorme Folgekosten verursacht. Insofern ist die MRSA-Story seit langem bekannt. Unter DRG-Bedingungen kommt aber ein neuer Aspekt dazu: Eine Infektion mit MRSA verlängert in den meisten Fällen die Verweildauer des Patienten, was im gegenwärtigen Vergütungsschema nicht berücksichtigt ist. Das Krankenhaus zahlt also drauf.

Was kann man tun? Die wohl wichtigste und effektivste Maßnahme gegen eine Übertragung und Verbreitung von Methicillin-resistenten Staphylokokken in Krankenhäusern ist die ausnahmslose und vor allem schnelle Isolierung der besiedelten oder infizierten Patienten. Konventionelle mikrobiologische Kultivierungstechniken benötigen theoretisch mindestens 48 Stunden für ein positives oder negatives Ergebnis - so viel Zeit steht aber nicht mehr zur Verfügung. In der mikrobiologischen Routinediagnostik kann sich die Dauer aufgrund zusätzlich notwendiger Bestätigungstests oftmals sogar auf drei Tage und mehr ausdehnen. Das bedeutet entweder eine erhöhte Gefahr der unkontrollierten Verbreitung von MRSA durch den nicht erkannten Träger oder prophylaktische Isolierung aller potentiellen MRSA-Träger - also wiederum erhöhte Kosten für das Krankenhaus. Ein Damokles-Schwert?

Moderne molekularbiologische Diagnostika könnten einen „Gordischen Knoten“ daraus machen: Sie erlauben

seit kurzem eine Identifizierung von MRSA-Trägern innerhalb von fünf Stunden und stellen deshalb einen viel versprechenden Lösungsansatz dar. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass ein konsequentes Aufnahmescreening von MRSA-Risikopatienten, also solchen mit bereits bekannter MRSA-Anamnese oder z. B. Risikofaktor „Pflegeheim/Wunde“, sowie eine prophylaktische Isolierung der Patienten die Rate nosokomialer Infektionen und die damit verbundenen Folgekosten deutlich reduzieren. Durch den Einsatz eines solchen Screening-Systems kann die Zeit der notwendigen Isolierung eines



In Münchens größtem Facharztlabor ist Hightech die Voraussetzung, um mehr als 5.000 Proben täglich (und im Notfall rund um die Uhr) zu analysieren.

zunächst fraglichen, dann MRSA-negativen Patienten auf einen Tag verkürzt werden.

Die Gemeinschaftspraxis Dres. Tiller, Raßhofer und Kollegen hat einen molekularbiologischen Test prospektiv an 407 eingesendeten Proben parallel zur mikrobiologischen Routinediagnostik getestet. Es handelte sich dabei um ein Multiplex-PCR-ELISA-System (hyplex StaphyloResist) für das direkte MRSA-Screening von Abstrichupfern, das die Fa. BAG erst im Januar 2003 auf den Markt brachte. Die Ergebnisse der Laborfachärzte waren ermutigend: 95,6% aller MRSA-Träger konnten bereits sechs Stunden nach Probeneingang identifiziert werden, die restlichen 4,4% am folgenden Tag. Es gab keinerlei falsch-positive oder falsch-negative Resultate. Zudem zeigte sich, dass jeweils ein Nasen- und ein Rachenabstrich (ggf. ein

Wundabstrich) für ein effektives Screening ausreichend waren. Weitere Achsel-, Leisten- oder Perianal-Abstriche erbrachten keine weiteren Erkenntnisse. Somit können bei einem finanziellen Einsatz von 20 bis 40 Euro für die Diagnostik Folgekosten in Höhe von mehreren Hundert Euro pro Tag für Isolation und Therapie vermieden werden.

Ein zusätzlicher finanzieller Aspekt, der erst seit Einführung des DRG-Systems zum Tragen kommt, wird bislang noch zu wenig berücksichtigt. Der schnelle Nachweis vieler bakterieller Infektionen, darunter auch *Staphylococcus aureus*, kann finanzielle Vorteile für das Krankenhaus mit sich bringen. Wie das Watchdog-Programm (kostenloser Download bei www.trillium.de) anschaulich zeigt, stellt eine Infektion mit diesem Keim in über 100 Fällen eine relevante Nebendiagnose mit teilweise erheblich erhöhten Fallerlösen dar. Erlös-differenzen bis zu 10.000 Euro sind je nach zugrundeliegender DRG möglich. Ein konsequentes MRSA-Screening bei bestimmten Patientengruppen schützt das Krankenhaus also nicht nur vor hohen Folgekosten, sondern eröffnet u. U. die Möglichkeit, bestimmte DRGs in die dem medizinischen Aufwand angemessene Vergütungsklasse zu bringen.

Der größte Nutzen ergibt sich aber für den Patienten selbst. Zum einen sinkt die latente Gefahr einer nosokomialen Infektion, zum anderen kann bei einer diagnostizierten Besiedlung oder Infektion schnell und gezielt therapiert werden. Alles in allem also eine Lanze für moderne Testverfahren in der mikrobiologischen Diagnostik. Sie können den Gordischen Knoten durchschlagen. ■

PD Dr. F.-W. Tiller
Gemeinschaftspraxis Dres. Tiller,
Raßhofer & Kollegen
Bayerstr. 53, 80335 München
Fax 089-54308-120

Fa. BAG
Customer Service
Amtsgerichtsstr. 1-5, 35423 Lich
Tel. 06404-925 125