

AUS DEM LABOR

Infektdiagnose beim Hausarzt

Schnellteste für A-Streptokokken und Influenza-Viren

Angesichts der Häufigkeit von Infektionen durch Gruppe A Streptokokken (GAS) und durch Influenza-Viren soll im folgenden der Einsatz von Schnelltesten auf diese Erreger kommentiert werden.

Schnellteste bzw. Point-of-Care Testing (POCT)

Schnellteste sind eine Kurzbezeichnung für Point-of-Care-Testing (POCT), die deren wichtigstes Merkmal herausstellen, die rasche patientennahe Labordiagnostik. In den letzten zwanzig Jahren hat sich die Anwendung von POCT auf viele Disziplinen der Medizin ausgedehnt. Ein breites Spektrum von klinisch-chemischen, hämatologischen, hämostaseologischen und immunologischen POCT ist inzwischen verfügbar [1, 2].

POCT in der Infekt-Diagnostik

Auch in der Infekt-Diagnostik hat das POCT seinen festen Platz, mit Vor- und Nachteilen (Tab. 1) [3]. Bemerkenswerterweise bewirkt das POCT in der Schweiz auch, dass wir international zu den Ländern mit der geringsten ambulanten Antibiotikaverschreibung für Atemwegs- und Harnwegsinfektionen zählen, als Beitrag zur Verlangsamung der bedrohlichen Zunahme von Antibiotika-Resistenzen [4].

POCT für HIV, Malaria und Legionella sind technisch ausge-reift, gut bis sehr gut ausführbar und erreichen teilweise dasselbe analytische Leistungsniveau wie die konventionellen Teste [5]. Eine Übersicht zu den POCT in der Infektdiagnostik bietet Tab. 2 [1].

Empfehlungen zu POCT für Gruppe A Streptokokken (GAS)

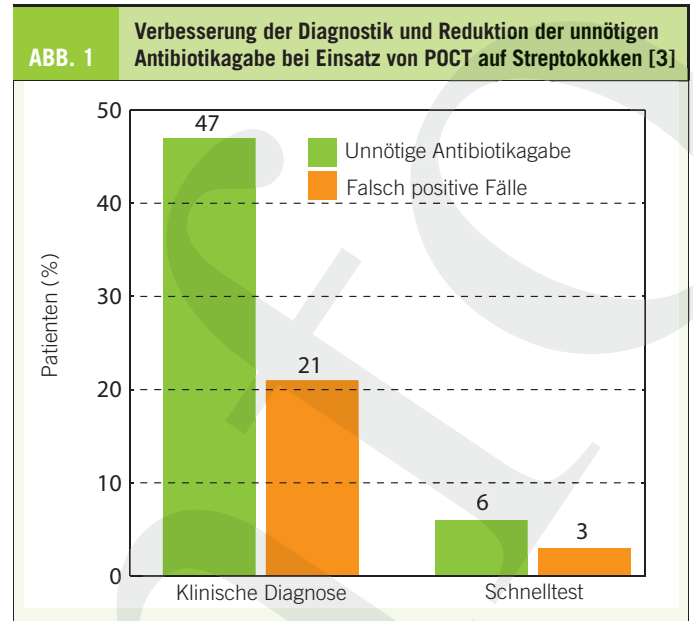
Das POCT auf Gruppe A Streptokokken (GAS) verbessert nachweislich die Diagnostik und reduziert die unnötige



**Dr. med. Dipl.-Biol.
Detlev Schultze**
St. Gallen

TAB. 1	Vor- und Nachteile von POCT-Techniken in der Infekt-Diagnostik, adaptiert nach [3]
Vorteile	
<ul style="list-style-type: none">• Schnelles Erkennen von lebensbedrohlichen Infektionen• Möglichkeit einer zielgerichteten Antibiotikatherapie• Reduktion des unnötigen Antibiotikaverbrauchs• Schnelles Einleiten von Infektionskontrollmassnahmen• Verbesserte Patientenzufriedenheit• Reduziertes Arbeitsaufkommen im klinischen Alltag durch Vermeidung von Patientenwiedervorstellung• Verbesserte Kostenstruktur	
Potentielle Nachteile	
<ul style="list-style-type: none">• Verminderte Sensitivität (ältere Testsysteme)• Verminderte Spezifität (ältere Testsysteme)• Erhöhtes Übertragungsrisiko des Infektionserregers auf den Untersucher• Unzuverlässige Resultate aufgrund mangelnden Trainings bei der Durchführung der POCT• Fehlende Daten zur Empfindlichkeitsprüfung aufgrund fehlender mikrobiologischer Kultur	

Antibiotika-Therapie (Abb. 1) [3]. Die Pharyngitis und Tonsillo-Pharyngitis sind häufige Konsultationsgründe bei Pädiatern und Hausärzten. Zumeist werden sie durch Viren verursacht, unter den bakteriellen Erregern sind die GAS die häufigsten Erreger einer Pharyngitis mit einer Prävalenz von 5–10% unter adulten und bis zu 30% unter pädiatrischen Patienten. Die medizinisch wichtigste Spezies unter den GAS ist *Streptococcus pyogenes*. Andere Streptokokken der Gruppe C und G können auch eine Pharyngitis/Tonsillo-Pharyngitis verursachen. Sie sind jedoch weder mit Komplikationen wie dem Rheumatischen Fieber oder der Akuten Post-Streptokokken-Glomerulonephritis – von Kausistiken abgesehen – assoziiert. POCT auf GAS erfasst nicht die Gruppe C und G Streptokokken, was als vernachlässigbar angesehen wird [3]. Der Einsatz von Antibiotika bei einer Pharyngitis/Tonsillo-Pharyngitis ist anerkannt zur Risikoreduktion von Komplikationen (z.B Peritonsillarabszess) und immunologischen Folgeerkrankungen (z.B Akute Post-Streptokokken-Glomerulonephritis), sowie zur Abkürzung von Symptombdauer und Infektiosität [6]. Den Einsatz von POCT auf GAS hat die European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases in ihrer diesjährigen Richtlinie zur Pharyngitis/Tonsillo-Pharyngitis definiert. Sie beschränkt sich dabei auf die akute (<14 Tage) Pharyngitis / Tonsillo-Pharyngitis ohne Komplikationen und in Abgrenzung zu rekurreierenden Pharyngitiden, Lemierre'scher Erkrankung, sexuell übertragbaren Infektionen und zu weiteren Komplikationen [7]. Zur Beurteilung des Risikos einer Pharyngitis durch GAS wird ein Center clinical scoring system empfohlen



(Abb. 2). Bei hoher Wahrscheinlichkeit für eine GAS Infektion (z.B Center score 3–4) soll der Einsatz von POCT auf GAS erwogen werden, bei geringerer Wahrscheinlichkeit (z.B. Center score 0–2) wird davon abgeraten. Dieses Center scoring in Kombination mit einem POCT auf GAS ist ausreichend für die Indikationsstellung einer antibiotischen Therapie. Auch kann bei negativem Ausfall des

TAB. 2 Schnelltests (POCT) zur Infektdiagnostik, adaptiert nach Literatur [1]

Schnelltest (POCT) auf	Methodik	Probe	Indikation	Sens (%)	Spez (%)	Kommentar
Gruppe A Streptokokken	ICT	Rachen-Abstrich	Tonsillo-Pharyngitis	53–99	62–100	Kultureller Bestätigungstest verzichtbar bei Erwachsenen
Influenza Virus Antigen	ICT	Nasopharynx Abstrich	Grippe-ähnliche Symptome	20–55	99	Kaum hilfreich in Influenza Saison, geringe Sensitivität bei Erwachsenen
Legionella Antigen	ICT	Urin	Schwere Pneumonie, Risikofaktoren f. Legionellose	76	99	Nur Serotyp 1 verlässlich detektierbar
Pneumokokken	ICT	Urin (Pleura-Fl., Liquor)	Pneumonie, Empyem, Meningitis	66–70	90–100	Sensitivität höher für Pneumonie mit Bakteriämie
Gruppe B Streptokokken	POC Test-PCR	Vaginal Abstrich	Nachweis Kolonisierung peripartal	94–97	96–100	Perinatal sensitiver als antenatal
MRSA Trägertum	POC Test-PCR	Nasen Abstrich	Screening bei Risiko	86–94	93–95	PCR positive + kulturell negative Proben vieldeutig
<i>Clostridium difficile</i> Toxin	ICT	Stuhl	Antibiotika assoziierte Diarrhoe	49–80	95–96	Weniger sensitiv als Kulturen
<i>Chlamydia</i> Antigen	ICT	Vaginal Abstrich, Urin	Screening, PID	83	99	Behandlung von mehr infizierten PatientInnen
Malaria Antigen	ICT	Blut	Fieber beim Reiserückkehrer	87–100	52–100	Sensitivität besser für Malaria falciparum (Pan-Malaria Test)
<i>Giardia lamblia</i>	EIA	Stuhl	Diarrhoe beim Reiserückkehrer	58–98	97–98	Analytische Leistungsfähigkeit wie Mikroskopie auf Protozoen
RSV Antigen	ICT	Nasopharynx-Abstrich	Virale Symptomatik, v.a. im Winter	59–97	75–100	Geringere Sensitivität bei Erwachsenen infolge geringerem Viral load
Rota Virus Antigen	ICT	Stuhl	Diarrhoe bei Kindern	75–99	95	Gekoppelte Teste mit Adeno Virus verfügbar
Adeno Virus Antigen	ICT	Stuhl	Diarrhoe bei Kindern	22	84	Gekoppelte Teste mit Rota Virus verfügbar
HIV Antigen/Antikörper	ICT	Blut (Speichel)	Screening, Vorbeugung vertikaler Übertragung	99–100	99–100	Analytische Leistungsfähigkeit wie Laborbasierte Teste
Enterovirus Antigen	POC Test-PCR	Liquor	Meningitis	97	100	Ermöglicht früheren Spital-Austritt der PatientInnen

EIA = Enzym Immuno Assay, HIV = Human Immunodeficiency Virus, ICT = Immunochromatographischer Test, MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PID = Pelvic Inflammatoric Disease

ABB. 2 Center Score für die klinische Diagnose einer Gruppe A Streptokokken Pharyngitis, aus [7]

Criteria	Point
Temperature > 38°C	1
No cough	1
Tender anterior cervical adenopathy	1
Tonsillar swelling or exudate	1
Age 3–14 years	1
Age 15–44 years	0
Age >44 years	-1

und Risiko einer Gruppe A Streptokokken Pharyngitis in Abhängigkeit von Center Score aus [7]

Total score	Risk of group A streptococcal infection (5)
≥4	51–53
3	28–35
2	11–17
1	5–10
≤0	1–2.5

TAB. 3 Einfluss des Personals und dessen Ausbildungsstand auf Sensitivität und Spezifität des POCT auf Gruppe A Streptokokken [3]

Gruppe	Anzahl der Tests	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Nicht-Laborpersonal, ungeschult	497	56	98
Nicht-Laborpersonal, geschult	377	75	97
Laborpersonal	475	90	97

Die Polymerase Ketten Reaktion mit Reverser Transkription – sogenannte RT-PCR – für das Influenza Virus stellt den sensitivsten und spezifischsten Test dar, der zudem zwischen beiden Influenza Virustypen (A und B) sowie den Subtypen unterscheiden kann. Jedoch ist die RT-PCR nicht überall verfügbar und benötigt im Minimum zwei Stunden bis Resultate vorliegen. Der direkte und indirekte Immunfluoreszenz Test (IFT) hat eine mässige Sensitivität und hohe Spezifität und ist dem POCT darin zumeist überlegen. Jedoch wird ein Immunfluoreszenzmikroskop und Laborexperise benötigt. Die Viruskultur ist gewöhnlich wenig hilfreich für die Entscheidungsfindung, da die Ergebnisse erst nach 2–3 Tagen vorliegen. So dient sie vor allem als Bestätigungstest und in der Überwachung der saisonalen Influenza Aktivität. Die Serologie hat keine Bedeutung für die rasche klinische Entscheidung, sondern vor allem in der retrospektiven Abklärung bei fehlendem Virusnachweis und weiter bestehendem Verdacht auf Influenza [10].

Das POCT auf Influenza Virus Antigen aus respiratorischen Proben liefern Resultate innerhalb von 10–30 Minuten. Zwar können sie unter definierten Bedingungen den Verdacht auf eine Influenza bestätigen, aber nicht ausschliessen. So betrug in einer Meta-Analyse die gepoolte Sensitivität aller untersuchten POCT auf Influenza 66.6 % (95% CI 61.6–71.7 %) und die gepoolte Spezifität 98.2 % (95% CI 97.5–99 %), wobei die Sensitivität bei Erwachsenen mit 53.9 % (95% CI 47.9–59.8 %) niedriger war im Vergleich zu Kindern [10].

Empfohlen wird POCT auf Influenza ausschliesslich in Zeiten der Grippe-Saison, aufgrund seiner andernfalls häufig falsch positiven Ergebnisse bei niedriger Prävalenz. Aber selbst am Höhepunkt einer Grippe-Aktivität sollte ein negatives Testergebnis des POCT aufgrund seiner mangelnden Sensitivität durch spezifischere Tests wie die RT-PCR überprüft werden [11].

Detlev Schultze, Dr. med. Dipl.-Biol.

Spezialist für medizinisch-mikrobiologische und klinisch-immunologische Analytik FAMH, Arzt für Labormedizin
Zentrum für Labormedizin, 9001 St. Gallen
detlev.schultze@zmsg.ch

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ In der Infekt-Diagnostik haben Schnellteste (POCT) ihren festen Platz, mit Vor- und Nachteilen (Tab. 1)
- ◆ Der Einsatz von POCT auf Gruppe A Streptokokken (GAS) verbessert nachweislich die Diagnostik und reduziert die unnötige Antibiotika-Therapie
- ◆ Empfehlungen zum Einsatz von POCT auf Gruppe A Streptokokken (GAS) hat die European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases in ihrer diesjährigen Richtlinie gegeben.
- ◆ Empfohlen wird POCT auf Influenza ausschliesslich in Zeiten der Grippe-Saison, und am Höhepunkt einer saisonalen Grippe-Aktivität sollte ein negatives Testergebnis des POCT durch spezifischere Tests überprüft werden
- ◆ Der Einfluss von Ausbildung und Training des technischen Personals auf die diagnostische Qualität von Schnelltests wird nachweislich unterschätzt (Tab. 3)

POCT-GAS auf die nachfolgende bakteriologische Kultur zum Abschluss eines falsch-negativen Ergebnisses verzichtet werden [7].

POCT auf GAS – Qualitätssicherung

Die für POCT vorhandene CE-Markierung sichert nur die Herstellung des Tests nach europäischen Richtlinien, garantiert aber nicht – wie häufig angenommen – eine hohe Testqualität bzw. diagnostische Genauigkeit. So haben einzelne POCT Systeme erheblich schlechtere Performance als vom Hersteller angegeben [8]. Bei der Einführung eines POCT auf GAS in der hausärztlichen Praxis sollte deshalb eine Zeitlang parallel die Kultur aus Rachenabstrich in Auftrag gegeben werden, bis man sich von der genügenden Spezifität und Sensitivität bei Durchführung in der eigenen Praxis überzeugt hat. Der Einfluss von Ausbildung und Training des technischen Personals auf die diagnostische Qualität des Schnelltests wird nachweislich unterschätzt (Tab. 3) [3]. Die zunehmende Resistenz von *Streptococcus pyogenes* gegen Makrolide, deren Einsatz bei Vorliegen einer Penicillin-Allergie nötig werden kann, stellt einen weiteren Grund dar, die bakteriologische Kultur auf GAS zur Erstellung eines Antibiogramms durchführen zu lassen [1, 3].

Empfehlungen zum POCT auf Influenza Virus Antigen

Zum Nachweis der Erreger der saisonalen Grippe – der Influenza Viren – werden relativ viele POCT Systeme angeboten, die in Konkurrenz zu etablierten Verfahren im Labor stehen [9].

Literatur

1. Clerc O, Greub G. Routine use of point-of-care tests: usefulness and application in clinical microbiology. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1054–1061
2. Junker R, Schlebusch H, Luppa PB. Patientennahe Labordiagnostik in Klinik und Praxis. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(33) 561-7
3. Reinert RR. Streptokokkenschnelltests. *J Lab Med* 2007;31(6):280–293
4. Achermann R, Suter K, Kronenberg A, Gyger P, Mühlemann K, Zimmerli W, Bucher HC. Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jun;17(6):855-61
5. Stürenburg E, Junker R. Point-of-Care Testing in Microbiology. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 106(4): 48–54
6. Aalbers J, O'Brien KK, Chan WS, Falk GA, Teljeur C, Dimitrov BD, Fahey T. Predicting streptococcal pharyngitis in adults in primary care: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs and validation of the Centor score. *BMC Medicine* 2011 9:67
7. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone L, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 1): 1–27
8. RKI Robert Koch Institut Berlin. *Epidemiologisches Bulletin* 05/2012
9. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGeer AJ, Neuzil KM, Pavia AT, Tapper ML, Uyeki TM, Zimmerman RK, Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(8):1003
10. Chartrand C, Loefflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):500
11. Guidance for Clinicians on the Use of Rapid Influenza Diagnostic Tests. http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm