

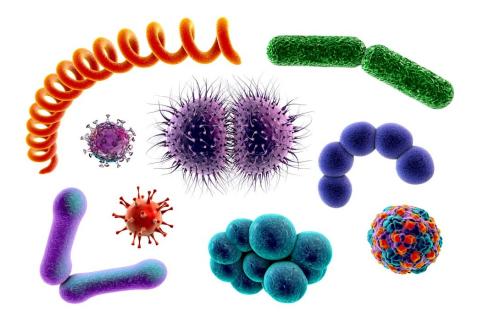
SINNVOLLE INFEKTIONSDIAGNOSTIK IM NIEDERGELASSENEN BEREICH



Harald H. Kessler, ÖGAM, Unterpremstätten, Juni 2024

INFEKTIONSDIAGNOSTIK





Wann wird was getestet?

Wie macht man es richtig?



▶ Eine 21-jährige Studentin kommt wegen Schluckbeschwerden, geschwollenen Halslymphknoten beidseits und weißlich belegten Tonsillen zur Hausärztin. Diese tastet die Lymphknoten ab und inspiziert den Rachenraum. Sie teilt der Patientin keine Verdachtsdiagnose mit und verschreibt Amoxicillin 1000 mg 2/d und Mefenaminsäure 500 mg bei Bedarf.



▶ Die Patientin nimmt Amoxicillin nach Vorschrift ein (2 Dosen). Bereits am n\u00e4chsten Morgen bemerkt die Patientin ein gro\u00d6-fl\u00e4chiges, beinahe den ganzen K\u00f6rper betreffendes stark juckendes Exanthem.



Harald H. Kessler, ÖGAM, Unterpremstätten, Juni 2024



▶ Die Patientin sucht sofort die Hausärztin wieder auf. Diese sagt ihr, dass sie mit dem Antibiotikum sofort aufhören solle und verschreibt eine Zinkemulsion zur lokalen Verwendung bei Bedarf. Zusätzlich gibt sie der Patientin eine Überweisung zu einem HNO-Facharzt mit. Die Patientin wendet die Emulsion an, wobei der Juckreiz gelindert wird.



Nach 3 Tagen erscheint die Patientin beim HNO-Facharzt. Dieser tastet die Lymphknoten ab, inspiziert den Rachenraum und nimmt Blut, jeweils 1 EDTA- und ein Nativblutröhrchen ab. Er fordert die Patientin zu körperlicher Schonung auf. Er bestellt die Patientin zur neuerlichen Vorstellung am nächsten Tag.



Hämatologie		
Leukozyten Erythrozyten Hämoglobin Hämatokrit MCV MCH Stabk. Neutroph.Gran. Segm. Neutroph. Gran. Basophile Granulozyten Eosinophile Granulozyten Monozyten Lymphozyten Thrombozyten	12.63 Giga/I 4.52 Tera/I 13.5 g/dI 36.1 % 79.8 fl 29.9 pg 0 % 20 % 1 % 0 % 7 % 72 % 315 Giga/I	(4.00 - 10.00) (4.00 - 5.80) (12.0 - 16.0) (37.0 - 49.0) (82.0 - 101.0) (27.0 - 34.0) (0 - 5) (50 - 70) (0 - 1) (0 - 7) (2 - 10) (20 - 40) (140 - 380)
C-reaktives Protein	0.6 mg/dl	□ · · · · (0 - 0.5)

VIRALE INFEKTION VS. BAKTERIELLE INFEKTION



D = 1-4 = -- = 11 =

	Virale Infektion	Bakterielle Infektion
Differentialblutbild	(Lymphozytose)	Granulozytose*
CRP (cut-off 0.5 mg/dl)	normal/†	† † (†)
PCT (cut-off 0.5 ng/ml)	-	† (†)**
		* Linksverschiebung** Sepsisdiagnostik

1/2---1-



Chemie-Enzyme					
gamma-GT	88	U/I		(9	- 36)
OT (AST)	61	U/I		10	- 35)
SPT (ALT)	104			5	- 33)
Ikalische Phosphatase	128		一 中 (35	- 104)
Cholinesterase	6637	U/I		4260	- 11250)



Erreger Methode Ergebnis				
Antikörper gegen	Viren			
Epstein-Barr-Virus (VCA) Epstein-Barr-Virus (VCA)	EIA - IgG EIA - IgM	81.1 U/ml positiv		

PATIENTIN MIT IMMUNSUPPRESSION



BEFUNDBERICHT vom 04.03.2024, 14:57

Erreger	Testname	Einheit	Ergebnis M2407619 Probe vom 03.03.2024	Vorwert	Vorwert	Vorwert
Real-time PCR	t - Viren					
CMV	cobas CMV	IU/ml	nnb			
EBV	cobas EBV	IU/ml	5.2E+01			

TAKE HOME MESSAGES 1



- Klinik einem Körpersystem zuordnen!
- Unterscheidung virale vs. bakterielle Infektion mittels einfacher Labortests (Diff-BB, CRP) möglich, essentiell für therapeutisches Vorgehen!
- Serologie, wenn überhaupt, nur gezielt!
- ► Bei Immunsuppression (Reaktivierung!) immer direkter Erregernachweis (Nukleinsäurenachweis)

BLUTABNAHME - REIHENFOLGE DER ABNAHMEGEFÄSSE (ISO 20658:2023)



- Natriumcitrat-Röhrchen
 - ACHTUNG: Bei Verwendung einer Flügelkanüle ("Butterfly") → Verwurf-Röhrchen (Totvolumen!)



- Nativblut-(Serum-)Röhrchen (ohne/mit Trenngel)
- Lithium-Heparin-Röhrchen (ohne/mit Trenngel)
- EDTA-Röhrchen (ohne/mit Trenngel)
- (Natriumfluorid-/andere Röhrchen)
- ➤ ACHTUNG: Wenn Blutkultur erforderlich → immer zuerst!
- ACHTUNG: Alle Röhrchen, die einen gerinnungs-hemmenden Zusatz haben, müssen (3-5x) kopfüber geschwenkt werden!

BLUTABNAHME -SCHWIERIGE VERHÄLTNISSE



- Eventuell warmes Armbad
- >> Einsatz eines mobilen Gerätes für die Venenvisualisierung
- Zukunft: Blutabnahmeroboter?







BLUTABNAHME - FEHLER

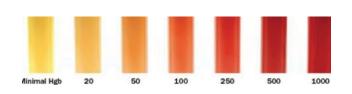


- >> Zu großer Kanülendurchmesser bei dünner, fragiler Vene
- Falsches Röhrchen für Testanforderung
- Keine oder unzureichende Beschriftung des Röhrchens
- Abnahme im Bereich eines Hämatoms
- Zu kurze Einwirkzeit des Desinfektionsmittels (<30 s)</p>
- Schlechte Verbindung zwischen den einzelnen Teilen des Blutabnahmebestecks (Butterfly-Kanüle!)
- Zu lange Stauzeit (>1 min) und Manipulationen (z.B. starkes Beklopfen der Punktionsstelle)
- Unterfüllung von Röhrchen mit Zusätzen

HÄMOLYSE







- Mechanischer Stress (z.B. zu lange gestaut)
- ▶ Temperatureinflüsse (Sonne, Heizkörper, Gefrierschrank, ...)
- Bestimmung des Serum-Index bei jeder Probe für die klinische Chemie

```
Hinweise (Serum-Indizes)

Hämolyse-I +

Interpretation folgender Werte mit Vorbehalt:

ALT, AST, Bili dir., CK-MB, K+, LDH, MG2+ges.

Lipämie-I neg.

Ikterie-I neg.
```

PROBENIDENTIFIKATION



- >> Vor Abnahme Patientenidentität überprüfen
- >> Patientenidentität mit Röhrchenbeschriftung überprüfen
- >> NIE unbeschriftetes Röhrchen versenden



- ▶ 46-jährige Patientin sucht am 25.09.2023 ihre Hausärztin auf
- Die Patientin lebt mit ihrer Familie (Ehemann, 2 schulpflichtige Kinder)
- Anamnese (inklusive Impfstatus) unbekannt
- Zuweisungsdiagnosen:
 - V.a. Vitamin-D3-Mangel
 - V.a. Darmdysbiose
 - V.a. Spurenelementemangel
 - V.a. Hyperparathyreoidismus
- Anforderungen (Nativblutröhrchen, Serologie, kommt via peripherem Labor):
 - Borrelien-Ak (IgG + IgM)
 - Zytomegalievirus
 - Neurotrope Viren



Serologischer Befundbericht vom 27.09.2023:

Antikörper gegen	Bakterien		
B. burgdorferi VIsE Borrelia burgdorferi	EIA - IgG EIA - IgM	1 U/ml negativ	3-5
Antikörper gegen	Viren		
Adenovirus	EIA - IgG	20 U/ml	10-13
Adenovirus	EIA - IgA	<5 U/ml	11-14
Coxsackievirus	EIA - IgG	16 U/ml	11-15
Coxsackievirus	EIA - IgA	<4 U/ml	10-15
Cytomegalie	EIA - IgG	<0.2 U/ml	0,5-1
Cytomegalie	EIA - IgM	negativ	
Enterovirus	EIA - IgG	14 U/ml	11-15
Enterovirus	EIA - IgA	<4 U/ml	10-15
Epstein-Barr-Virus (VCA)	EIA - IgG	100.0 U/ml	20
Epstein-Barr-Virus (VCA)	EIA - IgM	negativ	20-40
FSME	EIA - IgG	>3000 U/ml	100-150
FSME	EIA - IgM	negativ	
Herpes-simplex-Virus 1/2	EIA - IgG	positiv	
Herpes-simplex-Virus 1/2	EIA - IgM	negativ	
Masern	EIA - IgM	positiv	
3,7.			
EMS I	FALLID: 12675443		
Neue	Meldung: 27.09.2023 14:39		
Mumps	EIA - IgM	negativ	
VZV AK-Titer	EIA - IgG	1663 mIU/ml	150
Varizella-Zoster-Virus	EIA - IgM	negativ	



Rachenabstrich vom 28.09.2023:

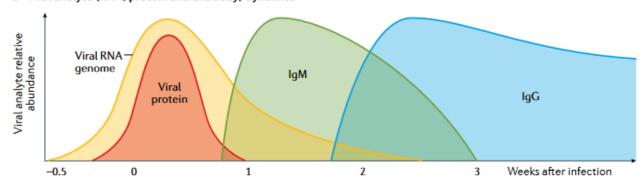
Erreger	Testname	Einheit	Ergebnis M2330304 Probe vom 28.09.2023	Vorwert	Vorwert	Vorwert
Real-time PCR -	Viren					
Masernvirus	Modular Dx Kit Measles Virus		nnb			



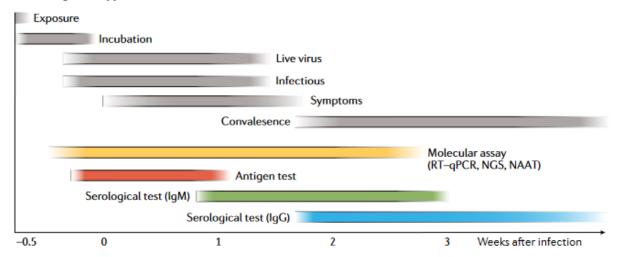
- ▶ Direkter Nachweis
 - ► Nukleinsäurenachweis (PCR)
 - Antigennachweis
 - Kultur (v.a. Bakterien)
- ► Indirekter Nachweis
 - Antikörpernachweis



a Viral analyte (RNA, protein and antibody) dynamics

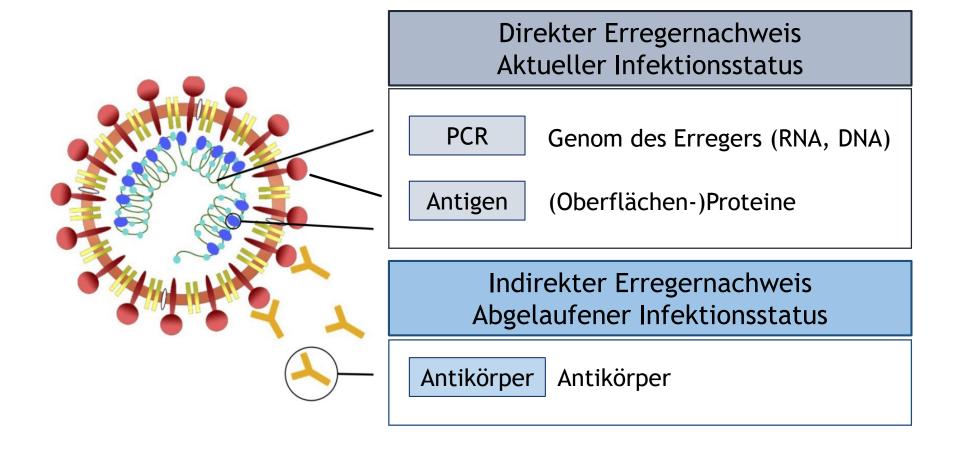


b Infection stage and applicable test modalities



Mercer TM et al, Nat Rev 2021





NACHWEISMETHODEN - AUSSAGEKRAFT



- ▶ Nukleinsäurenachweis (PCR)
 - Qualitativ: Genomanwesenheit
 - Quantitativ: Bestimmung der Erregermenge (Beurteilung der Replikation)
- Antigennachweis
 - Erregeranwesenheit
- Kultur
 - Vermehrungsfähige Erreger
- Antikörpernachweis
 - ► Immunlage des Wirtes ("retrospektive Diagnostik")



- Nukleinsäurenachweis (PCR)
 - Akute, symptomatische Infektion
 - Reaktivierung (z.B. CMV, EBV)
 - Monitorisierung (z.B. HCV, HIV-1)
 - Neugeborene
- Antigennachweis (z.B. HBsAg)
- Kultur
 - ► Akute, symptomatische Infektion (z.B. Bakterien)
- Antikörpernachweis
 - ► (Prävalenz-)Screening (z.B. HCV)
 - ► Impferfolgskontrolle (bei **nicht**mutierenden Viren)
 - ► (Abgelaufene Infektionen in der Schwangerschaft bei der Mutter, z.B. CMV-Avidität)

NACHWEISMETHODEN - DIAGNOST. SENSITIVITÄT / DIAGNOST. SPEZIFITÄT



- ▶ Diagnostische Sensitivität (T+/K+)
 - Fähigkeit eines diagnostischen Tests, Personen mit fraglicher Erkrankung als Kranke zu erkennen
- ▶ Diagnostische Spezifität (T-/K-)*
 - ► Fähigkeit eines diagnostischen Tests, Personen ohne fragliche Erkrankung als "Gesunde" zu erkennen

*bedingt selektive Ak-Ag-Reaktion

NACHWEISMETHODEN - DIAGNOST. SENSITIVITÄT / DIAGNOST. SPEZIFITÄT



Diagnost.	
Sensitivitä	t

Diagnost. Spezifität

Nukleinsäurenachweis Antigennachweis Kultur sehr hoch mäßig hoch

sehr hoch*

sehr hoch

Antikörpernachweis

---**

oft relativ niedrig***

* Goldstandard

** ACHTUNG: serodiagnostisches Fenster

*** daher oft Bestätigungstest erforderlich

NACHWEISMETHODEN - DAUER / KOSTEN



	Testdauer	Kosten
Nukleinsäurenachweis Antigennachweis Kultur	kurz kurz lang	hoch* mäßig mäßig
Antikörpernachweis	kurz	niedrig

^{*} CAVE: niedergelassener vs. stationärer / ambulanter Bereich!

TAKE HOME MESSAGES 2



- Anforderungen ohne entsprechende Verdachtsdiagnose vermeiden!
- ▶ IgM-Tests **nur** bei Verdacht auf akute Infektion (Problem: Die überwiegende Mehrheit der Erreger-PCRs werden im niedergelassenen Bereich von den SVs **nicht** vergütet)!
- CAVE: Einerseits hohe falsch-positiv Rate der IgM-Tests, andererseits meist kein IgM bei Infektionen geimpfter Personen nachweisbar!
- Meldepflicht bei einem schwach-positiven IgM-Ergebnis zu hinterfragen (Vorschlag zur Diskussion: Patient*in und Familie in Quarantäne und PCR-Ergebnis abwarten)



- ► Eine Mutter sucht mit ihrer 9-jährigen Tochter am 16.02.2024 (Freitag) ihre Hausärztin auf
- Anamnese (inklusive Impfstatus) unbekannt
- Zuweisungsdiagnose: Grippaler Infekt / DD Covid
- Anforderung (Nativblutröhrchen, Serologie): Pneumotrope Erreger

BEFUNDBERICHT vom 20.02.2024, 08:18

Erreger	Methode	Ergebnis	Grenzwertbereich
Antikörper gegen B	akterien		
Bordetella pertussis Toxin	EIA - IgG	55 IU/ml	40-100
Bordetella pertussis Toxin	EIA - IgA	<10 IU/ml	15-20
Derze	it kein sicherer serologischer Hinw	eis auf eine bestehende	oder kürzlich
stattg empfo	efundene Infektion mit B. pertussi: hlen.	s. Kontrolluntersuchung	in 2 Wochen
werde	irper können frühestens 2-3 Woche n. ankheitsdauer < 3 Wochen wird zu		
	mpfohlen.	Diagnosestettang are D	areman ang emer
Legionella sp.	EIA - IgM	negativ	
Antikörper - Sonstig	ge Erreger		
Chlamydophila pneumoniae	EIA = IgG	4 U/ml	10-12
Chlamydophila pneumoniae	EIA - IgA	6 U/ml	10-13
Coxiella burnetii	EIA - IgG	<5 U/ml	20-30
Coxiella burnetii	EIA - IgM	negativ	
Mycoplasma pneumoniae	EIA - IgG	43 U/ml	20-30
Mycoplasma pneumoniae	EIA - IgM	negativ U/ml	
Antikörper gegen V	iren		
Adenovirus	EIA - IgG	4 U/ml	10-13
Adenovirus	EIA - IgA	< 5 U/ml	11-14
Influenza A Virus	EIA - IgG	20 U/ml	10-15
Influenza A Virus	EIA - IgA	35 U/ml	10-15
Influenza B Virus	EIA - IgG	13 U/ml	10-15
Influenza B Virus	EIA - IgA	9 U/ml	10-15
Parainfluenza Virus	EIA - IgG	28 U/ml	10-15
Parainfluenza Virus	EIA - IgA	6 U/ml	10-15
Respiratory syncytial virus	EIA - IgG	5 U/ml	10-15
Respiratory syncytial virus	EIA - IgA	<5 U/ml	10-15



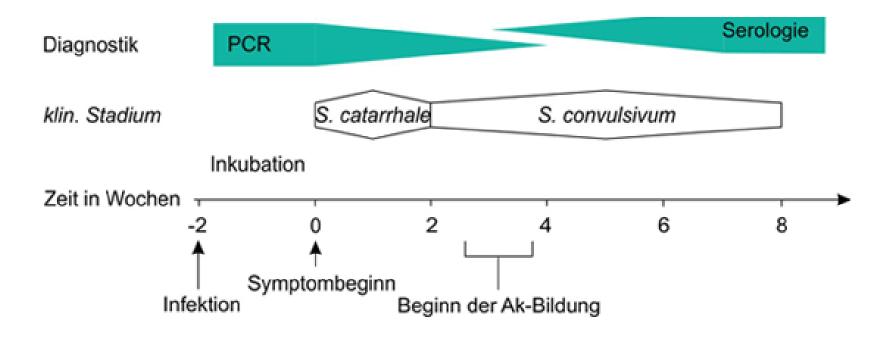
- Keine Besserung der Symptomatik
- ▶ Die Mutter sucht mit ihrer 9-jährigen Tochter am frühen Morgen des 23.02.2024 die Ambulanz der Univ.-Kinderklinik auf
- Anforderung (Nukleinsäurenachweis, Rachenabstrich): Bordetella pertussis



BEFUNDBERICHT vom 23.02.2024, 15:00

Erreger	Testname	Einheit	Ergebnis M2406432 Probe vom 22.02.2024	Vorwert	Vorwert	Vorwert
Real-time PCR - Bal	kterien					
Bordetella pertussis	RIDA GENE Bordetella		nachweisbar			
Bordetella pertussis	EMS FallID: 1268 Neue Meldung :		15:00			





TAKE HOME MESSAGES 3



- Exakte Anamnese und Klinik erheben!
- ▶ Bei eindeutiger Anamnese und Klinik Verschreibung der entsprechenden Antibiose ohne Labor möglich!
- CAVE: Kein 100%iger Impfschutz (einerseits "schwaches" Antigen, andererseits mutierte Stämme)!
- Problem: Die überwiegende Mehrheit der Erreger-PCRs werden im niedergelassenen Bereich von den SVs nicht vergütet!

DIREKTNACHWEIS - PROBENWAHL



Symptomatik

Respiratorisch

Gastrointestinal

Lymphatisch

ZNS

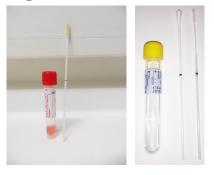
Leber

Material



Probengefäß







SYNDROMISCHES TESTEN



RIDA®GENE Bacterial Stool Panel and EHEC/EPEC Panel (R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany)
FTD Bacterial Gastroenteritis assay (Fast Track Diagnostics, Luxembourg)
BD MAXTM Enteric Bacterial Panel and Extended Enteric Bacterial Panel (BD Canada, Mississauga, ON, Canada)
Prodesse® ProGastroTM SSCS Assay (Hologic Inc., San Diego, CA, USA)

BEFUNDBERICHT vom 28.04.2023, 15:40

Erreger	Testname E	Einheit	Ergebnis M2315892	Vorwert	Vorwert	Vorwert
			Probe vom 28.04.2023			
Real-time PCR - Bai	terien					
Chlamydophila pneumoniae	BioFire FilmArray		nnb			
Mycoplasma pneumoniae	BioFire FilmArray		nnb			
Real-time PCR - Vir	en					
Adenovirus	BioFire FilmArray		nnb			
Coronavirus 229E	BioFire FilmArray		nnb			
Coronavirus HKU1	BioFire FilmArray		nnb			
Coronavirus OC43	BioFire FilmArray		nnb			
Coronavirus NL63	BioFire FilmArray		nnb			
SARS-CoV-2	BioFire FilmArray		nnb			
Metapneumovirus	BioFire FilmArray		nnb			
Rhino/Enterovirus	BioFire FilmArray		nnb			
nfluenzavirus A	BioFire FilmArray		nnb			
nfluenzavirus B	BioFire FilmArray		nnb			
Parainfluenza Virus 1	BioFire FilmArray		nnb			
Parainfluenza Virus 2	BioFire FilmArray		nnb			
Parainfluenza Virus 3	BioFire FilmArray		nnb			
Parainfluenza Virus 4	BioFire FilmArray		nnb			
Respiratory Syncytial Firus	BioFire FilmArray		positiv			
Interoviren	Enterovirus RT-PCR Kit		ndf			

HARN MIT ODER OHNE STABILISATOR?



Prinzipiell Einsendung von Nativ-Harn, also OHNE Stabilisator, immer erste Wahl, aber Nativ-Harn nur max. 2 Stunden bei RT (bis 30 C) bzw. max. 24 Stunden gekühlt (2-8 C) haltbar



- Nativ-Harn MIT Stabilisator (nur für Kultur) max. 48 Stunden haltbar
- ► Für Nukleinsäurenachweis (PCR), Antigennachweis, Parasitennachweis immer Harn OHNE Stabilisator
- Bei Anforderung STI-Block (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae) cobas®
 PCR Urine Sample Packet verwenden (bei 2-30 C für 60 Tage haltbar)





- ► Ein 54-jähriger Mann sucht seinen Hausarzt auf
- Anamnese (inklusive Impfstatus) unbekannt
- Zuweisungsdiagnose: Hepatitis B-Verdacht
- Anforderung (Nativblutröhrchen, Serologie): Hepatitisserologie



Hepatitisserologie

EIA - IgG	negativ
EIA - IgM	negativ
EIA - AG	positiv
EIA - AG	positiv
EIA - AG	negativ
EIA - IgG	positiv
EIA - IgG	positiv
EIA - IgG	<2.0 mIU/ml <10
EIA - IgM	negativ
EIA - IgG	negativ
EIA - IgG	negativ
	EIA - IgM EIA - AG EIA - AG EIA - AG EIA - IgG EIA - IgG EIA - IgG EIA - IgG



- ► HBV-Screening mit der 3-Test Panel: HBsAg + anti-HBs + anti-HBc
- Nur akute Hepatitis A
- Hepatitis D nur bei positivem HBsAg

Hepatitisserologie	9	
Hepatitis A	Elà - IgG	педаціч
Hepatitis A	EIA - IgM	negativ
HBsAg	EIA - AG	positiv
HBsAg Bostätigungstost	EIA - AG	positiv
HBcAg	EIA AG	negativ
Anti HBe IgG	ElA - IgG	positiv
Anti-HBc-IgG	EIA - IgG	positiv
Anti-HBs-IgG	EIA - IgG	<2.0 mIU/ml <10
Anti HBc IgM	EIA IgM	negativ
Hepatitis C	EIA - IgG	negativ
Hepatitis-D-Virus	EIA - IgG	negativ

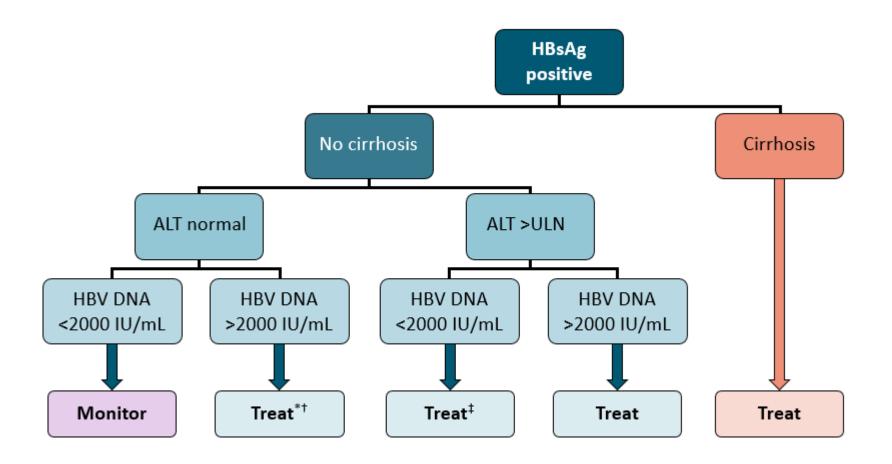
INTERPRETATION DER TESTERGEBNISSE



Tes	Testergebnisse		Interpretation		
HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc			
Positiv			Hepatitis B oder HBV-Infektion		
Negativ	Positiv	Positiv	"Funktionelle Heilung", Risiko der HBV-Reaktivierung		
Negativ	Positiv	Negativ	HBV-Immunität aufgrund Impfung (anti-HBs quantitativ!)		
Negativ	Negativ	Positiv	"Funktionelle Heilung", Risiko der HBV-Reaktivierung		
Negativ	Negativ	Negativ	Impfung empfohlen		

VEREINFACHTER ANTI-HBV THERAPIE-ALGORITHMUS





Su and Jacobson, AASLD 2023



BEFUNDBERICHT vom 23.02.2024, 10:49

Erreger	Testname	Einheit	Ergebnis M2406174 Probe vom 21.02.2024	Vorwert	Vorwert	Vorwert
Real-time PCR	- Viren					
HBV	cobas HBV Test	IU/ml	1.2E+03			

HBV EMS FallID: 12689173

Neue Meldung: 23.02,2024 10:49

PATIENTS WITH CHC COULD BE TREATED SUCCESSFULLY BY NON-SPECIALISTS



Multicenter, prospective phase IV real-world study in patients with CHC treated by specialists or non-specialists (France)

Adults with CHC and treated by a specialist (n = 217)

Adults with CHC and treated by a non-specialist (n = 69)

Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks (N = 286)

3-mo follow-up

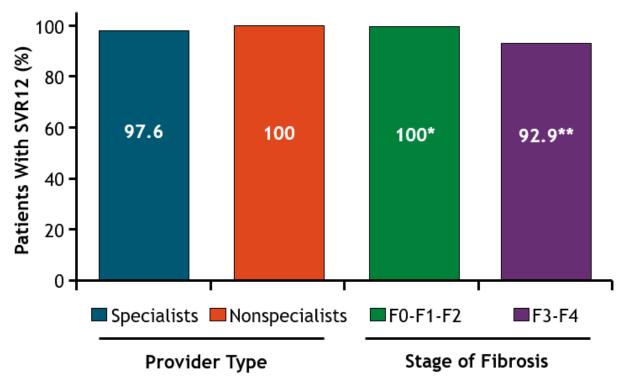
- Primary endpoint: SVR12 rate
- Interim results for first 286 patients

Ouzan D et al., AASLD 2022, Abstr. 1296

PATIENTS WITH CHC COULD BE TREATED SUCCESSFULLY BY NON-SPECIALISTS



 Multicenter, prospective phase IV real-world study in patients with CHC treated by specialists or non-specialists (France)



*107/107; **39/42

Ouzan D et al., AASLD 2022, Abstr. 1296

TAKE HOME MESSAGES 4



- Gezielte Anforderungen!
- Für die Therapie-Entscheidung bzw. die Monitorisierung der Therapie werden essentielle Parameter (PCRs) dzt. im niedergelassenen Bereich von den SVs nicht vergütet!
- Die Aufnahme der Hepatitis B im Eradikationsprogramm der WHO hat zu einem vereinfachten diagnostischen Prozedere geführt



VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT!