

Inhalt dieser Aufstellung sind Empfehlungen zur Labordiagnostik häufiger Infektionskrankheiten bei Erwachsenen im ambulanten Bereich. Sie basieren darauf, dass eine rationale AB-Therapie („Antibiotic Stewardship“) mit einer rationalen Infektionsdiagnostik verknüpft sein sollte („Diagnostic Stewardship“)

Abkürzungen: AB = Antibiotikum; Ag = Antigen; AK = Antikörper; BB = Blutbild; BE = Blutentnahme; CAP = Community acquired Pneumonia; CRP = C-reaktives Protein; Diff-BB = Differential-Blutbild; ELISA = Enzyme-linked Immuno-sorbent Assay; Erw. = Erwachsene; GAS = Gruppe A-Streptokokken; HWI = Harnwegsinfektion; Ig = Immunglobulin; MIF = Mikroimmunfluoreszenz-Test; neg. = negativ; PCT = Procalcitonin; POCT = point-of-care testing; pos. = positiv; Std = Stunde/-n; T = Tag/-e; Ther. = Therapie; V.a. = Verdacht auf; Wo = Woche/-n

1 Grundfragen

Besteht eine „rechtfertigende Indikation“ ? Diagnostik nur bei therapeutischer Konsequenz durchführen !

Klinische Fragen:

- Liegt überhaupt eine Infektion mit Behandlungsindikation vor ?
- Wenn ja: Liegt ein bakterieller oder ein viraler Infekt vor ? Damit ist die Option pro/contra AB verbunden !

Labordiagnostische Fragen:

- Präanalytik: Brauche ich überhaupt Tests ? Welche ? Wie erfolgt deren sachgerechte Probengewinnung ?
- Analytik: Steht POCT zur Verfügung oder erfolgt Weitergabe an ein externes Labor und die Analyse dort ?
- Postanalytik: Laborergebnis und Bewertung werden an den Einsender übermittelt. Dort erfolgen schließlich Interpretation und Umsetzung in ärztliches Handeln.

2 Unspezifische Entzündungsparameter

Die u.g. Referenzwerte beziehen sich in erster Linie auf Standardsituationen in der ambulanten Medizin bei Erwachsenen. In besonderen Situationen (onkolog. Erkrankungen, Dialyse etc.) gelten andere Maßstäbe. Messwerte sind immer zusammen mit dem klin. Bild zu werten und können auch bei nicht-infektiösen Zuständen (z.B. Trauma oder OP) erhöht sein. Speziell PCT hat auch einen Stellenwert als Verlaufsp Parameter, um AB frühestmöglich zu beenden (AWMF-LL CAP Erw. 2016, S.45). CRP- bzw. PCT-Erhöhung allein stellen keine Ind. für eine AB-Gabe dar ! (Klug entscheiden: ..., Dt. Ärztebl 2016; 113: A-608)
* Dauer = Zeitabschnitt der Analytik (vom Probeneingang im Labor bis z. Onlineverfügbarkeit des Befundes)

2.1 Leukozyten

Parameter	Material	Dauer *	Interpretation / Anmerkung
Gesamt-Leukozyten (BB)	EDTA-Blut	wenige Std	Anzahl > 12.000 / μ l od. < 4.000/ μ l unspezifischer Wert, da z.B. auch erhöht bei Rauchern, nicht-infektiösen Entzündungen, system. Corticoiden
Granulozyten (Diff-BB)	EDTA-Blut	wenige Std	> 10% stabkernige (unreife) Granulozyten als Hinweis auf systemische od bakterielle Entzündung

2.2 CRP (C-reaktives Protein)

Bildungsort Leber; stärkster Stimulus sind bakterielle Infektionen; Wert folgt der Krankheitsaktivität mit Latenz von 12 – 24 Std, Anstieg vor Leuko; starker Anstieg auch bei div. Virusinfektionen: EBV, Adenoviren

Parameter	Material	Dauer	Interpretation / Anm.
CRP-POCT (semiquantitativ)	Kapillar- od. Vollblut	10 min	Schwierig: unterschiedliche Tests mit unterschiedlichen Cut-off-Werten; Orientierungswerte: < 40 mg/l: bakterielle Infektion weniger wahrscheinlich > 80 mg/l: bakterielle Infektion eher wahrscheinlich Sonderziffer: EBM 32128
CRP im Serum	Serum	tagesgleich	

2.3 PCT (Procalcitonin)

Wertigkeit: V.a. bei Atemwegsinfekten u. Sepsis; bei lokalisierten bakteriellen Infekten (Tonsillopharyngitis / Bronchitis) od. V.a. Mycoplasma od. Chlamydothila pneumoniae ungeeignet; bei typ. CAP od. V.a. Legionellen-Pneumonie dem CRP nicht überlegen (bzw. verzichtbar) Vorteil: in vitro sehr stabil (24 Std), somit keine bes. Anforderungen an Präanalytik

Parameter	Material	Dauer	Interpretation / Anm.
PCT (Immunoassay)	Serum	tagesgleich	< 0,25 ng/ml: eher nicht bakteriell, AB nicht zu empfehlen 0,25–0,5 ng/ml: möglicherweise bakteriell, ggf. Kontrolle 0,5-2 ng/ml: möglicherweise bakteriell, AB erwägen > 2 ng/ml: Sepsis wahrscheinlich, AB zu empfehlen

3 Spezielle Infektionsdiagnostik – Grundprinzipien

3.1 Präanalytik

Speziell für Diagnostic Stewardship relevant ! Von Bedeutung sind: Auswahl des geeigneten Materials bez. Entnahmeort und Probengefäß, Einhaltung geeigneter Lagerungsbedingungen bis zum Versand (genauere Angaben hierzu finden sich in den Handbüchern der jeweiligen Partner-Labore) – und last but not least:

Gezielte Laboranforderung – wichtige Informationen für den Anforderungsschein:
- Verdachtsdiagnose bzw. konkrete Fragestellung
- ggf. AB-Vorbehandlung (welches AB ? wann zuletzt erhalten ?)
- ggf. relevante Begleiterkrankung (insbes. NPL, Immunsuppression, HIV, Autoimmunerkrankung)
- ggf. Auslandsaufenthalt (wo ? wann zurückgekehrt ?)

(unterschiedliche Vordrucke der Labore – je genauer der Input, desto therapierelevanter der Output !)

3.2 Postanalytik

3.2.1 Interpretation von mikrobiologischen Befunden

Im Vordergrund steht die klinische Bewertung: nicht der Befund, sondern der Pat. wird behandelt ! Ein positiver Erregernachweis bedeutet nicht automatisch eine Behandlungsindikation !

3.2.2 Umgang mit Angaben zur Resistenzbestimmung

2019 erfolgte eine entscheidende Neuerung der EUCAST-Norm für die AB-Resistenzenteilung in **R** (esistent), **I** (ntermediär) und **S** (ensibel) – wobei „I“ nun „sensibel unter intensivierter Exposition“ bedeutet (d.h. Dosisoptimierung bzw. höhere Dosierung, die man in Dosistabellen nachschauen kann, z.B. <http://www.nak-deutschland.org/dosierungstabelle.html>). Sollte nach dem herkömmlichen Standard CLSI bewertet werden – auf entspr. Kommentare im Laborbefund achten ! – gilt dies nicht.

4 Bestimmte Infektionen im Fokus

4.1 Atemwegsinfektionen

4.1.1 Bakterielle Tonsillopharyngitis

Zunächst Centor-Score ermitteln (Fine et al. Arch Intern Med 2012) ! Cave: Der Nachweis von GAS kann nicht zw. Besiedlung u. relevanter Infektion differenzieren; auch bei GAS-Nachweis nicht zwingend AB-Ther.

Verfahren	Material	Dauer	Interpretation / Anm.
Ag-Schnelltest auf GAS (POCT)	Rachenabstrich	10 min	gute Spezifität, eingeschränkte Sensitivität (keine Kassenleistung)
Bakterienkultur	Abstrich für Gel- od. Flüssigtransportmedium	1 – 2 T	(nur auf GAS, andere irrelevant)

4.1.2 EBV-Infektion

Verfahren	Material	Dauer	Interpretation / Anm.
Serologie (ELISA)	Serum	wenige Std. bis 1 T	(erfolgt durch die Labore)
Diff-BB	EDTA-Blut	wenige Std	Lymphozytose / lymphomonozytäre Zellen

Besonderheit: 4 – 8 Wo Inkubationszeit

4.1.3 Influenza

Verfahren	Material	Dauer	Interpretation / Anm.
PCR ("Goldstandard")	trockener* Abstrich aus respiratorischem Sekret / Nase / Rachen	tagesgleich bis Folgetag	Kassenleistung, Ausnahmeziffer 32006
POCT (Ag-Nachweis)	Nasen-/Rachenabstrich	10 min	pos. prädiktiver Wert gut neg. präd. Wert schlecht (im Zweifel dann PCR)

* d.h., kein Gelmedium; Serologie zur Akutdiagnostik nicht geeignet (nur für epidemiolog. Zwecke) !

4.1.4 Pertussis

Verfahren	Material	Dauer	Interpretation / Anm.
PCR (direkter Erregernachweis)	trockener nasopharyngealer* Abstrich	Folgetag	pos. Nachweis in ersten 2-3 Erkrankungs-Wo möglich
Serologie	Serum	Folgetag	Nachweis ab 3. Erkrankungs-Wo, signifik. bei PT (Pertussis-Toxin)-IgG-Ak ≥ 100 IU/ml bzw. PT-IgA-Ak > 12 IU/ml (jeweils als Hinweis auf kürzlichen Erregerkontakt dd Impfung) IgM irrelevant (RKI: „nicht aussagekräftig“ !)

* vgl. RKI-Ratgeber Pertussis 2017 / Diagnostik (mit Abb.)

4.1.5 Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

Zunächst klinische Einschätzung gem. CRB-65-Score – bereits stat. Einweisung indiziert ?

a) Pneumokokken, *Hämophilus infl.*, *Staph.aureus*

Bei Verd. im ambulanten Setting i.d.R. empirische Ther. bzw. keine Erregerdiagnostik ! (im Ausnahmefall bei Risikofaktoren wie strukturelle Lungenerkrankung, COPD etc. auch an *P. aeruginosa* bzw. MRE denken)

Verfahren	Material	Dauer	Interpretation / Anm.
Bakterienkultur	adäquates Sputum, Bronchialsekret	2 -3 T Teilbefund: 1 T	regelmäßig Kontamination durch Mund-/Rachenflora

b) *Mykoplasma pneumoniae*

Vorkommen v.a. bei Kindern und Jugendlichen, jungen M sowie F, Besonderheit: 2-3 Wo Inkubationszeit

Verfahren	Material	Dauer	Interpretation / Anm.
Serologie (ELISA)	Serum	1 T	(bei Erw. zur Akutdiagnostik nicht geeignet)
PCR (direkter Erregernachweis)	trockener* Retropharyngealabstrich	1 T	(Kassenleistung) * Rachenspülwasser und Sputum auch mögl.

c) *Chlamydia pneumoniae*

(früher „*Chlamydia p.*“; nur 1-2% der CAP)

Verfahren	Material	Dauer	Interpretation / Anm.
PCR (direkter Erregernachweis)	Rachenspülwasser, Sputum	1 T	(Kassenleistung)
Serologie (ELISA, MIF, Immunoblot)	Serum	1 T	AK-Nachweis oft erst nach mehreren Wo, eingeschränkte Aussagekraft wg. hoher Seroprävalenz (ca. 50% der Erw. IgG-AK-pos.); daher für die Akutdiagnostik nicht geeignet

d) *Legionella pneumophila*

70-80% Serogruppe 1 (dominiert im ambulanten Setting)

Verfahren	Material	Dauer	Interpretation / Anm.
PCR (direkter Erregernachweis)	tiefes Sputum	1 T	sehr hohe Sensitivität, Nachweis aller <i>Pneumophila</i> -Serogruppen (Sg), (keine Kassenleistung)
Ag-Nachweis	Urin	1 T	Spezifität fast 100%, Sensitivität nur gut bei Sg 1: 60-95%
Kultur	tiefes Sputum, Bronchialsekret	mehrere T	für kulturelle Anzucht Zielauftrag erforderlich ! (keine Standardkultur), Sensitivität geringer als bei PCR

4.2 Harnwegsinfektionen

Beim unkomplizierter Zystitis Labordiagnostik nicht erforderlich !

Cave: Urinkultur (UK) ungleich Eintauchnährboden (Uricult® etc.) ! UK qualitativ besser ! binnen 2 h ins Labor bringen, sonst bei 4-8° gekühlt lagern (kann dann auch noch am Folgetag noch untersucht werden); Uricult® etc. einfacher handhabbar, aber längere Dauer und geringere Aussagekraft (keine Angabe zur Anzahl der einzelnen Erreger; Hemmstofftest nicht valide)

Verfahren	Material	Dauer	Interpretation / Anm.
Urinstatus	Mittelstrahlurin	sofort	für bakteriellen Infekt spricht: Leuko pos.; Ery pos. (unspezif.); Nitrit pos. (Sensitivität 40-50%, Spezifität 90-95%)
Urinkultur	Mittelstrahlurin nach Intimhygiene, Einmalkatheterurin, Punktionsurin	2(-3) T	Diagnose nach Erregerzahl und Klinik: $\geq 10^5$ KbE bei fehlender Klinik nicht ausreichend $\geq 10^3$ - 10^4 KbE bei typ. Klinik ausreichend $\geq 10^3$ KbE bei steril gewonnenem Urin / Punktionsurin und typischen Erreger bei Verd. ausreichend <u>AB-Ther. nach Antibiogramm</u>

In der UK "sterile" Leukozyturie bei Candida, Chlamydien, Mycoplasma, Tbc, Trichomonaden und Ureaplasma möglich
Bei V.a. Chlamydieninfektion: Erststrahl nach 1 Std Harnverhalt; bei DK: Urinprobe nach DK-Wechsel

4.1 Clostridioides difficile (C. diff.)

Mikrobiologische Diagnostik nur b. Pat. mit typ. klinischen Symptomen einer C. diff.-Infektion (abrupt einsetzender, wässriger Durchfall mit charakteristischem fauligem Geruch, mind. drei Stuhlgänge pro Tag für ≥ 2 Tage; geformter Stuhl \neq C. diff.; näheres vgl. RKI-Ratgeber C. diff. 2018 / Diagnostik)
Keine Testung zur „Therapiekontrolle“ !

4.2 Borreliose

Klare Indikationsstellung (vgl. „Klug entscheiden ...“ Dtsch. Ärztebl. 2016 S. A1156). Bei klarem klin. Befund (Erythema migrans) keine Serologie nötig !

Serologie ohne klaren klinischen Befund irrelevant (bzw. aufgrund der Seroprävalenz in der Bevölkerung hohe Wahrscheinlichkeit von Fehleinschätzungen). Chronische muskuloskelettale Schmerzsyndrome wie z.B. ein Fibromyalgie-Syndrom sind keine Diagnosekriterien für eine Lyme-Borreliose. IgM-AK können auch nach effektiver Therapie z.T. bis zu Jahren nachweisbar bleiben !

Verfahren	Material	Dauer	Interpretation / Anm.
PCR (direkter Erregernachweis)	Haut-PE, Liquor, Gelenkpunktat	Liquor 1 T, sonst 1-3 T	neg. Ergebnis schließt eine Infektion nicht aus rel. hohe Sensitivität aus Haut-PE
AK-Nachweis: - ELISA - Immunoblot (IB)	Serum, Liquor	ELISA: 1 T IB: 3-4 T	ELISA-Titerkontrollen zur Therapiekontrolle nicht sinnvoll, jedoch als Verlaufskontrolle bei ggf. erneuter Exposition IB: bei V.a. chronische Infektion bzw. Spätphase

Zusammenstellung: R. Bornemann (AnTiB / Klinikum Bielefeld), J. Hartmann (AnTiB / Ärztenetz Bielefeld), O. Kaup (Klinikum Bielefeld), J. Petridou (Mühlenkreiskliniken, Minden), M. Probst-Kepper (Labor Diamedis, Bielefeld), C. Scherer (EVKB, Bielefeld), Roland Tillmann (AnTiB / Ärztenetz Bielefeld), P. Wehmeier (Labor Krone, Bad Salzuflen)

Weitere Informationen und Empfehlungen zu Antibiotic Stewardship finden sich auf <http://www.antib.de>

Kontakt: antib@posteo.de

Stand: Jan. 2020

Inhalte verfügbar unter der Lizenz CC BY-NC-SA 3.0 DE (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>).