

Hans Fankhauser¹

Mikrobiologische Notfalldiagnostik bei respiratorischen Infekten und Diarrhoe

Ob Routine- oder Notfalldiagnostik: Höchste Test-Qualität sowie rasche Resultatverfügbarkeit sind grundsätzlich und wohl unbestritten wichtigste Prämissen aktueller labormedizinischer Diagnostik. Während bereits seit langem qualifizierte Verfahren für die mikrobiologische Routinediagnostik zur Verfügung stehen und auch erfolgreich bei der Suche nach möglichen Erregern tagtäglich eingesetzt werden, so blieb das Analyseangebot in der mikrobiologischen Notfalldiagnostik aufgrund limitierender Verfahrenstechniken nur beschränkt empfehlenswert.

In erster Linie sind an dieser Stelle die unzähligen Immunoassays zu nennen, die geradezu inflationär als sogenannte Antigen-Schnellteste für eine Vielzahl von ursächlich denkbaren mikrobiellen Keimen auf dem Markt präsent sind und durch die Hersteller den klinischen Ärzten gerne und vermutlich wider besseren Wissens empfohlen werden. Die Ausnahmen bestätigen auch hier die Regel, wie im Verlauf aufgezeigt wird. Infolge der Einführung von Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-basierter DNA-Amplifikation zu Beginn der 90er Jahre und deren steter Weiterentwicklung kann heute auf eine adäquate und effiziente Technik zugegriffen werden, welche gegenüber Immunoassays eine markant

Folgen für den Patienten

Als Folge davon stellt sich jedoch die Frage, welches Analysenspektrum in Anbetracht der Möglichkeiten bez. Nachweis von Viren, Bakterien oder Protozoen tatsächlich im Notfall-Setting abgearbeitet werden soll, um einen maximalen Patientennutzen zu realisieren. Drei Indikationen mit gegebener Notwendigkeit entsprechender Tests stehen im Vordergrund:

- Zeitnahe Abklärungen am Patientenmaterial mit resultierenden direkten therapeutischen Konsequenzen, wie zum Beispiel die Abgrenzung viraler gegenüber bakterieller Pathogene;
- Schnellnachweis spitalhygienisch relevanter Erreger zur unverzüglichen Möglichkeit der Isolation erkrankter Patienten und dadurch Schutz der Kontaktpersonen in der Spitalumgebung vor akzidenteller nosokomialer Übertragung;
- Mikrobiologische Diagnostik im Auftrag der Intensivmedizin bei Erwachsenen und Kindern zur Erstellung einer Differentialdiagnose;

Diese Liste kann je nach Fragestellung des Einsenders beliebig ergänzt werden, ich bin jedoch der Überzeugung, dass nur wenige weitere Situationen, auch unter Berücksichtigung wirtschaftlicher Faktoren und dem zunehmenden Kostendruck im Gesundheitswesen, einer mikrobiologischen Notfalldiagnostik bedürfen. Nach diesen allgemeinen Aspekten zur mikrobiologischen Notfalldiagnostik soll der Fokus auf respiratorische sowie gastrointestinale Infekte gelegt und unter Beachtung obiger Szenarien diskutiert werden.

Präziser Erregernachweis unterstützt die Behandlung

Respiratorische Pathogene verursachen mit verschiedenen ausgeprägter

Schwere eine akut lokale und häufig systemische Erkrankung, wobei Kinder, ältere sowie immundefiziente Menschen besonders betroffen sind. Symptome sind meistens Husten, Verengung der Atemwege, Nasenausfluss, Fieber, Hals-, Kopf- und Muskelschmerzen. Eine nur auf klinischen Symptomen beruhende Diagnose gestaltet sich zuweilen schwierig, da zahlreiche Viren oder Bakterien ursächlich in Frage kommen.

Ein präziser Erregernachweis unterstützt den Arzt somit bei der Wahl einer zielgerichteten Behandlung und bei der Verordnung flankierender Massnahmen zur Minimierung weiterer Übertragungen. Gegenwärtig sind folgende bakteriellen und viralen Pathogene mit geringem Aufwand, wenig «Hands-on-time», entsprechenden Reagenzien und moderner Gerätschaft quasi rund um die Uhr innerhalb einer Stunde nachweisbar:

- *Streptococcus pyogenes* (Streptokokken der Gruppe A): Die sichere Diagnostik einer Streptokokken-Angina ermöglicht gezielte rationale Antibiotikagabe; dieser seit Jahren durchgeführte Antigen-Schnelltest weist bei korrekter Probenentnahme eine gute Sensitivität sowie Spezifität auf. Zu beachten gilt, dass Streptokokken der Gruppe C/G ein klinisch ähnliches Bild zeigen, vom Test jedoch nicht erfasst werden.
- *Streptococcus pneumoniae*: Antigen-Schnelltest im Urin; wenig sensitiver Test (60–80%) mit geringer Spezifität bei Kindern. Ein positives Ergebnis muss vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass eine Infektion nicht von einer physiologischen Kolonisation der Atemwege abgegrenzt werden kann.
- *Legionella pneumophila*: Antigen-

Wird die mikrobiologische Diagnostik in ihrer Gesamtheit betrachtet, so stellen wir seit der Jahrtausendwende eine geradezu revolutionäre Veränderung fest.

erhöhte Sensitivität und Spezifität aufweist. Dank diverser vollautomatischer Geräte – kompakt in der Form, robust in der Bedienung – wird die attraktive PCR-Technik nun der Notfalldiagnostik beinahe uneingeschränkt zugänglich. Ausgehend von einer Einzelprobe sind auch kleine, nicht spezialisierte Labors in der Lage, PCR-Diagnostik rund um die Uhr abzuarbeiten. Mittels sogenannter Multiplex-Technik lassen sich zudem gleichzeitig mehrere Erreger nachweisen. Erfreulich wäre, falls unter dieser Entwicklung die aktuell hohen Reagenzienkosten gesenkt werden könnten.

¹ Dr. phil. II Hans Fankhauser, Abteilungsleiter Mikrobiologie und Stv. Laborleitung, Institut für Labormedizin, Kantonsspital Aarau AG

Schnelltest im Urin; wenig sensitiver Test mit befriedigender Spezifität; alternative Testmethode mittels PCR-Nachweis seit kurzem erhältlich und zukünftig einsetzbar.

- *Bordetella pertussis*: Sensitiver PCR-Nachweis bei Keuchhusten. Rasche Isolation Betroffener möglich. Wichtiger Test im pädiatrischen Umfeld.
- *Mycobacterium tuberculosis*: PCR-Nachweis mit Detektion einer allfälligen Rifampicin-Resistenz; fraglos Meilenstein in der Tb-Diagnostik; reduziert prophylaktische und teure Isolationsmassnahmen der Spitalhygiene aufs Nötigste. Nicht geeignet zur Therapiekontrolle und «Entisolierung», da der PCR-Nachweis auch tote Mykobakterien detektiert.
- *Influenzaviren*: Antigen-Schnelltest mit ungenügender Sensitivität (50%) noch im Umlauf, Goldstandard stellt auch hier der PCR-Nachweis dar. Dank simultaner Detektion des pandemischen Subtypen H1N1 grosser spitalhygienischer Nutzen.
- Weitere mittels PCR-Technik nachweisbare respiratorische Pathogene: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, Parainfluenza-, humane Metapneumo-, Respiratory Syncytial-, Adeno-, Corona- sowie Rhinoviren.

Infektiöse Diarrhoe

Ganz ähnlich präsentiert sich die Abklärung der infektiösen Diarrhoe. Diarrhoe ist eine häufig vorkommende Erkrankung und wird unter anderem durch mikrobielle Toxine, Entzündungen oder Penetration der Darmwand verursacht. Abdominalschmerzen, Erbrechen und Fieber sind wichtige Begleiterscheinungen. Der Krankheitsverlauf ist zumeist harmlos und selbstlimitierend, kann aber in Einzelfällen

schwer oder sogar tödlich verlaufen. Eine Vielzahl von Erregern vermag Diarrhoe auszulösen, wobei hierzulande meist Viren und Bakterien verantwortlich sind. Protozoen erweitern die Gruppe möglicher Krankheitserreger: Traditionelle Stuhl-Analytik, umfassend konventionelle Kultur, Mikroskopie und Antigen-Nachweis wird dank PCR-Diagnostik ergänzt und findet so Zugang zum Notfall-Labor. Die Nachweismöglichkeiten erstrecken sich auf folgende Mikroorganismen: Salmonellen, Shigellen, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, Plesiomonas, Vibrionen, *Yersinia enterocolitica*, pathogene *Escherichia coli*; Adeno-, Astro-, Rota-, Sapo-, Noroviren; Cryptosporidien, Cyclospora, *Entamoeba histolytica* und *Giardia lamblia*.

Höchste spitalhygienische Relevanz

Zumindest folgende zwei Erreger besitzen höchste spitalhygienische Relevanz und bedingen eine hohe zeitliche Verfügbarkeit, während der Nachweis der übrigen Mikroorganismen allenfalls wünschenswert, jedoch selten notfallmässig zu erfolgen hat:

Toxinbildende *Clostridium difficile*: Antigen-Nachweis des Toxins mit mässiger Sensitivität; PCR-Nachweis Goldstandard mit gleichzeitiger Detektion des hypervirulenten Ribotyp 027; Noroviren: Antigen-Schnelltest mit ungenügender Sensitivität im Umlauf; heutiger Goldstandard wiederum PCR-Technologie, die Resultate sind innert einer Stunde verfügbar.

Die mikrobiologische Notfalldiagnostik beschränkt sich nicht auf obige Beispiele. Der Nachweis von Infektionen des zentralen Nervensystems oder die Typisierung bestimmter Resistenzmarker stehen in ihrer Dringlichkeit kei-

Diagnostic microbiologique d'urgence en cas d'infections respiratoires et de diarrhée

Que ce soit pour le diagnostic de routine ou le diagnostic d'urgence, une qualité d'analyse maximale et une disponibilité rapide des résultats constituent incontestablement les conditions les plus essentielles du diagnostic de laboratoire moderne. Alors que des procédures qualifiées existent déjà depuis longtemps pour le diagnostic microbiologique de routine et sont utilisées avec succès au quotidien pour rechercher d'éventuels agents pathogènes, l'offre d'analyse dans le cadre du diagnostic microbiologique d'urgence est restée peu recommandable en raison de techniques limitées.

Suite à l'introduction de la technique d'amplification de l'ADN basée sur la réaction en chaîne par polymérase (PCR) et à son développement constant, il est aujourd'hui possible d'avoir accès à une technique efficace, qui présente une sensibilité et une spécificité accrues par rapport aux anciens tests. Grâce à différents appareils entièrement automatiques (forme compacte, robustesse d'utilisation), l'attractive technique de PCR est désormais accessible quasiment sans restriction pour le diagnostic d'urgence.

nesfalls zurück. Zudem können diese mit zum Teil identischen Analysegeräten im geeigneten Probenmaterial ebenfalls analysiert werden.

Fazit

Wird die mikrobiologische Diagnostik in ihrer Gesamtheit betrachtet, so stellen wir seit der Jahrtausendwende eine geradezu revolutionäre Veränderung fest. Dazu zählen die Etablierung automatischer Analysenstrassen, die MALDI-TOF-Technologie zur Erregeridentifikation und «last, but not least» die Möglichkeit, mikrobiologische Notfalldiagnostik dank molekularer PCR-Technik in höchster Qualität anzubieten.

Korrespondenz:
Hans.Fankhauser@ksa.ch

Literatur

Tarr Ph., Frei R. Molekulare Früherkennung in der Infektiologie, Therapeutische Umschau 2010
BioFire Diagnostic, FilmArray Instruction Booklet



ILab Taurus – Ihr klinisch-chemische Analyzer Ideal für die Routine- und Spezialanalysen in Ihrem Spitallabor.

- Barcodierte Reagenzien in Kassettenform
- Integriertes Qualitätsmanagement, intuitive Bedienung
- Jederzeit bereit für den Notfall