

Inhalt – Themenheft Respiratorische Infektionen

Seite 2	Tuberkulose-Diagnostik: Wann? Wie?	Seite 8	Update – Epidemiologie und Diagnostik akuter viraler Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen
Seite 3	Tuberkulose in Deutschland – aktuelle Daten zur Resistenzlage und Therapie	Seite 9	Parapertussis – der kleine Bruder des Keuchhustens
Seite 4/5	Spektrum viraler Atemwegserkrankungen im Zeitraum November 2022 bis April 2023: Ergebnisse der Multiplex-PCR	Seite 10	Viral oder bakteriell? Gezielte Antibiose mit dem PCT-Test
Seite 6	Influenza – Droht uns die nächste Pandemie?	Seite 11	Pneumokokken: Kommensale oder tödlicher Keim?
Seite 7	Seltene respiratorische Infektionen	Seite 12	Erkrankungen durch Aspergillus spp. – ein breites Spektrum vom Krankheitsbildern und zahlreiche diagnostische Herausforderungen

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Erkältungskrankheiten gehören zu den lästigen und leider unvermeidlichen Ereignissen, die uns alle mehr oder weniger regelmäßig heimsuchen. 2-3 Atemwegsinfekte pro Jahr gelten als normal für Erwachsene, bei kleineren Kindern können es auch bis zu 10 sein. Rechnet man diese Frequenz auf die Bevölkerungszahl hoch, kommen wir auf ca. 200 Millionen Erkrankungen pro Jahr in Deutschland. Dass diese gigantische Zahl nicht aus der Luft gegriffen ist, wird in den Wochenberichten des Grippeweb des RKI bestätigt: akute respiratorische Infekte betreffen in der Grippe-saison zwischen 5 und 11 % der Bevölkerung, entsprechend etwa 4 bis 9 Millionen Erkrankungen pro Woche. Übrigens gilt das unabhängig von SARS-CoV-2: die in 3 Pandemie-jahren insgesamt gemeldeten rund 40 Millionen Infektionen erscheinen vor diesem Hintergrund nicht einmal mehr als besonders beeindruckende Zahl.

Atemwegsinfektionen sind demzufolge eine der häufigsten Ursachen, den Haus- oder Kinderarzt aufzusuchen und mit Sicherheit der häufigste Grund für Krankschreibungen und Arbeitsausfall.

Auch wenn die meisten Infektionen am Ende mit dem Attribut „banal“ versehen werden müssen, trifft das nicht auf alle Erreger und jeden Patienten zu und ist vor allem nicht a priori in jedem Falle zuverlässig vorherzusagen. Banale Erkältungen werden meist durch Viren ausgelöst, betreffen die oberen Atemwege und klingen auch ohne besondere Therapie nach 7 bis 14 Tagen folgenlos ab. Gefährlicher wird es, wenn der Erreger in die unteren Atemwege gerät (Bronchopneumonie) und/oder wenn Bakterien die Auslöser sind. Gefährlich ist es in jedem Fall für Patienten mit schweren, vor allem kardialen, Vorerkrankungen und für Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten.

Mit diesem Newsletter möchten wir Ihnen einen Blick in die Welt infektiöser Atemwegserkrankungen eröffnen und legen unserer Profession entsprechend Wert auf die Möglichkeiten, die Ihnen zur Unterstützung von Diagnose und Therapie dieser Erkrankungen im Labor zur Verfügung stehen.

Dabei fokussieren wir nicht nur auf die „üblichen Verdächtigen“ wie Influenza, Pertussis oder RSV. Einmal mehr widmen wir uns der Tuberkulose, die durch Migrationsbewegungen und den verstärkten Einsatz immunsuppressiv wirkender Biologicals wieder eine zunehmende Rolle spielt. Last but not least leisten wir uns einen Exkurs zu eher seltenen dafür aber schweren und behandlungsbedürftigen Erkrankungen. Hier heißt es bei entsprechender Anamnese und ungewöhnlichem Krankheitsverlauf: „Daran denken!“

Auf ein Neues und viel Spaß beim Lesen!



Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Dr. med. Michael Müller
FA für Laboratoriumsmedizin
Geschäftsleitung

Nach den Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkranken jedes Jahr etwa 10 Millionen Menschen an einer Tuberkulose und etwa 1,5 Millionen Menschen sterben daran.

Quellenangabe: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. <https://www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis/surveillance-and-disease-data/annual-tb-surveillance> (Angaben für 2020).

Dr. med. Daniela Şaşma

Tuberkulose-Diagnostik: Wann? Wie?

Vor allem durch die Fluchtbewegung aus der Ukraine verzeichnet das Robert Koch-Institut (RKI) leicht steigende Tuberkulose-Fallzahlen in Deutschland¹. Das RKI mahnt daher „Aufmerksamkeit insbesondere bei allen im Gesundheitswesen Tätigen“ an, um aktive Tuberkulosefälle nicht zu übersehen. Im Anfangsstadium ruft die Tuberkulose (TBC) meist keine charakteristischen Beschwerden hervor. Die Patienten klagen über

- Husten oder Hüsteln (länger als zwei Wochen)
- Gewichtsabnahme
- Subfebrile Temperaturen
- Nachtschweiß
- Müdigkeit

Statistisch betrachtet sieht jeder niedergelassene Arzt in Deutschland mindestens einen Tuberkulosefall in seiner Praxislaufbahn. Wichtig ist, dass auch bei unspezifischen Symptomen an die Tuberkulose gedacht wird – insbesondere bei Patienten mit Migrationshintergrund.

Mikrobiologische Diagnostik

Bei Bioscientia in Ingelheim werden im mikrobiologischen Labor der Schutzstufe 3 neben der mikroskopischen und kulturellen Untersuchung auf TBC auch molekularbiologische sowie phänotypische

Resistenztestungen durchgeführt². Bei Verdacht auf eine **offene** Tuberkulose sollten 3 Proben mittels Mikroskopie und Kultur untersucht werden.



Beim häufigsten Fall, der Lungentuberkulose, ist zunächst Sputum das Probenmaterial der Wahl³. Mindestens eine der Proben sollte auch mittels PCR auf Mycobacterium-tuberculosis-Komplex untersucht werden. Damit kann rasch (innerhalb von 24h) die Diagnose gestellt werden. Zusätzlich werden bei PCR-positiven Proben auch direkt molekularbiologisch Resistenzen gegenüber den beiden wichtigsten Medikamenten Rifampicin und Isoniazid detektiert, womit für die Behandlung äußerst relevante Informationen mehrere Wochen vor der kulturellen Resistenztestung vorliegen.

Dies ist umso wichtiger, als sich 2022 vor allem aufgrund der Fluchtbewegung aus der Ukraine die Fallzahl an MDR-Tuberkulosen in Deutschland ca. verdoppelt hat⁴.

Moderne Alternative: Blut- statt Hauttest

Für die Diagnostik der **latenten** Tuberkulose stehen Blutteste zur Verfügung, so genannte Interferon-Gamma-Release-Assays, kurz IGRA. Diese haben den Hauttest nahezu vollständig abgelöst. IGRAs werden unter anderem bei Kontaktpersonen von TBC-Patienten oder vor einer immunsuppressiven Therapie durchgeführt. Zu den in den Sonic-Laboren angebotenen IGRAs zählen der Quantiferon-TB Gold Plus und der T-Spot TB. Spezialröhrchen und Hinweise zur Präanalytik erhalten Sie bei Ihrem Laborpartner.

Quellen

1. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/11/Art_02.html
2. <https://www.bioscientia.de/bioscientia-newsletter/2021/03/tuberkulose-diagnostik-im-bioscientia-s3-labor/>
3. https://www.bioscientia.de/media/Multisite7842/br288_tuberkulosediagnostik_hinweise-probengewinnung.pdf
4. noch unveröffentlichte Daten, persönliche Kommunikation
5. <https://www.bioscientia.de/bioscientia-newsletter/2021/03/tuberkulose-diagnostik-im-bioscientia-s3-labor/>

Dr. med. Tanja Roth

Tuberkulose in Deutschland - aktuelle Daten zur Resistenzlage und Therapie

Im Januar 2023 hat das Robert Koch-Institut (RKI) den Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2021 veröffentlicht. Demnach wurden insgesamt knapp 4000 Tuberkulose-Fälle registriert. Dies entspricht einer Inzidenz von 4,7 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner. Schaut man sich die Fallzahlen von 2015 bis 2021 an, so wurden die meisten Tuberkulosefälle in den Jahren 2015 und 2016 (max. knapp 6000 Fälle) registriert. Seit 2017 ist eine abnehmende Tendenz der absoluten Zahlen zu beobachten, allerdings verlangsamt sich der Rückgang mittlerweile: so betrug der Rückgang 2021 nur noch 6% während er im Jahr 2020 noch bei 12% lag.

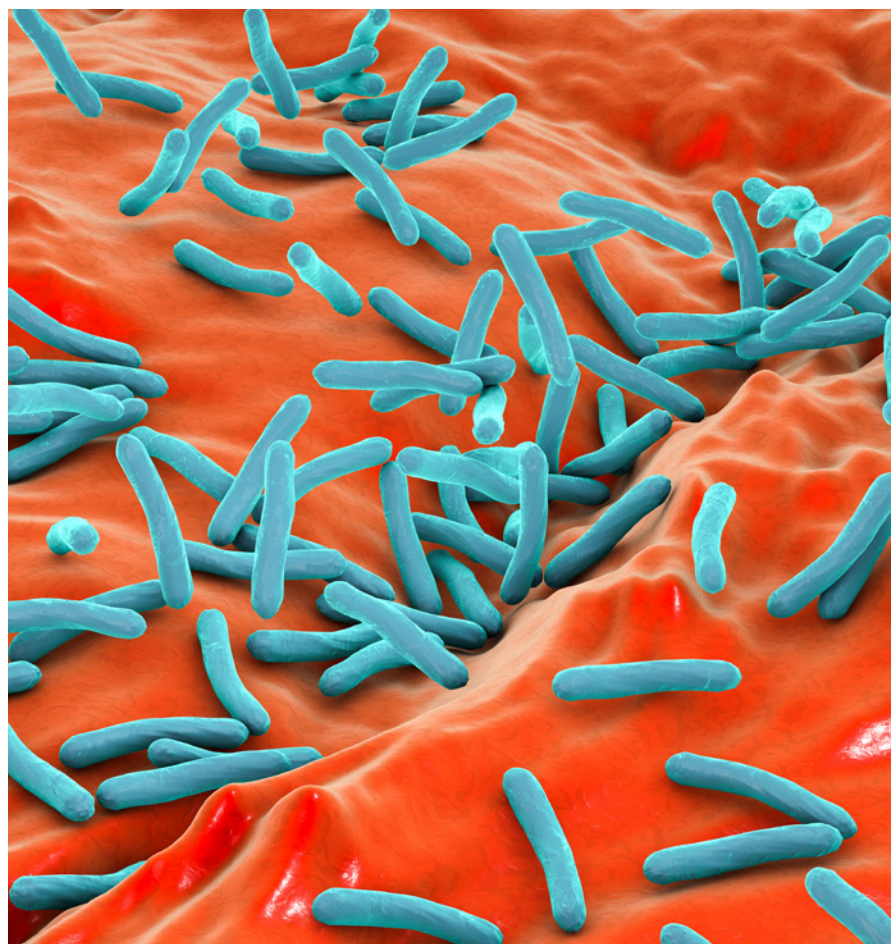
Eine besondere Herausforderung stellt die Behandlung von Patienten/-innen mit multiresistenter Tuberkulose dar.

Wie sieht die aktuelle Resistenzsituation in Deutschland aus?

Laut den Angaben des RKI lag der Anteil an MDR-Tbc in den Jahren 2020 und 2021 bei 2,8%. Dabei stammten die meisten betroffenen Patienten/-innen aus den Nachfolgestaaten der ehemaligen UdSSR (17,3%). Bei in Deutschland Geborenen lag der Anteil dagegen bei 2%. Im selben Zeitraum wurde nur ein Fall einer XDR-Tbc registriert. 10,2 % der resistenten Tuberkulose-Bakterien waren gegen mindestens eines der vier Antibiotika der Standardtherapie (Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid) resistent. Auch bei diesen Fällen lag der Anteil der in der UdSSR Geborenen deutlich über dem Anteil der in Deutschland Geborenen (24,1% gegenüber 7,4%).

Was ist eine „Borderline“-Rifampicin-Resistenz?

In seltenen Fällen lässt sich im für die Rifampicin-Resistenz verantwortlichen Gen mittels molekularbiologischer Methoden eine Mutation nachweisen, die eine Resistenz verursachen kann, auch wenn das Ergebnis der phänotypischen Testung „sensibel“ lautet. In solchen Fällen sollte nach Rücksprache mit einem auf die Behandlung der Tbc spezialisierten Arzt ein individuelles Therapieregime erarbeitet werden.



Begriffsdefinition

Polyresistenz

Resistenz gegen mehr als ein Medikament der Standardtherapie, allerdings nicht gleichzeitig gegen Rifampicin und Isoniazid.

Multiresistenz

(= multidrug resistance; MDR): Resistenz gegen mindestens Rifampicin und Isoniazid

Extensive Resistenz

(= extensive drug resistance; XDR): es handelt sich um eine MDR-Tbc, die zusätzlich gegen eines der Fluorchinolone und gegen mindestens ein weiteres Medikament der sogenannten WHO Gruppe A (Bedaquiline und/oder Linezolid) resistent ist

PD Dr. med. habil. Felix Stelter

Spektrum viraler Atemwegserkrankungen im Zeitraum November 2022 bis April 2023: Ergebnisse der Multiplex-PCR

Infektionen der Atemwege werden überwiegend durch Viren verursacht. Mit der zum 1.7.2022 erfolgten EBM-Änderung wurde der molekulargenetische Direktnachweis relevanter Erreger mittels Multiplex-PCR endlich Kassenleistung. Damit bestand in der Erkältungssaison 2022/23 erstmals die Möglichkeit, einen Überblick über die häufigsten viralen Erreger respiratorischer Erkrankungen in niedergelassenen Praxen zu erhalten.

Die nachfolgend präsentierten Daten stammen aus dem Labor Augsburg, der Schwerpunkt der Einsendungen liegt in Bayern und Baden-Württemberg. Mit der eingesetzten Multiplex-PCR wurden folgende Viren nachgewiesen: Influenza A und B-Viren, RSV, Metapneumoviren (hMPV), Parainfluenza-Viren, Adenoviren, Coronaviren 229E, NL63 und OC4, Rhinoviren, Enteroviren und Bocaviren.

Von 15.140 im Zeitraum von November 2022 bis April 2023 durchgeführten Multiplex-PCR's waren 8.452 (55,8 %) positiv. Dabei wurden in 7.221 (47,7 %) Fällen ein, in 1.035 (6,8 %) Fällen zwei und in 196 (1,3 %) Fällen sogar drei und mehr Erreger nachgewiesen (Abb. 1). Nicht unerwartet war der höhere Anteil von Mehrfachnachweisen bei Kindern bis zum vollendeten 10. Lebensjahr (17,7 % im Vergleich zu 4,3 % bei den älteren Patienten). Ursächlich dürften dafür die höhere Frequenz von Atemwegsinfektionen in dieser Altersgruppe und der engere Kontakt in Kindergärten und Schulen sein.

Im Erregerspektrum dominierten Influenza A (31,7 % aller Nachweise), gefolgt von Rhinoviren (20,3 %), Adenoviren (10,0 %) und RSV (8,7 %). Deutlichere Unterschiede zwischen Kindern bis 10 Jahren und älteren Patienten waren nur bei Adenoviren und Influenza A zu verzeichnen (Abb. 2).

Das Erregerspektrum veränderte sich im Laufe der Saison (Abb. 3). Die Grippewelle durch Influenza A begann vergleichsweise früh und war im Januar 2023 praktisch beendet, gefolgt von einer (typischen) Influenza B-Welle in den Monaten Februar und März. Der Scheitelpunkt der RSV-Welle wurde dagegen schon im Zeitraum Okt./Nov. 2022 erreicht.

Mit insgesamt 29.519 positiven Testen (von 79.502, Positivenrate 37,1 %) war SARS-CoV-2 das mit Abstand am häufigsten nachgewiesene Atemwegsvirus im betrachteten Zeitraum. Der tatsächliche Anteil von SARS-CoV-2 am Infektionsgeschehen ist aus diesen Daten allerdings nicht abzuleiten, da SARS nicht Bestandteil der Multiplex-PCR war und überwiegend einzeln und gezielt angefordert wurde.

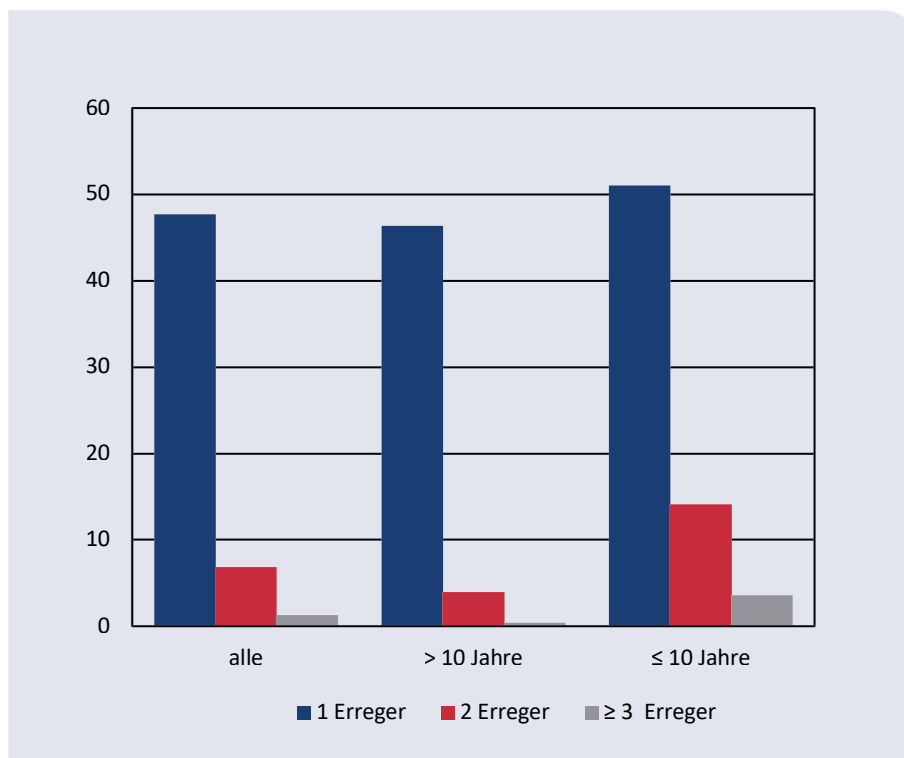


ABB. 1 Prozentualer Anteil der positiven Virusnachweise mit einem, zwei oder drei und mehr nachgewiesenen Erregern an der Gesamtzahl der Einsendungen

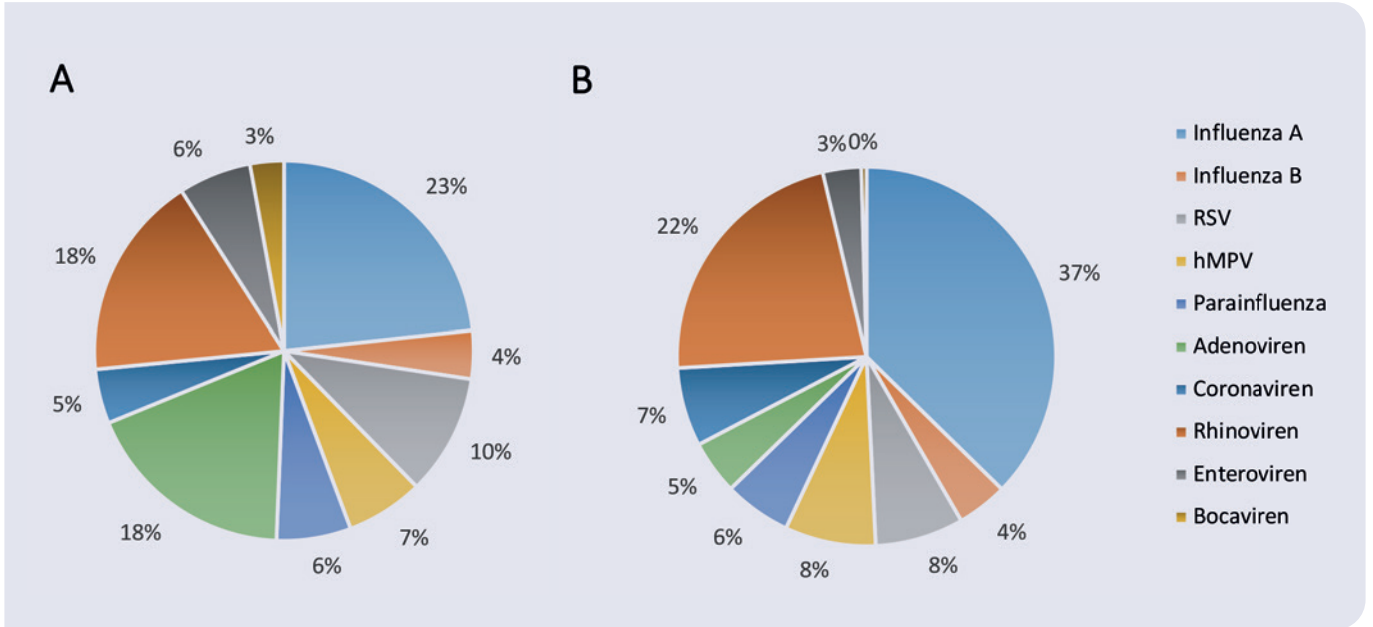


ABB. 2 Erregerspektrum bei Kindern bis 10 Jahren (A) und älteren Patienten (B). Dargestellt ist der prozentuale Anteil an der Gesamtzahl positiver Testergebnisse.

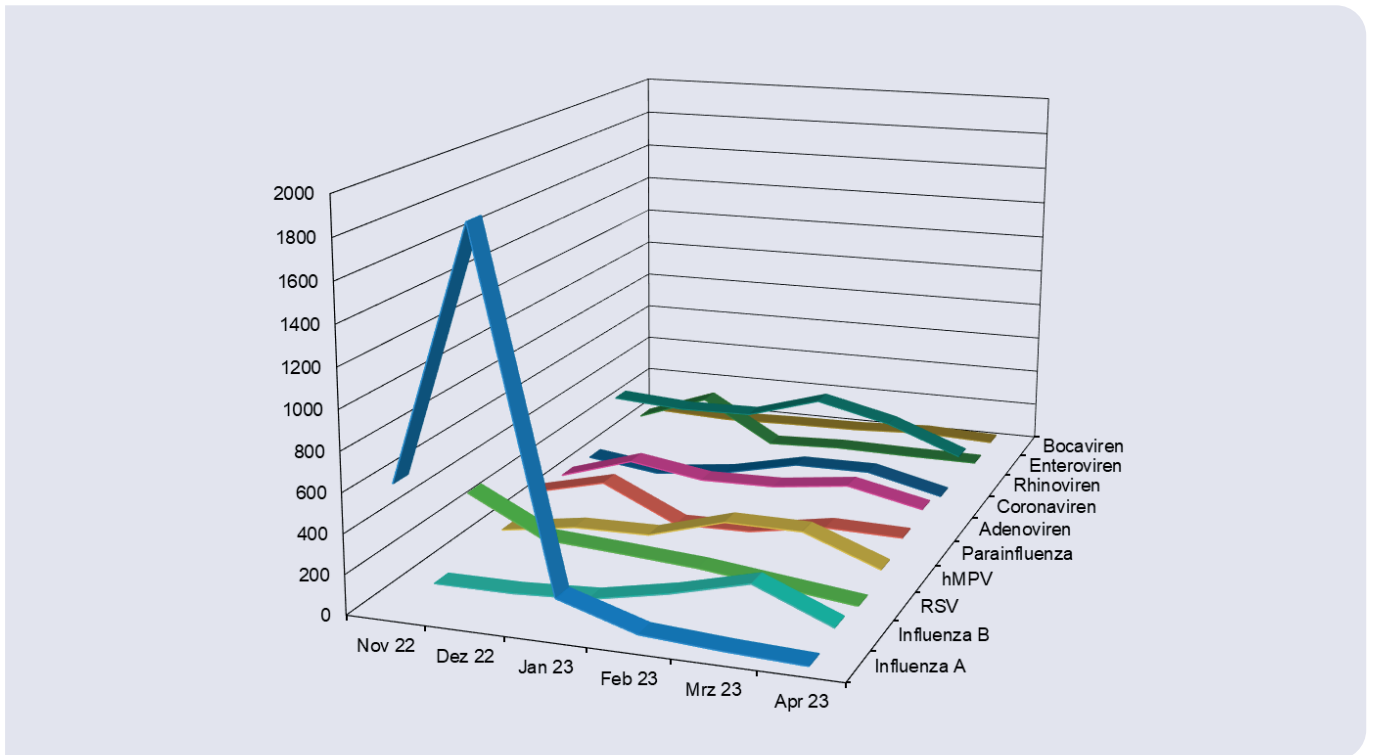


ABB. 3 Spektrum der nachgewiesenen Erreger im Zeitraum November 2022 bis April 2023.

Prof. Dr. med. Ralf Ignatius

Influenza - Droht uns die nächste Pandemie?

Wohl weil die Infektion ihre Patienten fest „im Griff“ hat, wird die Influenza (von italienisch: *influenza di freddo*, Einfluss der Kälte) im deutschsprachigen Raum auch Grippe genannt. Und auch wenn in Deutschland in den Jahren 1918/1919 an der Spanischen Grippe ca. 400.000 Menschen starben, scheint die Infektion, die im Menschen vor allem durch Influenza A- und B-Viren ausgelöst wird, viel von ihrem einstigen Schrecken verloren zu haben. Zu Recht?

Vielleicht hat auch der letztendlich relativ milde Verlauf der sogenannten Schweinegrippe im Winter 2009/2010 dazu geführt, die Infektion in ihrer Bedeutung etwas zu unterschätzen. Tatsächlich starben jedoch noch im Winter 2017/18 weitestgehend unbemerkt schätzungsweise 25.000 Menschen in Deutschland an Influenza.

Auslöser größerer Grippewellen sind meist Influenza A-Viren, die anhand ihrer auch für die Erkennung durch die Immunabwehr wichtigen Oberflächenmoleküle Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) eingeteilt werden (so waren z. B. die Auslöser der Spanischen und der Schweinegrippe H1N1-Viren). Da auch H3N2-Viren regelmäßig zirkulieren, enthalten die aktuellen Impfstoffe Virusbestandteile u. a. dieser Viren. Ständige Veränderungen in diesen Molekülen führen jedoch immer wieder zur Bildung neuartiger Influenzaviren, wobei diese meist zunächst in den typischen tierischen Reservoiren (Vögeln und/oder Schweinen) zirkulieren, Menschen sich nur selten durch engen Kontakt zu infizierten Tieren anstecken und eine weitere Übertragung von Mensch zu Mensch nicht stattfindet. Hierfür wäre eine weitere Anpassung des Virus an die Zellen der menschlichen Atemwege erforderlich.

(2.3.4.4b), der auch in Europa einschließlich Deutschland bereits Ausbrüche in verschiedenen Haus- und Wildvögeln, hauptsächlich bislang in Möwen, verursacht hat. Wird hiervon die nächste Pandemie ausgehen?

Ausgeschlossen ist das nicht, da mittlerweile mehrere Mutationen nachgewiesen wurden, die das zoonotische Potenzial des Virus steigern könnten, auch wenn es bislang seine präferenzielle Bindung an aviäre Zellrezeptoren beibehalten hat. Zunehmend wird jedoch auch über Infektionen in Säugetieren (Haus- und Wildtieren) berichtet. So führte im Oktober 2022 ein H5N1-Ausbruch auf einer Nerzfarm in Galizien/Spanien zu über 2000 toten Nerzen. Sorge bereiteten auch in verschiedenen Gebieten in Polen im Juni 2023 über 20 infizierte Hauskatzen, von denen einige starben. Übertragungen von Katze zu Katze oder Katze zu Mensch fanden aber wohl nicht statt.

Weltweit gibt es bislang nur Einzelfälle von H5N1 beim Menschen, und auch diese hatten sich vor allem an infiziertem Geflügel infiziert. Bis zum 23. Juni 2023 wurden insgesamt 876 Fälle von Infektionen mit 2.3.4.4b oder anderen Subtypen aus 23 Ländern mit 458 Toten beschrieben, die jedoch vor allem in den Jahren 2004-2015 auftraten. Diese Letalität (52,3 %) verdeutlicht die ausgeprägte Virulenz von H5N1. Dennoch schätzen zurzeit die europäischen Behörden das Risiko für die Allgemeinbevölkerung weiterhin als niedrig und das Risiko für beruflich oder auf anderem Weg exponierte Personen als niedrig bis moderat ein.

Zum Abschluss noch zwei gute Nachrichten: Schweine sind nur wenig suszeptibel für H5N1 (2.3.4.4b) und spielen somit bislang als mögliches weiteres Reservoir keine Rolle. Und außerdem erkennen zumindest einige der gegenwärtig für den Influenzavirusnachweis beim Menschen eingesetzten diagnostischen Tests auch H5N1 (2.3.4.4b). Dennoch ist es wichtig zu wissen, dass bereits für den Verdacht einer Infektion mit aviären Influenzaviren eine Meldepflicht besteht!



Aber erst seit SARS-CoV-2 erhält die Übersterblichkeit durch Atemwegsinfektionen wieder eine größere Aufmerksamkeit.

Seit einiger Zeit beobachten Fachleute nun die weltweite Zirkulation eines hoch pathogenen aviären H5N1 Subtyps

PD Dr. med. habil. Gregor Caspari

Seltene respiratorische Infektionen

Neben den in Deutschland beim Menschen endemischen und damit in der Regel bekannten respiratorischen Infektionskrankungen gibt es auch einige, die nicht durch Ansteckung bei anderen infizierten Menschen, sondern z.B. als Zoonose durch Kontakt mit Tieren oder der Umwelt erworben werden und/oder nur in bestimmten Regionen vorkommen. Der folgende kurze Beitrag will nicht Lehrbuchwissen wiederkauen, sondern anhand von Fragen die Aufmerksamkeit auf einige, wahrscheinlich die Mehrzahl dieser eher seltenen respiratorischen Infektionen lenken. Beim gehäuftem Auftreten mehrerer gleichartiger ungewöhnlicher Infektionsfälle sollte auch die Möglichkeit einer missbräuchlichen Verwendung zu terroristischen Zwecken oder als Biokampfstoff zumindest erwogen werden.



- **Wo waren Sie?**
 - Wann sind Sie zurückgekommen?
- **Wann und wo haben die Symptome begonnen?**
- **Könnten Sie mit HIV infiziert sein? Ist bei Ihnen ein Immundefekt bekannt? Werden Sie, z.B. wegen einer rheumatischen Erkrankung, mit Biologika behandelt?**
 - Pneumocystis jiruvecii
 - Pilzinfektionen mit Hefepilzen, Aspergillen, Fusarien, Mucor
- **Hatten Sie in den Wochen vor Beginn der Symptome Kontakt mit Personen mit respiratorischen Erkrankungen oder entsprechenden Symptomen (Husten, Kurzatmigkeit, ...)?**
- **Mit welchen Tieren oder Tierkadavern hatten Sie vor in den Wochen vor Beginn der Symptome Kontakt? (beruflich, Freizeit, Reisen, Jagd)**
 - Zoonosen Übersicht: https://edoc.ub.uni-muenchen.de/20757/1/Kinder_Sabine.pdf
 - Geflügel (Geflügelfarmen, Geflügelmärkte) → Influenza, Chlamydia psittaci
 - Schweine → Influenza
 - Schafe, Ziegen → Q-Fieber
 - Rinder → Q-Fieber
 - Kamele → Mers-Corona
 - Katzen → Chlamydophila felis, Bordetella bronchiseptica <https://www.msd-tiergesundheits.de/fokusthemen/chlamydieninfektion-katze/zoonose/>
 - Hund → Leptospirose
 - Nager (Hörnchen, Ratten) → Lungenpest
 - Mäuse → Hantaviren
 - Vögel → Chlamydia psittaci
- Fledermäuse (Fledermaushöhlen) → Histoplasmose, Hendra-, Nipahviren
- Hasen, Kaninchen → Tularämie (Hasenpest, Francisella tularensis)
- Pferde → Druse (Streptococcus equi subsp. zooepidemicus), Rotz, Hendraviren
- **Haben Sie eines der folgenden Lebensmittel in den Wochen vor Beginn der Symptome verzehrt?**
 - nicht ausreichend erhitztes, kontaminiertes Fleisch von Wildtieren (auch z.B. „bushmeat“ in Afrika → Tularämie, je nach Tierart
 - Süßwasserschnecken und -krebse → Paragonimus westermani
 - nicht pasteurisierte Milch → Listeriose, Tuberkulose, Brucellose
- **Haben Sie in den Wochen vor Beginn der Symptome in einem Gebäude mit möglicherweise alter Wasserversorgung geduscht?**
 - Legionellose
- **Wann war Ihre letzte Auffrischungsimpfung gegen Keuchhusten?**
 - 3 Jahre → Keuchhusten
- **Kontakt mit Erdreich, Stäuben usw.**
 - Blastomykose, Histoplasmose, Parakokzidiomykose, Melioidose, Koziidiomykose, Anthrax
- **Arbeit in mikrobiologischem Labor?**
 - Brucellose, Pilzkrankungen

PD Dr. med. Ursula Meyer-König

Update - Epidemiologie und Diagnostik akuter viraler Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen

Akute Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen sind häufig, durchschnittlich werden pro Jahr 3-8 Erkrankungen durchgemacht. Meist dominieren virale Erreger, die typischerweise saisonal in Erkrankungswellen kursieren. Im Dezember 2019 kam das neu entdeckte und sich pandemisch ausbreitende SARS-CoV-2 hinzu. Zu den häufigsten Erregern veröffentlicht das RKI wöchentlich sowie am Ende einer Saison die aktuellen Zahlen (1). In der Saison vor der Pandemie 2016/2017 zeigte sich beispielhaft im Mittel die folgende Verteilung positiver Virusnachweise: Influenza A (24%), Influenza B (1%), RSV (8%), humanes Metapneumovirus (hMPV) (2%), Adenovirus (4%), humanes Rhinovirus (HRV) (15%). Daten zu selteneren Erregern wie humanes Bocavirus (hBoV), Parainfluenza-, Entero- oder verschiedenen saisonalen Corona-Viren (CoV) waren nicht enthalten.



Durch die pandemische Ausbreitung von SARS-CoV-2 gab es deutliche Veränderungen im saisonalen Verlauf. Eine entsprechende Studie des RKI untersuchte im Zeitraum 2020 - 2022 die Inzidenz von akuten Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen (0-14 Jahre) (1). Es zeigte sich, dass die sonst üblichen Influenza- und RSV-Wellen im Winter 2020/21 weitgehend ausblieben, wohingegen Rhinoviren während der ganzen

Pandemie-Jahre weiterhin in Wellen kursierten. Ab Sommer 2021 traten vermehrt - unabhängig von den Lockdown-Maßnahmen - noch weitere Erregerwellen auf, welche u.a. durch Entero- und Adenoviren und das humane Bocavirus verursacht wurden. Früher als gewohnt gab es eine starke RSV-Welle (ab KW35/2021 bis 52/2021). Zu einem relevanten Anstieg von SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern kam es erst ab Januar 2022 mit dem Auftreten der Omikron-Varianten. Eine ungewöhnlich frühe und starke Influenza- und RSV-Welle folgte bereits ab September 2022 (ab KW36/2022).

Wie effektiv sich Infektionen in der Bevölkerung ausbreiten, hängt von erregerspezifischen sowie von wirtsspezifischen Faktoren (z.B. Immunität) ab. Während des Pandemie-Managements kamen noch weitere Maßnahmen hinzu (Hygieneregeln, Masken, Reise- und Kontaktbe-

schränkungen etc.). In der RKI-Publikation¹ wird postuliert, dass die o.g. Verschiebungen während der Pandemie u.a. durch unterschiedliche biophysikalische Eigenschaften der entsprechenden Viren erklärt werden können. Unbehüllte Viren haben eine erhöhte Umweltresistenz oder eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Desinfektionsmitteln. Die Verbreitung von unbehüllten Viren (Rhino-, Entero-, Adeno-, hBoV) könnte daher

weniger effektiv gebremst worden sein als die Verbreitung von behüllten Viren (RSV, Influenza, Coronaviren).

SARS-CoV-2 hat sich inzwischen als neuer Erreger akuter Atemwegsinfektionen in der Bevölkerung etabliert. Wie sich der Erreger im saisonalen Erkrankungs-geschehen in Zukunft verhalten wird, ist jedoch unklar. Ein diagnostisches Monitoring ist daher nicht nur für die Risikoabschätzung im Einzelfall, sondern auch zur Überwachung der Epidemiologie weiterhin von zentraler Bedeutung.

Für die Diagnostik von oberen Atemwegsinfektionen am besten geeignet ist Nasopharyngealsekret (Neugeborene und Kleinkinder); ebenfalls geeignet sind Rachenpülwasser oder Rachenabstriche (ältere Kinder und Jugendliche). Bei unteren Atemwegsinfektionen (Pneumonie) sollten bronchoalveoläre Lavage bzw. Sputum eingesandt werden.

Mit der Einführung der neuen EBM-Ziffern zum 01.07.2022 wurden u.a. Multiplex-PCRs auf respiratorische Erreger abrechenbar. Ein großer Vorteil der Multiplex-PCRs ist eine breite Diagnostik bei Erregern mit ähnlich verlaufender Klinik, neben der Detektion von Koinfektionen (altersabhängig zu erwarten in 5-12%). Mit Angabe der Kennziffer 32006 wird das Laborbudget nicht belastet.

Eine weitere wichtige Neuerung betrifft das Infektionsschutzgesetzes (IfSG): neben den bisher meldepflichtigen Erregern SARS-Cov-2 und Influenza A- und B wird nun auch RSV ab 01.11.2023 durch Änderung des IfSG (§7) bundesweit meldepflichtig.

Literatur:

1. Arbeitsgemeinschaft Influenza, Wochenbericht Saison 2016/17, RKI
2. Buchholz, et al., Journal of Health Monitoring, 2028, 8 (2), Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland während der COVID-19-Pandemie

PD Dr. Bernhard Zöllner

Parapertussis - der kleine Bruder des Keuchhustens

Es sieht irgendwie nach Pertussis aus – und ist doch nicht Pertussis. Laut RKI¹ wurden 2019 neun Prozent der übermittelten Keuchhusten-Erkrankungen durch *Bordetella parapertussis* verursacht. Eine Infektion mit *B. parapertussis* führt nur in weniger als 20 Prozent der Fälle zu dem typischen Krankheitsbild des Keuchhustens. 40 Prozent der Infektionen verlaufen stumm und weitere 40 Prozent als einfache akute Bronchitis, das heißt meistens leichter und kürzer als eine Erkrankung durch den Erreger *Bordetella pertussis*², da *B. parapertussis* kein Pertussis-Toxin exprimiert.

Bei kleinen Kindern (< 3 Jahre) kann das *B. parapertussis* indes schwere keuchhustenähnliche Symptome hervorrufen. Bei größeren Kindern und Erwachsenen kann die Infektionskrankheit zu einem länger anhaltenden und intensiven Husten führen.

Nasopharyngealabstrich in der Frühphase der Erkrankung

B. parapertussis ist nicht impfpräventabel. Geimpfte Kontaktpersonen sind vor der Erkrankung durch *B. pertussis* weitgehend geschützt, jedoch nicht durch *B. parapertussis*. Deshalb kommt es immer wieder zu Ausbrüchen, wie zuletzt im März im Landkreis Bad Kreuznach³. Hustende Kinder durften eine besonders betroffene Kindertagesstätte in Hargesheim nicht mehr betreten. Eine frühe Diagnose und gezielte antibiotische Therapieeinleitung minimiert die Übertragung des Erregers und dämmt die Ausbreitung ein. So führt eine schnelle Therapie mit Azithromycin zu einer verkürzten Isolierung von betroffenen Patienten.

Bei Symptomen wie Husten, Schnupfen und Schwächegefühl ohne oder nur mit leichtem Fieber sollte daher auch an die

Möglichkeit einer Infektion mit *B. parapertussis* gedacht werden. Sinnvoll ist der direkte Erregernachweis in der Frühphase der Erkrankung, den ersten zwei bis drei Wochen nach Hustenbeginn. Dazu benötigt das Labor einen *Nasopharyngealabstrich*. Der PCR-Test⁴ erkennt neben *B. pertussis* auch *B. parapertussis*. Beide Erreger unterliegen der Meldepflicht und erfordern Maßnahmen nach dem Infektionsschutzgesetz.

Quellen

1. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Pertussis.html
2. https://www.diepholz.de/medien/dokumente/merkblatt_zu_pertussis.pdf?20161116112628
3. <https://www.allgemeine-zeitung.de/lokales/kreis-bad-kreuznach/landkreis-bad-kreuznach/keuchhusten-welle-schwappet-in-den-landkreis-2370983>
4. https://www.bioscientia.info/diagnostik-app/de/labortests/b-pertussisparapertussis-dna-pcr/?a=listing&leistung_nr=20813



Dr. med. Gergely Bodis

Viral oder bakteriell? Gezielte Antibiose mit dem PCT-Test

Zirka 85 Prozent der Antibiotika werden im ambulanten Bereich verordnet. Drei Viertel aller verordneten Antibiotika kommen bei Atemwegsinfektionen zum Einsatz, obwohl 80 Prozent der akuten Bronchitiden viral bedingt sind. Eine „zuverlässige Diagnostik“ und „die Wahl des geeigneten Antibiotikums“ sind daher Eckpfeiler im sogenannten „Handlungsfeld 3: Sachgerechter Antibiotikaeinsatz inklusive Labordiagnostik“ der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2030“, die im April 2023 vom Bundeskabinett verabschiedet wurde¹.

Ein differentialdiagnostisches Hilfsmittel zur Unterscheidung bakterieller von viralen Atemwegsinfekten ist die Bestimmung des Procalcitonins (PCT). Damit wird in vielen Fällen eine bedarfsorientierte Antibiotikagabe ermöglicht. Bei einer bakteriellen Infektion gelangt PCT in den systemischen Kreislauf und erreicht schnell hohe Konzentrationen. Nicht erhöht ist der PCT-Wert bei Virusinfektionen, Allergien, Autoimmunprozessen und chronischen Entzündungen.

Gegen Ineffektivität, Verschwendung und Resistenzen

Der PCT-Test trägt dazu bei,

- das Wirkspektrum von Antibiotika zu erhalten:

Die individuelle und bedarfsorientierte Antibiotikagabe steuert der Resistenzentwicklung bakterieller Erreger entgegen und senkt Arzneimittelkosten.

- den Schweregrad der Erkrankung korrekt einzuschätzen:

Der PCT-Wert verhält sich proportional zur Schwere der Infektion. Persistierend erhöhte PCT-Werte deuten auf einen komplizierten Verlauf oder eine insuffiziente Antibiotikatherapie hin.

- den Patienten vor unnötigen Nebenwirkungen zu schützen:

Bei jeder 80. Antibiotikagabe kommt es zu Komplikationen. Zu diesen zählen u.a. allergische Reaktionen und Verschiebungen der Darmflora.

Procalcitonin-Referenzwerte

Eher abgeraten wird von einer Antibiotikabehandlung bei PCT-Werten von unter 0,1 ng/ml bis 0,25 ng/ml. Eine Kontrolle von PCT sollte dann innerhalb von sechs bis 24 Stunden erfolgen, auch bei ambulanten Patientinnen und Patienten mit fehlender klinischer Besserung. Sehr empfohlen wird eine Antibiotikabehandlung bei Werten über 0,5 ng/ml, bei Werten zwischen 0,25 und 0,5 ng/ml eher empfohlen. PCT sollte dann zur Steuerung der Antibiotikatherapie regelmäßig kontrolliert werden.

Patientenaufklärung: Sputum ist keine Spucke

„Die meisten Ärzte und Pflegefachkräfte sehen die Sputumgewinnung als selbst-erklärend an und überlassen sie fast regelhaft den Patienten ohne vorherige Anweisungen, wodurch häufig Fehler passieren“, merkt das Fachjournal Pneumologie an². Insbesondere auf die Unterscheidung zwischen Speichel (die Flüssigkeit der Mundhöhle) und Sputum (das Sekret der unteren Atemwege, das aus der Tiefe hochgehustet und ausgespuckt wird) sollte der Patient hingewiesen werden, schreiben die Autoren.

Eine Verunreinigung der Probe durch physiologische Keime aus dem Mund-/Rachen-Raum ist praktisch nicht zu vermeiden. Durch verschiedene Maßnahmen kann Sputum jedoch als verwertbares Material gewonnen werden³:

- Sorgfältige Patientenaufklärung, da der Patient am Hervorbringen des geeigneten Materials maßgeblich beteiligt ist, zum Beispiel durch den

Hinweis, dass es sich ausdrücklich nicht um Speichel handeln darf.

- Sputum möglichst morgens gewinnen, da es sich während der Nacht über einen längeren Zeitraum angesammelt hat und nach dem Erwachen bereitwillig abgehustet wird.
- Mindestens eine Stunde vor der Sputumgewinnung nichts essen, trinken und nicht die Zähne putzen.
- Tief einatmen, den Atem für etwa fünf Sekunden anhalten, tief ausatmen (mehrmals) und in das Probengefäß abhusten.
- Vor der Expektoration die Mundhöhle mit klarem Leitungswasser (kein antiseptisches Mundwasser o.ä.) ausspülen. Zahnprothesen herausnehmen.
- Falls eine spontane Sputumgewinnung nicht möglich ist, kann eine Provokation durch Inhalation mit 5- bis 10-prozentiger NaCl-Lösung als warmes Aerosol versucht werden

Der Transport ins Labor sollte möglichst zeitnah (< vier Stunden) erfolgen, die Lagerung ansonsten bei 4 bis 6 °C. Englischsprachige Anleitungsvideos wie etwa „Home Sputum Collection: A Step-by-Step Guide“ oder „How to Collect Sputum Samples“ (mit deutschen Untertiteln) finden sich bei Youtube und können gegebenenfalls dem Patienten empfohlen werden.

Quellen

1. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/dart-2030.html>
2. <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0645-4789>
3. https://ldm-labor.de/bfd_download/praeanalytische-hinweise/
4. <https://www.youtube.com/watch?v=8DbGSgRuBZA>
5. <https://www.youtube.com/watch?v=Vs9DWzuvXUC>

Julia Gemmecker

Pneumokokken: Kommensale oder tödlicher Keim?

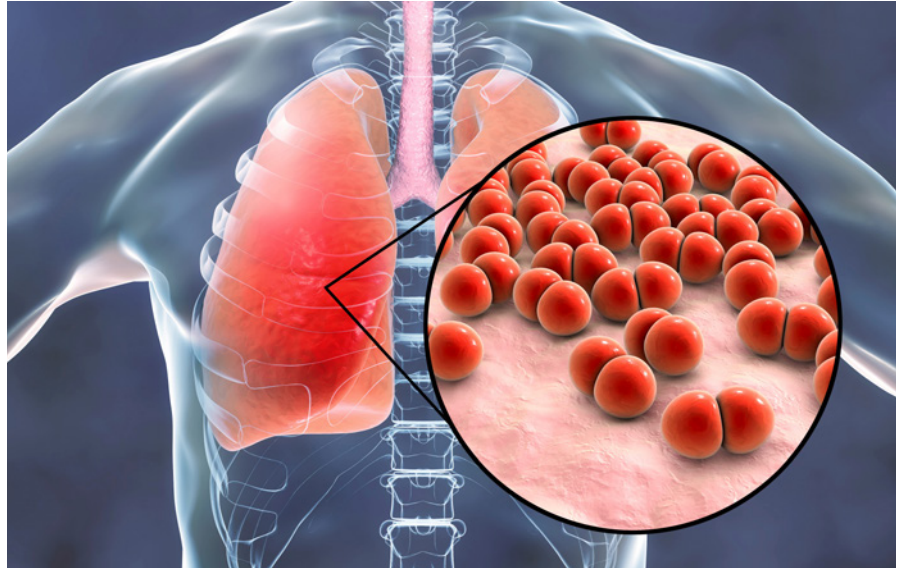
S. pneumoniae - eigentlich ein alter Bekannter, denn schon im Jahr 1881 entdeckte Louis Pasteur das lanzettförmige, häufig als Diplokokken oder in kurzen Ketten gelagerte grampositive Bakterium im Speichel eines an Tollwut erkrankten Patienten.

Heute wissen wir, dass 40-50% gesunder Kinder und 20-30% der gesunden Erwachsenen im Nasopharynx besiedelt sind. Trotzdem, oder vielleicht sogar deshalb, gelten Pneumokokken als häufigste Erreger einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP, „community acquired pneumonia“).

Die wichtigsten Virulenzfaktoren der Pneumokokken sind die Kapselpolysaccharide und das Autolysin, die schwere Entzündungsreaktionen auslösen können. Prädisponierende Faktoren wie Immunsuppression, Rauchen, COPD, Alkoholmissbrauch oder Asthma erhöhen das Risiko einer invasiven Pneumokokkenkrankung (IPD, „Invasive pneumococcal disease“). Als Erreger einer Sepsis, Meningitis oder Osteomyelitis kann der Kommensale zum tödlichen Keim werden. Nach Schätzungen der WHO sterben jährlich ca. 1,6 Millionen Menschen weltweit, darunter eine Million Kinder unter 5 Jahren, an den Folgen einer Infektion durch *S. pneumoniae*. Daher wurde der Keim als einer der 12 wichtigsten Erreger bakterieller Erkrankungen eingestuft, bei dem zusätzlich eine zunehmende Tendenz zur Resistenzentwicklung zu verzeichnen ist.

1901 noch unterschätzte Thomas Manns Doktor Langhals in „Die Buddenbrooks“ den Keim:

„Besorgnis? Oh... wir müssen, wie gesagt, darum besorgt sein, die Erkrankung einzuschränken, den Husten zu mildern, dem Fieber zu Leibe zu gehen ... nun, das Chinin wird seine Schuldigkeit tun... Und dann noch eins, lieber Senator ... Keine Schreckhaftigkeit den einzelnen Symptomen gegenüber, nicht wahr? Sollte sich die Atemnot ein wenig verstärken, sollte in der Nacht vielleicht ein wenig Delirium



stattfinden, oder morgen ein bißchen Auswurf sich einstellen ... wissen Sie, so ein rotbräunlicher Auswurf, wenn auch Blut dabei ist ... Das ist alles durchaus logisch, durchaus zur Sache gehörig, durchaus normal. [...]“

Kurze Zeit später war Bethsy Buddenbrook tot.

Um das Risiko solch schwerwiegender Verläufe zu reduzieren, gibt es aktuell zwei verschiedene Impfstoffarten auf dem Markt: Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffe (PPSV) gibt es bereits seit den 1970er Jahren, später kamen die Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe dazu. Die PPSV decken zwar die Antigene von 23 Serotypen ab, lösen aber häufig bei den besonders gefährdeten Kindern unter zwei Jahren keine Immunantwort aus. Die Konjugatimpfstoffe decken 10-15 Serotypen ab. Ein neuer, 20-valenter Impfstoff wurde 2022 zugelassen, allerdings nur für Personen ≥ 18 Jahre. Die STIKO empfiehlt eine Pneumokokken-Impfung für Säuglinge ab 2 Monate und für Menschen ab 60 Jahre, sowie immunsuppressiv behandelte Patienten.

Wie auch bei anderen Keimen ist bei den Pneumokokken eine Resistenzentwicklung gegen die empfohlene Leitsubstanz Penicillin als hochdosierte Mono-

therapie, zu beobachten.

Im Jahr 2021 lag die Rate der Penicillin-minderempfindlichen Isolate bei fast 10%, fünf Jahre zuvor waren es keine 7%. (Quelle: RKI)

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der Kommensale *S. pneumoniae*, der auch aufgrund seiner Resistenzentwicklung ernst genommen werden muss, mit entsprechenden Präventionsmaßnahmen gut kontrollierbar ist.

Literatur:

1. Dion CF, Ashurst JV. Streptococcus pneumoniae. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470537/>
2. Yesilkaya H, Oggioni MR, Andrew PW. Streptococcus pneumoniae: 'captain of the men of death' and financial burden. Microbiology (Reading). 2022;168(12):001275. doi:10.1099/mic.0.001275
3. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Pneumokokken/FAQ-Liste_Pneumokokken_Impfen.html (4.9.2023)
4. Dr. med. Heinz Bongards (Autor:in), 2017, Der Hausarzt bei Buddenbrooks. Krankheit und Tod im 19. Jahrhundert, München, GRIN Verlag, <https://www.grin.com/document/353970>
5. Factsheet about pneumococcal disease, European Centre for Disease Prevention and Control, 6.9.2023

PD Dr. med. habil. Gregor Caspari

Erkrankungen durch *Aspergillus spp.* - ein breites Spektrum vom Krankheitsbildern und zahlreiche diagnostische Herausforderungen



Das Genus *Aspergillus* umfasst mehrere hundert Spezies, von denen viele potentiell pathogen sind und an schweren Infektionen beteiligt sein können.

Die wichtigsten Spezies sind *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* und *A. versicolor*. Das Krankheitsbild hängt ab von der Immunantwort des Patienten. Erkrankungen werden häufiger durch die zunehmend weiter verbreitete Behandlung mit Biologika mit immunsuppressiver Wirkung, Organ- und Knochenmarktransplantationen sowie der Verbreitung von Virusinfektionen wie COVID 19. Lungengängige *Aspergillus*-Conidien gibt es ubiquitär.

Orte besonderer Gefährdung für Risikopatienten sind biologische Abfälle, Biotonnen und Komposthaufen sowie Baumaßnahmen, insbesondere im Krankenhausbereich.

Beim immunkompetenten Patienten unterscheidet man

- die allergische bronchopulmonale Aspergillose mit Atemnot und chronisch-produktivem Husten. Diagnostisch wegweisend ist der **Nachweis von IgE gegen *Aspergillus spp.***
- die superfizielle, nicht invasive Infektion von Ohr (längeres Tragen von Ohrstöpseln oder Ohrhörern), Nebenhöhlen und/oder Trachea
- das Aspergillom, einen kompakten Pilzbefall aus *Aspergillus*-Myzel meist in präformierten Höhlen der Lunge wie tuberkulösen Kavernen oder ausgedehnten Emphysemhöhlen
- Aspergillose nach Trauma, insbesondere großflächigen Verbrennungen
- Aspergillose durch Einbringung von Implantaten
- Selten: die invasive Aspergillose mit Befall eines oder mehrerer Organe und ggf. Fungämie

Beim immunsupprimierten Patienten werden die kutane und die sinoorbitale sowie die Tracheobronchitis eher invasiv, es gibt eine Aspergillose des ZNS sowie häufiger disseminierte Aspergillosen. Hauptrisikofaktor ist eine Neutropenie.

Für alle nicht-allergischen Krankheitsbilder ist der **Nachweis der klinischen Signifikanz** essentiell:

- Labordiagnostisch ist der Nachweis von Galaktomannan von Bedeutung,
- mikrobiologisch der mikroskopische Nachweis von Hyphen in frischem klinischen Material sowie der kulturelle Nachweis von massenhaftem Wachstum im Untersuchungsmaterial
- sowie ein eindeutiger Befund im jeweils relevanten bildgebenden Verfahren.

Eine Spezies-Identifizierung sowie eine Resistenztestung auf Antimykotika ist wenigstens bei allen Isolaten invasiver Verläufe angezeigt – die verschiedenen Spezies haben unterschiedliche primäre Resistenzen.

Literatur:

1. Kanaujia R, Singh S, Rudramurthy SM (2023) Aspergillosis: an Update on Clinical Spectrum, Diagnostic Schemes, and Management. *Curr Fungal Infect Rep*: 1-12. doi: 10.1007/s12281-023-00461-5
2. Spinner C, et al. (2023) Infektionskrankheiten von A-Z. *ecomед medizin*, Landsberg am Lech.

Bildnachweise: Seite 2: © Adobe Stock - Sotirov; Seite 3: © Adobe Stock - Dr. Microbe; Seite 6: © Adobe Stock - Africa Studio; Seite 7: © Adobe Stock - ayferin; Seite 8: © Adobe Stock - Elena Medicks; Seite 9: © Adobe Stock - Pheel Shot; Seite 11: © Adobe Stock - Dr. Microbe; Seite 12: © Adobe Stock - serap



Impressum
Newsletter der Sonic Healthcare Germany

Herausgeber
Sonic Healthcare Germany GmbH & Co. KG
Geschäftsführer: Evangelos Kotsopoulos (V.i.S.d.P.)
Mecklenburgische Straße 28, 14197 Berlin
www.sonichealthcare.de



Ein Service Ihres Laborpartners Labor 28

Labor 28 GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum
Mecklenburgische Straße 28
14197 Berlin
Telefon: 030 820930
www.labor28.de