Diplomarbeit

TGAM Studie

Diagnostik der Streptokokkenpharyngitis

Kann die Sensitivität/Spezifität und Vortestwahrscheinlichkeit bestehender Scores zur Unterscheidung bakterieller und viraler Atemwegsinfekte durch eine Ergänzung zusätzlicher klinischer Befunde erhöht werden?

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

ausgeführt am

Molekularbiologie-Biozentrum

an der

Medizinischen Universität Innsbruck

unter der Anleitung von

Peter Loidl Ph.D.
Professor of Microbiology
Head of the Division of Molecular Biology
Biocenter
Innsbruck Medical University

eingereicht von

Lisa Fischer
Mat.Nr.: 0438477
Astenweg 324
6073 Sistrans

Innsbruck, Oktober 2010

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung....6
1.1 Erregerbeschreibung....6
1.2 Epidemiologie....7
1.3 Spontanverlauf....10
1.4 Komplikationen....10
1.5 Therapie....10
1.6 Diagnostik....11
1.6.1 Klinische Beurteilung....11
1.6.2 Rachenabstrich und Kultur....11
1.6.3 Immunologische Schnelltests....12
1.6.4 Klinische Scores zur Diagnostik der Streptokokkenangina....13
1.6.4.1 WHO Clinical Decision Rule....13
1.6.4.2 CENTOR Score....14
1.6.4.3 McIsaac/ Modified Centor Score....14
1.6.4.4 Breese Score....17
1.6.5 Aktuelle Leitlinien....17
1.6.5.1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft....17
1.6.5.2 IDSA Guidelines....18
1.6.5.3 DGAM Leitlinie....19
2 Studiendesign....21
3 Resultate....25
3.1.1 Immunologischer Schnelltest....36
3.1.2 CRP und Leukozyten....37
3.1.3 Kultur in der Praxis....37
4 Interpretation....38
5 Diskussion....40
6 Lebenslauf....42
7 Danksagung....43
8 Literaturverzeichnis....43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Centor Score....14
Abbildung 2: McIsaac/ Modified Centor Score....15
Abbildung 3: McIsaac Score online calculator....15
Abbildung 4: McIsaac ≥2, altersabhängige Prävalenz der Streptokokkenpharyngitis....17
Abbildung 5: Empfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft....18
Abbildung 6: IDSA Guidelines....19
Abbildung 7: DGAM Leitlinie Halsschmerzen 2010....20
Abbildung 8: Online Studienprotokoll....22
Abbildung 9: Webinterface: Kulturbefund....24
Abbildung 10: Webinterface Laborbefund....24
Abbildung 11: Streptokokkenpharyngitis Altersverteilung....30
Abbildung 12: Jahreszeitliche Verteilung der Streptokokkenpharyngitis....30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit viraler Pharyngitiserreger....8
Tabelle 2: Häufigkeit bakterieller Pharyngitiserreger....8
Tabelle 3: Studienpopulation....26

Tabelle 4: Erregerklassifizierung des mikrobiologischen Fachlabors.....27
Tabelle 5: Prävalenz ß-Hämolysierender Streptokokken bei akuter Pharyngitis.....28
Tabelle 6: Prävalenz ß-Hämolysierender Streptokokken bei asymptomatischen Patienten.....28
Tabelle 7: Altersverteilung Kontrollgruppe und Verumgruppe 29
Tabelle 8: Altersgruppen.....29
Tabelle 9: Altersverteilung ß-Hämolysierende Streptokokken
.....29
Tabelle 10: Prävalenz der Streptokokkenpharyngitis in Sommer- und Wintermonaten.....31
Tabelle 11: Häufigkeit der Indikatoren einer Streptokokkenpharyngitis in der Studienpopulation. .32
Tabelle 12: Inzidenz der Streptokokkenpharyngitis bei Halsschmerzpatienten mit Husten, Fieber, vergrößerten Lymphknoten etc.....32
Tabelle 13: Assoziation der Risikofaktoren mit Wahrscheinlichkeit einer Streptokokkenpharyngitis
.....34
Tabelle 14: Einfluß der Tonsillektomie auf die Prävalenz der Streptokokkenpharyngitis.....36
Tabelle 15: Einfluss der Adenotomie auf die Prävalenz der Streptokokkenpharyngitis.....36

Background

Acute pharyngitis is one of the most frequent diseases about which primary care physicians are consulted. Only 9.6% of patients suffering from it are infected with group A streptococci, the rest, however, predominantly with viruses. With reference to reports from various countries it is estimated that an antibiotic is prescribed in 30% to 75% of consultations. This suggests that antibiotics are prescribed more often than necessary. However, pharyngitis caused by group A streptococci is the only form of acute pharyngitis for which an antibiotic therapy is definitely indicated. The arguments in favour of an antibacterial treatment of group A streptococcal pharyngitis include the alleviation of acute symptoms, the prevention of rheumatic fever and suppurative complications, and the reduced spread of the disease. The signs and symptoms of group A streptococcal pharyngitis and other forms of (mostly viral) pharyngitis overlap to a great extent. Therefore a laboratory test should be carried out before any treatment to determine whether group A streptococci are present in the pharynx in order to limit any unnecessary antibiotics treatments. The identification of group A streptococci and the treatment of a sore throat should be simple and applicable to both children and adults in order to be of practical use for routine work in a doctor's office during consultation hours.

TGAM Study

A total of 1151 patients aged 2 month to 86 years consulting a primary care physician about an acute infection of the upper respiratory tract from July 2007 to February 2010 were included in the study. A single throat swab sample was obtained from each patient for the cultivation of bacteria on an agar plate containing 5% sheep's blood. After an incubation period of 24 hours, group A streptococci were identified by means of standard methods. Additionally, rapid antigen detection testing was performed. A standardized questionnaire was used to document the patients' age and sex, the presence of cough, the anamnesis of temperature above 38°C, the patients' recent exposure to other patients suffering from streptococcal pharyngitis, the examination of their throat, any swelling or exudate on tonsils, and the dimensions of swollen anterior cervical lymph nodes. Compared with the cultivation of pharyngeal bacteria, the clinical diagnosis using the modified Centor score reached a sensitivity of 60% and did not ascertain streptococcal pharyngitis sufficiently. Additional criteria to the modified Centor score were evaluated in order to improve sensitivity. Rapid antigen detection testing showed a sensitivity of only 70%, while the cultivation of pharyngeal bacteria reached a sensitivity of > 90%. As a result, the TGAM study has proved that the systematic procedure of cultivating pharyngeal bacteria (Centor score ≥2) is of practical use for the routine work in a doctor's office and assists in reducing any unnecessary prescription of antibiotics. Antibacterial treatment may be delayed for one day, but the aim of preventing complications as rheumatic fever and spread of disease can still be achieved.

1 Einleitung

1.1 Erregerbeschreibung

Die Gattung *Streptococcus* (Familie: Streptococcaceae) umfasst zahlreiche Spezies gram-positiver, fakultativ anaerob wachsender Bakterien. Streptokokken sind typische Schleimhautparasiten[1] und gelten als die häufigsten bakteriellen Erreger der Pharyngitis. Sie bedingen 15- 30% der Pharyngitisfälle bei Kindern und 5 bis 10% der Fälle bei Erwachsenen. Streptokokken gehören zur physiologischen Keimflora des Menschen. In einer australischen Kohortenstudie konnten bei bis zu 30% symptomfreier Kinder und bei 7% asymtomatischen Erwachsenen Streptokokken der Gruppe A im Rachenabstrich nachgewiesen werden[2].Vermutlich ist die intrazelluläre Besiedelung der Mund und Rachenschleimhaut mit der asymptomatischen Infektion und die interzelluläre Besiedelung mit der symptomatischen Infektion gleichzusetzen[3]. Die Angaben über die Zahl der asymptomatischen *Streptococcus pyogenes* Träger (Carrier) weichen je nach Literaturquelle stark voneinander ab. Lloyd *et al.* (2006) sprechen in einer im südlichen Indien durchgeführten Studie von 16,4% asymptomatischen, auf Gruppe A-Streptokokken positiv getesteten Kindern zwischen 5 und 17 Jahren[4]. Ozturk *et al.* (2004) wiederum fanden in einer in der Türkei durchgeführten Studie 25,9% asymptomatische A Streptokokken Träger. Die Testgruppe bestand ebenfalls aus Kindern im Grundschulalter[5]. Neben geographischen Unterschieden ließen sich die stark voneinander abweichenden Angaben durch verschiedene Nachweismethoden der Streptokokkeninfektion sowie durch die meistens vernachlässigten Alters- und jahreszeitlichen Schwankungen erklären. Im Mittel wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz von asymptomatischen A Streptokokken Trägern im Alter von 5-10 Jahren bei 15 – 20% liegt.

Die verschiedenen Streptokokkenarten zeichnen sich durch unterschiedliche hämolytische Reaktionen auf Blutagarplatten aus. Man unterscheidet α-, β- und γ-hämolysierende Streptokokken. Streptokokken der γ-hämolysierenden Gruppe zeigen rund um die Bakterienkolonien keine Veränderung der Blutagarplatte[1].

Hämolyseverhalten Die α-Hämolyse zeichnet sich durch vergrünende Areale auf der Blutagarplatte aus. Fe^{2+} aus dem Hämoglobin der Erythrozyten wird durch H_2O_2 der Streptokokken in Fe^{3+} überführt. Das auf diese Weise veränderte Absorptionsspektrum des Hämoglobins lässt die noch intakten Erythrozyten rund um die Bakterienkolonien grün erscheinen[1]. Die β-Hämolyse führt zur vollständigen Zerstörung der Erythrozyten und zum vollständigen Abbau von Hämoglobin. Dadurch entstehen durchsichtige Areale rund um die Bakterienkolonien auf einer Blutagarplatte.

Lancefield-Gruppen Das unterschiedliche Hämolyseverhalten ist nur eine der Möglichkeiten Streptokokken zu klassifizieren. Die klinisch häufig angewandte serologische Unterscheidung der β-hämolysierenden Streptokokken wurde 1938 von Rebecca Lancefield entwickelt. Hierbei dienen

Oberflächenantigene (zellwandständige Kohlenhydrate, C-Substanz) der Streptokokken zur genaueren Unterscheidung[6]. Die verschiedenen Lancefield - Gruppen werden mit lateinischen Großbuchstaben bezeichnet. Die wichtigsten humanpathogenen Erreger finden sich in den Gruppen A, B, C und G[7]. Zur Serogruppe A nach Lancefield gehört *Streptococcus pyogenes*, welcher anhand von M-Proteinen, einer der Hauptvirulenzfaktoren von *Streptococcus pyogenes*, in rund 80 Varianten (Serovare) unterteilt wird[1].

Virulenzfaktoren Die Virulenzfaktoren der Gruppe A-Streptokokken werden in fünf Funktionsklassen unterteilt: Adhäsine, Aggressine, Invasine, Impedine und Moduline. In den Gruppen der C- und G-Streptokokken sind in jeder Funktionsklasse homologe Virulenzfaktoren bekannt[3].
Die rasche Ausbreitung im Gewebe ist eine typische Tendenz von Streptokokkeninfektionen und wird durch Enzyme wie die Hyaluronidase und durch die Aktivierung von wirtseigenen Enzymen ermöglicht[8]. Somit lässt sich der fulminante Verlauf von invasiven Streptokokken - Infektionen der Haut erklären.
Streptokokken der Serogruppe B nach Lancefield spielen im Bereich des Respirationstraktes eine untergeordnete Rolle. Der Erreger *Streptococcus agalacticae* ist häufig Verursacher von perinatalen und neonatalen Infektionen. Hierbei stehen die Erkrankungen Meningitis und Sepsis des Neugeborenen im Vordergrund.

Streptokokken zeichnen sich durch eine hohe Umweltresistenz aus und können lang persistieren. Es wird von monatelangem Überleben von β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A in Staub und Bettlacken berichtet[1].
Die Tatsache dass in der allgemeinmedizinischen Praxis wenige Familien für viele Fälle von rezidivierenden Streptokokken assoziierten Tonsillopharyngitiden verantwortlich sind spricht für ein langes Überleben von β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A in/auf Gebrauchsgegenständen.

1.2 Epidemiologie

2% aller ambulanten Arztkonsultationen sind wegen Halsschmerzen, die überwiegende Zahl der akuten Halsinfektionen ist viral bedingt[2].
Häufigkeit der Erregen der akuten Pharyngitis variieren erheblich, Angaben zur Häufigkeit können daher nur als grobe Orientierungshilfe dienen[2].

Virale Erreger der Pharyngitis (50-80%)	Häufigkeit
Rhinovirus (100 Typen, 1 Subtyp)	20,00%
Coronavirus (>3 Typen)	≥5%
Adenovirus (Typ 3, 4, 7, 14, 21)	5,00%
Herpes simplex Virus (Typ 1 und 2)	4,00%
Parainfluenza (Typ 1 bis 4)	2,00%
Influenzavirus (Typ A und B)	2,00%
Coxsackievirus A (Typ 2, 4-6, 8, 10)	<1%
Epstein- Barr virus	<1%
Cytomegalievirus	<1%

Tabelle 1: Häufigkeit viraler Pharyngitiserreger

Bakterielle Erreger der Pharyngitis	Häufigkeit
ß- hämolysierende Streptokokken Gruppe A	15-30%
ß- hämolysierende Streptokokken Gruppe C und G	5-10%
Gemischte Aerobier/ Anaerobier- Infektion	<1%
Haemophilus influenzae Typ b	<1%
Neisseria gonorrhoeae	<1%
Corynebacterium diphtheriae	1,00%
Unbekannt	30,00%

Tabelle 2: Häufigkeit bakterieller Pharyngitiserreger

Diffenzialdiagnose der akuten Pharyngitis

Mononukleose

Die Mononukleose stellt eine wichtige Differenzialdiagnose zur bakteriellen Pharyngitis dar. Etwa 1 bis 6% der akuten Pharyngitiden im jungen Erwachsenenalter sind durch eine infektiöse Mononukleose bedingt. Im typischen Fall liegt eine akute Erkrankung mit der Symptomtrias Halsschmerz, Fieber und Lymphadenopathie vor, Erreger ist das Epstein- Barr Virus, der Familie der Herpesviren zugehörig. Die Halsschmerzen können über drei bis fünf Tage erheblich sein, in Einzelfällen können vergrößerte Tonsillen mit Exsudat das Schlucken behindern und die Atemwege verlegen. 80-90% der Patienten haben geschwollene Halslymphknoten, meist beidseitig sowie im Nackenbereich. 90% klagen über Fieber welches erst nach 10 bis 14 Tagen abklingt, Hepato-Splenomegalie und erhöhte Leberwerte kommen häufig vor. Die Infektion erfolgt vermutlich über engen Kontakt zwischen empfänglichen Individuen und asymtomatischen Trägern. Es wird angenommen, dass das Virus nach einer infektiösen Mononukleose in B-Lymphozyten persistiert und ohne Symptome zu verursachen in den Speichel abgegeben wird.

Das Virus lässt sich bei 12- 25% aller seropositiven Erwachsenen im Rachenraum nachweisen, EBV Antikörper finden sich bei 90-95% der Bevölkerung. Ampicillin- oder Amoxicillingabe unter der Annahme einer Streptokokkenpharyngitis führt bei 70-100% der Patienten zu einem makulopapulösen Exanthem[2].

Streptokokkenpharyngitis

Die Streptokokkenpharyngitis hat einen Erkrankungsgipfel in der Altersgruppe der 5 bis 15-Jährigen[9], jährlich machen 15% der Schulkinder und 4-10% der Erwachsenen eine symtomatische Streptokokkenpharyngitis durch[2]. Die Inzidenzangaben schwanken je nach Literaturangaben, laut einer neueren australischen Studie konnten 14% der symtomatischen Pharyngitiden bei Kindern serologisch als Streptokokkeninfektion bestätigt werden, bei Erwachsen fand sich eine jährliche Inzidenz von 4% serologisch bestätigeter Streptokokkenpharyngitiden[10]. Angaben zu jahreszeitlichen Häufungen von Erkrankungen sind uneinheitlich, eine Untersuchung in den Niederlanden fand keine saisonalen Unterschiede[11]. Epidemien treten aufgrund beengter Wohnverhältnisse, z. B. In Wohnheimen oder Kasernen auf.

Bei einem Vollbild der Streptokokkeninfektion setzt die Erkrankung nach einer mittleren Inkubationszeit von 2 bis 4 Tagen oft plötzlich ein. Zu den Symptomen zählen Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Fieber, ausgeprägtes Krankheitsgefühl. Bei Kindern treten oft zusätzlich Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen auf. Der Rachen ist gerötet, die Tonsillen geschwollen und mit weisslichem Exsudat belegt. Die Kieferlymphknoten sind vergrößert und druckschmerzhaft, die Temperatur steigt auf 38°C und mehr. Das Fieber klingt nach drei bis fünf Tagen ab, alle Symptome bilden sich innerhalb einer Woche zurück. Das Spektrum der Ausprägungen und des Schweregrades der einzelnen Symtome und Befunde können variieren.

Scharlach

Der Karankheitverlauf ähnelt der Streptokokkenpharyngitis, aufgrund der Infektion mit einem Streptokokkenstamm, welcher pyrogene Exotoxine bildet, kommt es zusätzlich zu einem Exanthem. Meist am 2. Erkrankungstag entwickelt sich, oft vom Oberkörper ausgehend, ein großflächig-erythematöser Ausschlag, der sich über Rumpf, Hals und Extremitäten ausbreitet. Das Mund-Nasen-Dreieck und Hand- und Fußsohlen bleiben ausgespart. Häufig besteht ein Enanthem des Gaumens mit kleinen rot-hämorrhagischen Flecken. Die Zunge ist zunächst weisslich belegt und zeigt durchschimmernde roten Pappillen, nach Ablösen des Belages ist die Zunge erdbeerfarben rot. Binnen einer Woche blasst das Exanthem ab, häufig entwickelt sich eine Hautschuppung an Hand- und Fußsohlen.

1.3 Spontanverlauf

Nach drei Tagen sind bei 30-40% der Patienten mit akuter Pharyngitis die Halsschmerzen abgeklungen, 85% sind fieberfrei. Nach einer Woche sind 80-90% beschwerdefrei[2]. In einer

Placebokontrollierten Therapiestudie unterschied sich der Spontanverlauf bei Patienten mit Streptokokkennachweis im Rachenabstrich nicht von den Patienten mit negativem Abstrichergebnis oder jenen, bei denen kein Rachenabstrich untersucht wurde[2].

1.4 Komplikationen

Man unterscheidet eitrige Komplikationen wie Peritonsillarabszess, Otitis media und Sinusitis und nicht-eitrige Komplikationen wie Akutes Rheumatisches Fieber (ARF) und Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis(APSGN), welche als Folgekrankheiten Wochen nach einer Streptokokkeninfektion auftreten können. Sowohl eitrige wie auch nicht-eitrige Komplikationen sind selten. Das Peritonsillarabszess ist die mit einer Inzidenz von 1% bei nicht antibiotisch behandeltet Patienten mit akuter Pharyngitis häufigste Komplikation. Als Risikofaktoren gelten männliches Geschlecht, Raucher und Alter zwischen 20 bis 40 Jahre. Die Mehrheit der Patienten die ein Peritonsillarbszess entwickeln, suchen nicht zuvor wegen einer vorangegangenen Pharyngitis einen Arzt auf. Neue Studien belegen keinen Nutzen antibiotischer Behandlung zur Prävention des Peritonsillarabszesses[2].. Zudem liegt keine Evidenz für die Prävention einer akuten Poststreptokokkenglomerulonephritis durch eine antibiotische Behandlung vor. In westlichen Indudstrieländern ist die APSGN eine sehr seltene Komplikation, 97% der Fälle treten in Ländern der 3. Welt auf. Eine Senkung der Erkrankungsrate am Akuten Rheumatischen Fieber ist nur durch Studien aus den 50er Jahren mittels intramuskulärer Penicillinbehandlung belegt. Über die aktuelle Größenordung der number needed to treat zur Verhinderung eines Falles von Akutem Rheumatischen Fieber durch Antibiotikagabe kann aufgrund der fehlenden Daten des heutigen ARF-Risikos bei Patienten mit Streptokokkenpharyngitis nur spekuliert werden. Man geht von einer NNT von 3000 bis 4000 aus[2].

1.5 Therapie

Penicillin ist als das Mittel der Wahl anzusehen, eine Behandlung über 7 Tage ist ausreichend. Der marginale Zusatznutzen von Cephalosporinen gegenüber PenicillinV rechtfertigt sich in Anbetracht der Resistenzprobleme und höherer Kosten nicht. Bei Penicillinallergie kommen zumindest bei Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation Kreuzreaktionen vor. Erythromycin gilt bei Penicillinallergie als Mittel der ersten Wahl. Am ausgeprägtesten ist der Effekt der Antibiotikatherapie etwa am dritten Behandlungstag, allerdings sind am dritten Krankheitstag bereits bei 30-40% der Patienten mit akuter Pharyngitis die Halsschmerzen abgeklungen. Eine Antibiotikagabe verkürzt die Krankheitsdauer insgesamt lediglich um ca. 16 Stunden, eine frühere Rückkehr zum Arbeitsplatz oder in die Schule konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Kinder scheinen nicht mehr zu profitieren als Erwachsene. Eine antibiotische Behandlung scheint keinen Einfluss auf die Inzidenz erneuter Pharyngitiden zu haben oder zu einer Reduktion der Ansteckung von Kontaktpersonen zu führen.
Indiziert ist die antibiotische Therapie bei:

Schwerem Krankheitsbild, bei relevanter Grunderkrankung, Immunsuppression, abszedierender Lymphadenitis oder drohendem/ manifesten Peritonsillarabszess, Scharlach, ARF in Eigen- oder Familienanamnese, eventuell bei hoher regionaler Inzidenz der Streptokokkenpharyngitis[2].

1.6 Diagnostik

Die Symptomatik und klinischen Zeichen viraler und bakterieller Infekte der oberen Atemwege sind schwierig voneinander abzugrenzen. Die Diagnostik der Streptokokkenangina ist häufig eine Gratwanderung zwischen antibiotischer Überbehandlung und der Gefahr des Übersehens eines Grenzfalls. Zwischen diesen beiden Extremen stehen Strategien, die einen maximalen Anteil der Infektionen mit A-Streptokokken behandeln und gleichzeitig überflüssige Antibiotikaverordnung einschränken wollen. Die Mehrheit der von Fachgesellschaften empfohlenen Guidelines (IDSA Guidelines, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ect.) zielen darauf ab, möglichst alle Streptokokkeninfektionen zu erfassen und antibiotisch zu behandeln. Daraus folgt eine immense Überverschreibung von Antibiotika, verbunden mit Resistenzentwicklung, Nebenwirkungen und ökonomischen Verlusten.

1.6.1 Klinische Beurteilung

Die Sensitivität der rein klinischen Beurteilung liegt zwischen 50-80%. 20-50% der bakteriellen Infekte werden somit übersehen. Es werden bis zu 40% der viralen Infekte falsch positiv als bakteriell eingeschätzt obwohl nur 10-20% der Rachenabstriche der Patienten, die sich mit Halsschmerzen beim Hausarzt vorstellen laut Kultur Streptokokken positiv sind [12]. Im Durchschnitt verlassen bis zu 73% der Erwachsenen und über 50% der Kinder[13] mit Konsultationsgrund Halsschmerzen die Praxis mit einem Antibiotikum. 68% erhalten ein Antibiotikum, das nicht den Empfehlungen entspricht [14]. In den vergangenen Jahren zeigte sich eine Tendenz in Richtung Verschreibung von Breitspektrumantibiotika obwohl laut Empfehlung Penicillin V als die effektivste und kostengünstigste Therapieoption der Streptokokkenangina gilt[13].

1.6.2 Rachenabstrich und Kultur

Keime aus dem Sekret eines Rachenabstriches auf Blutagarplatten (BAP) zu kultivieren, um ß-Hämolysierende von nicht ß-Hämolysierenden zu unterscheiden, wurde 1956 erstmals beschrieben [15] und wird seither als Standard zur Diagnostik der Streptokokkenangina akzeptiert. Das Nährmedium mit 5% Hammelblut ermöglicht Wachstum von ß-Hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A, B, C, F, G, α-hämolysierenden Streptokokken und Enterokokken. Die gramnegative Keimflora wird durch das Selektivsupplement (Oxolinsäure und Neomycin) unterdrückt. Hämolyseformen können nach 20-24 Stunden Inkubation unter anaeroben Bedingungen bei 36+-1° C als Weiß- bzw. Grünfärbung abgelesen werden. Enterokokken

bedingen durch Hydrolysierung von Esculin eine Schwarzfärbung des Mediums. Für die Bestätigung und weiterführende Identifizierung der Lancefield Gruppen wird die BAP in ein mikrobiologisches Fachlabor versandt. Die Kosten der BAP betragen 60 Cent, eine Abstrichabnahme wird (von der Tiroler Gebietskrankenkasse) mit 1,76 € honoriert.

Nachteil dieser kostengünstigen und hochsensitiven Methode ist die zeitverzögerte Diagnose. Der erhöhte Arbeitsaufwand ist vergleichbar mit der Durchführung eines immunologischen Schnelltestes. Patienten sollten 24h nach Erstkonsultation kontaktiert und über das Ergebnis des Abstriches und die geeignete Therapie informiert werden. Viele Ärzte tendieren zur zeitsparenden, vermeintlich sicheren Methode: Antibiotikum auf Verdacht während auf den Befund gewartet wird. Untersuchungen ergaben, dass ca. 40% der behandelnden Ärzte trotz negativem Kulturergebnis die antibiotische Therapie weiterführen. Vorteil des sofortigen Therapiebeginns ist eventuell die schnellere Wiedereinbindung in Berufs/Schulalltag, eine möglicherweise verkürzte Krankheitsdauer und Verhinderung der Ausbreitung von Streptokokken auf Kontaktpersonen. Bereits 24h nach Behandlungsbeginn sind 95% der Kulturen negativ[16] . Die Evidenz dieser Empfehlung stützt sich allerdings auf Untersuchungen innerhalb geschlossener Einrichtungen, beispielsweise Soldatenunterkünfte und Internate, und lässt sich daher nicht ohne weiteres auf normale Kontaktsituationen übertragen. In zwei neueren Publikationen von Zwart *et al.* (2000) bleibt ein Effekt auf den Zeitpunkt der Rückkehr zur Schule oder Arbeit aus[13]. Außerdem trat in der Gruppe der sofort mit Penicillin behandelten Patienten ein signifikant höherer Anteil an Rückfällen im Vergleich zu jener Patientengruppe, die erst 48 Stunden nach Diagnosestellung behandelt wurde, auf. Es wird über eine Verhinderung der Bildung körpereigener M-Protein Antikörper gegen zukünftige Krankheitserreger spekuliert[16]. Die Spätkomplikation Rheumatisches Fieber kann durch Antibiotikumgabe bis zu neun Tage nach Erkrankungsbeginn verhindert werden.

1.6.3 Immunologische Schnelltests

Schneller, selektiver aber weniger sensitiv und teurer sind immunologische Schnelltests. Die Mehrheit der derzeit verfügbaren Strep A-Schnelltests zeichnen sich durch hohe Spezifität (≥95%) aus, die Sensitivität beträgt im Vergleich zu BAP bei Erwachsenen 76,6%, bei Kindern 85,8%[17]. Falsch positive Befunde sind selten. Der Test verwendet spezifische Antikörper gegen Lancefield Gruppe A Streptokokken um das Streptokokkenantigen selektiv aus einem Abstrich aus Hals und Rachen nachzuweisen .

Die nachgewiesenen Zellwandbestandteile werden nur von der Lancefieldgruppe A und selten vom α/ß- bzw. nicht-hämolysierenden *Streptococcus milleri* exprimiert. Streptokokken der Gruppe C und G sind α/ß hämolysierend und zeichnen sich durch ein Krankheitsbild ähnlich der Gruppe A Streptokokkenpharyngitis aus, exprimieren jene Zellwandbestandteile jedoch nicht. Falsch negative Testergebnise im Vergleich mit der BAP können durch Infektion mit Streptokokken der Gruppe C oder G bedingt sein.

Die Abnahme einer zu geringen Keimzahl beim Rachenabstrich kann ebenfalls zu falsch negativen Testergebnissen führen. Oft findet sich auf hämolyse-positiven Platten bei negativem oder fraglich positiven Tests nur eine geringe Zahl koloniebildender Einheiten[16]. Die Durchführung des Tests erfordert standardisiertes Vorgehen.

Aufgrund der niedrigen Sensitivität der handelsüblichen Tests empfiehlt die amerikanische *Infectious Disease Society* negative Testergebnisse in jeder Praxis bei Erwachsenen und Kindern solange durch eine BAP zu überprüfen, bis nachgewiesen werden kann, dass die Sensitivität der verwendeten Tests vergleichbar mit den Ergebnissen des Rachenabstrichs ist [18].

Die österreichischen Krankenkassen stellen Strep- A Schnelltests in begrenztem Umfang zur Verfügung, So sieht zum Beispiel die Sozialversicherung der österreichischen Eisenbahnen die Abgaben ausschließlich an Kinderärzte im Umfang von 20 Stück pro Jahr vor. Der Preis eines Tests beträgt 2,60 €.

Eine burgenländische Arbeit in 30 allgemeinmedizinischen Praxen an 519 Patienten untersuchte den generellen Einsatz immunologischer Tests bei Patienten mit akuter Pharyngitis. Zwar verbesserte sich die therapeutische Treffsicherheit und verringerte den Verschreibungsumfang von Antibiotika, eine Kostenersparnis konnte jedoch nicht erzielt werden. Die Einsparung nicht gerechtfertigter Medikamente wurde durch die Kosten für Schnelltests ausgeglichen[19]. Bemerkenswert ist auch, dass bei negativ getesteten Patienten in 18,4% ein Antibiotikum verschrieben wurde.

Der gezielte Einsatz von Schnelltests bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit einer A-Streptokokkeninfektion durch eine primär klinische Beurteilung würde die Sensitivität der Testergebnisse verbessern und die Kosten senken.

1.6.4 Klinische Scores zur Diagnostik der Streptokokkenangina

Zur klinischen Unterscheidung der GABHS Pharyngitis von viralen Atemwegsinfekten ohne Kultur oder Schnelltest existieren verschiedene klinische Scores.

1.6.4.1 WHO Clinical Decision Rule

Das WHO Acute Respiratory Infection control programme und die WHO IMCI Adaptation Guidelines empfehlen alle Kinder unter 5 Jahre mit Halsschmerzen, pharyngealem Exsudat und vergrößerten Lymphknoten mit Verdacht auf Streptokokkenangina antibiotisch zu behandeln[20]. In einer Kohortenstudie mit 2225 Patienten zwischen 2-12 Jahren lag die Sensitivität der WHO clinical decision rule bei Kindern unter 5 Jahren zwischen 0,0-4,6%, bei Kindern über 5 Jahren zwischen 3,8-10.8%. Die Spezifität war vergleichbar hoch in beiden Gruppen (93,8-97,4%). Somit wurden mit dieser Strategie bis zu 96% der Kinder mit GBHS positivem Rachenabstrich nicht erkannt.

1.6.4.2 CENTOR Score

Ein klinischer Score publiziert 1981 von Centor *et al.*[21] umfasst vier Symptome: Fieber >38°C,

Fehlen von Husten, geschwollene/empfindliche anterior-zervikale Lymphknoten und Exsudat auf den Tonsillen. Jede Variable entspricht einem Punkt, positive Symptome werden addiert. Es ergibt sich ein Score von 0-4 Punkten.

Prädiktoren einer GAS-Pharyngitis bei Pat.>15J. (GAS-Prävalenz von 17%)

4 Kriterien:

Fieber in Anamnese	1
Fehlen von Husten	1
Geschwollene vord.Halslymphknoten	1
Tonsillenexsudate	1

Zahl der Kriterien	Wahrscheinlichkeit von GAS im Rachenabstrich/	Likelihood Ratio
4	~ 50-60%	~ LR 6,3
3	~ 30-35%	~ LR 2,1
2	~ 15%	~ LR 0,75
1	~ 6-7%	~ LR 0,3
0	~ 2,5%	~ LR 0,16

Abbildung 1: Centor Score

Dieser Score schätzt das Risiko mit Streptokokken infiziert zu sein bei 0 Punkten auf 2,5%, bei einem Punkt auf 6,5%, bei 2 Punkten auf 15%, bei 3 auf 32%. Die maximale Punkteanzahl von 4 entspricht einer Wahrscheinlichkeit von 56%.

Der orginale Centor Score unterscheidet nicht zwischen Erwachsenen und Kindern. Aufgrund der höheren Inzidenz der Steptokokkenpharyngitis im Alter zwischen 5-15 Jahren (ca. 30%) im Vergleich zu Erwachsenen (5-15%)[12] unterschätzt ein nicht altersadaptierter Score das Risiko der Streptokokkenpharyngitis bei Kindern.

1.6.4.3 McIsaac/ Modified Centor Score

Der von Warren McIsaac *et al*. (1998)[12] publizierte modifizierte Centor Score entspricht den 4 Hauptkriterien des orginalen Centor Scores, ergänzt durch die Differentzierung Alter 3-14/, 15-44 oder >45 Jahre. Ab einem Alter von 45 Jahren zeigt sich ein eindeutiger Rückgang der Inzidenz von Streptokokkenerkrankungen. Das Kriterium Alter >45 wird in diesem altersadaptierten Score mit 1 Punkt Abzug gewertet. Das Alter zwischen 3-14 Jahren erhält zusätzlich 1 Punkt.

Criteria	Points
Temperature >38° C	1
Absence of Cough	1
Swollen, Tender Anterior Cervical Nodes	1
Tonsillar Swelling or Exudate	1
Age	
3-14 Years	1
15-44 Years	0
45 Years or Older	–1

Total score	Chance of streptococcal infection in community with usual levels of infection, %	Suggested management
0 1	2–3 4–6	No culture or antibiotic is required
2 3	10–12 27–28	Culture all; treat only if culture result is positive
4	38–63	Culture all; treat with penicillin on clinical grounds*

*If patient has high temperature or is clinically unwell, and presents early in disease course. Use erythromycin if patient is allergic to penicillin.

Abbildung 2: McIsaac/ Modified Centor Score

Abbildung: McIsaac/ Modified Centor Score. Punkteverteilung der klinischen Beurteilungskriterien und prozentuelles Risiko mit Streptokokken infiziert zu sein[12].

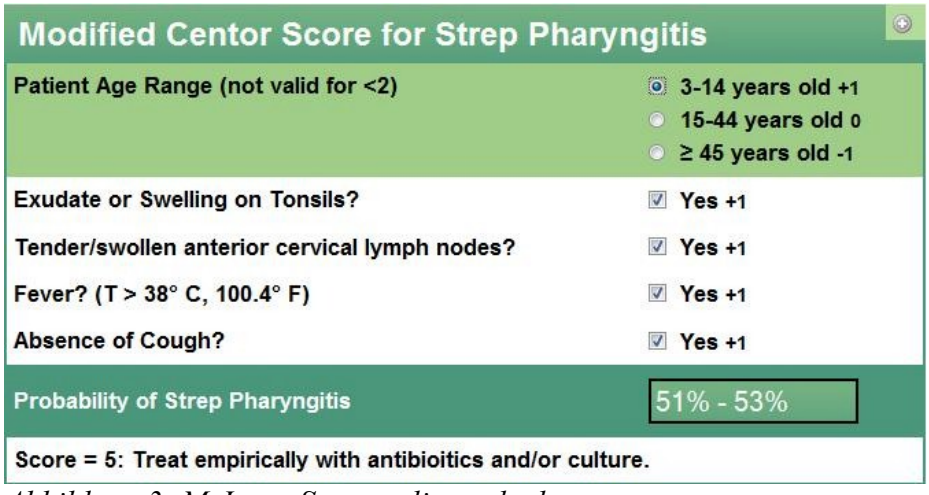

Abbildung 3: McIsaac Score online calculator

Abbildung: bestehender Online Kalkulator zur Risikoeischätzung eines Streptokokkeninfektes[22]

Der modifizierte Centor Score wird bei Kindern zwischen 3-14 Jahren mit einer Sensitivität von 96,9% beschrieben. Im Vergleich erreicht die rein klinischen Beurteilung durch den untersuchenden Arzt ohne Anamnesealgorithmus nur eine Sensitivität von 70,6% ($p<0,05$)[12].
Die 1995-1997 im Family Medicine Center (Toronto) durchgeführte Studie umfasste 584 Patienten, davon 94 Kinder (3-14 Jahre). Die Gesamtprävalenz der Streptokokken Infektionen betrug in dieser Studie 13,8%; 36,2% bei Kindern zwischen 3-14 Jahren, 10,7% im Alter von 15-44 Jahre, 1,3% bei über 45 Jährigen. Stark assoziierte Symptome ($p\leq0,001$) mit positiven Rachenabstrichen waren fehlender Husten ($p<0,001$), Fieber >38°C ($p<0,001$), erhöhte Temperatur 37,4 –36,9°C ($p<0,001$), geschwollene anterior- zervikale Lymphknoten ($p<0,001$), geschwollene Tonsillen ($p<0,001$), tonsillares Exsudat/Beläge auf den Tonsillen ($p<0,001$). Klinische Zeichen mit einer Power ≤ 0,05 waren geschwollene Lymphknoten($p=0,02$), gastrointestinale Symptome ($p=0,01$), kürzlicher Kontakt mit an Streptokokken Erkrankten ($p=0,01$), geröteter Rachen ($p=0,01$), pharyngeales Exsudat ($p<0,02$) und Scharlachexanthem ($p<0,05$). Aus den signifikant hinweisenden Kriterien errechnet sich ein Score von 0-5 Punkten. Bei einem Score von 0-1 beträgt die Prävalenz der Streptokokkeninfekte 2,5 - 5,1% (likehood ratio <0,5). Es ist kein Rachenabstrich oder Antibiotikum empfohlen. Bei einem Score von 2-3 ist ein Rachenabstrich und Therapie bei positiver Kultur vorgesehen. Das größte Risiko einer GABHS Infektion besteht ab einem Score von 4 (Prävalenz 52,8%, likehood ratio 6,43). Kultur und empirsche Sofortttherapie mit Penicillin(alternativ Erythromycin) wird geraten. Die Anwendung des Scores und der punkteabhängigen Empfehlungen erzielte eine Verringerung der Antibiotikaverschreibung um 48% ($p<0,001$). Es wurden nicht mehr Kulturen als bei der verglichenen klinischen Untersuchungen angelegt.
Bemerkenswert an dieser Studie ist die verhältnismäßig geringe Zahl an Patientendaten im Vergleich zur Studiendauer und Größe des Studienzentrums. Zudem war die Anzahl der Kinder mit nur 94 Fällen sehr gering. Laut Studiendesign frequentieren jährlich 30000 Patienten das Mount Sinai Family Medical Center, der Anteil an Konsultationen aufgrund von oberen Atemwegsinfekten wird mit 13% angegeben, was in zwei Jahren 7800 Patienten entspräche. Nur 584 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, bei denen sich eine Prävalenz an Streptokokkeninfektionen von 13,8% ergab. Es muss von einem Selektions-Bias ausgegangen werden, da möglicherweise nur jene Patienten mit starkem Verdachtsmoment einer Streptokokkeninfektion einbezogen wurden. Die tatsächliche Prävalenz wird somit möglicherweise überschätzt.

Diese Annahme wird durch die von McIsaac *et al.* (2004) publizierte Arbeit[17], in der verschiedene Guidelines zur Diagnostik der Streptokokkenpharyngitis verglichen wurden, bestätigt. Bei 787 untersuchten Patienten betrug die Anzahl positiver Rachenabstriche bei Erwachsenen mit einem modifizierten Centor Score von 4 oder 5 nur 30,8% verglichen mit den geschätzten 57,1%. Bei Kindern unterschätzte der Centor Score die tatsächliche Prävalenz der Streptokokkeninfekte bei

einem Score von 4-5 (67,8% vs 51,3%)[17]. 38% der Patienten mit negativem Kulturergebnis erhielten trotzdem ein Antibiotikum[17].

	Total, No. (%)	GAS-Positive, No. (% [95% CI])
All ages (N = 787)		228 (29.0 [25.8-32.3])
Score 2	219 (27.8)	35 (16.0 [11.4-21.5])
Score 3	465 (59.1)	128 (27.5 [23.5-31.8])
Score 4-5	103 (13.1)	65 (63.1 [53.0-72.4])
Ages 3-17 y (n = 454)		155 (34.1 [29.8-38.7])
Score 2	88 (19.4)	18 (20.5 [12.6-30.4])
Score 3	276 (60.8)	76 (27.5 [22.4-33.2])
Score 4-5	90 (19.8)	61 (67.8 [57.1-77.2])
Ages ≥18 y (n = 333)		73 (21.9 [17.6-26.8])
Score 2	131 (39.3)	17 (13.0 [7.7-20.0])
Score 3	189 (56.8)	52 (27.5 [21.3-34.5])
Score 4-5	13 (3.9)	4 (30.8 [9.1-61.4])

Abbreviations: CI, confidence interval; GAS, group A streptococcus.

Abbildung 4: McIsaac ≥2, altersabhängige Prävalenz der Streptokokkenpharyngitis

Abbildung: Streptokokken A positive Rachenabstrichkulturen bei Kindern und Erwachsenen mit akuten Halsschmerzen (Modifizierter Centor Score ≥2)[17]

1.6.4.4 Breese Score

Ein weiterer Score zur Abschätzung des Risikos einer GABHS Infektion anhand klinischer Beurteilung wurde durch Miteinbeziehung von Symptomen, Alter, Jahreszeit und Leukozytenzahl erhoben. Nachteil des Breese Scores ist die begrenzte Einsetzbarkeit als Routinescore aufgrund der Notwendigkeit eines Blutbildes. Die Sensitivität liegt bei 68,8%, die Spezifität bei 82,5%[23].

B-Score Der von Frank Dobbs (1996) entwickelte Bayesian Probability Score (B-Score) beinhaltet 26 klinische Kriterien und erreicht eine Sensitivität/Spezifität von 71% und eine Verringerung an Antibiotikaverschreibung von 29%. Die Anwendbarkeit im klinischen Alltag ist strittig. In die Studie wurden nur Patienten im Alter >4 Jahre aufgenommen[24].

Weder die erwähnten klinischen Scores noch die generelle Verwendung immunologischer Schnelltests liefern eine zufriedenstellende Treffsicherheit in allen Altersgruppen und sind praktikabel genug, um im klinischen Alltag standardmäßig einsetzbar zu sein. Eine Kombination aus optimierter Vortestwahrscheinlichkeit der klinischen Verdachtsdiagnose durch einen Score, gezieltem Einsatz von Rachenabstrich und selektiver Verwendung von Schnelltests ist Ziel verschiedener von Fachgesellschaften entwickelter Leitlinien.

1.6.5 Aktuelle Leitlinien

1.6.5.1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt folgendes Vorgehen:

Ab einem McIsaac Score >3 oder McIsaac <3 und Verschlechterung der Symptomatik am 3.

Krankheitstag Abnahme eines Strep A-Schnelltests und antibiotische Behandlung wenn der Test positiv ist. Eine kulturelle Überprüfung negativer Schnelltests ist nicht vorgesehen. BAP Kultivierung wird bei schweren Krankheitsbildern, Verdacht auf Peritonsillarabszess, rezidivierenden Streptokokkeninfekten, erhöhtem Risiko des Rheumatischen Fiebers empfohlen; antibiotische Therapie wenn Rachenabstrich positiv ist.

Ein McIsaac Score/Modified Centor Score von 3 entspricht einem Risiko von 27%-28% mit Streptokokken infiziert zu sein. Sensitvität des Schnelltests liegt bei 82,9% ohne kulturelle Bestätigung negativer Testergebnisse. Das Risiko mit dieser Strategie positive Fälle nicht zu erfassen ist ca. 4-5%. Andererseits wird bei jenen Patienten, die aufgrund des schweren Krankheitsbildes (Verdacht auf Peritonsillarabszess) am ehesten von einer frühen Antibiotikagabe profitieren würden eine Kultur empfohlen[13].

Abbildung 5: Empfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Abbildung: Vorschlag zum Vorgehen bei Tonsillopharyngitis. Empfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft[25]

1.6.5.2 IDSA Guidelines

Die US- Amerikanische Infectious Disease Society veröffentlichte 2002 eine praxisbezogene Leitlinie zu Diagnose und Management der Strep-A- Pharyngitis mit dem Ziel 1) der Verhinderung des rheumatischen Fiebers 2) Prävention eitriger Komplikationen 3) Verkürzung des Krankheitsverlaufes 4) Verhinderung der Verbreitung von GABH Streptokokken 5) Schnellen Rückkehr zum Arbeitsplatz/Schule 6) Verhinderung von Komplikationen durch übermäßige antibiotische Therapie.

Die IDSA Guideline empfiehlt bei Verdacht auf GABH- Streptokokkenpharyngitis generell einen Rachenabstrich und Anlegen einer Kultur oder Durchführung eines Schnelltests mit kultureller Bestätigung bei Kindern und Jugendlichen bei negativem Testergebnis[14.] Bei Erwachsenen wird die alleinige Diagnosestellung mittels Schnelltest aufgrund der niedrigen Inzidenzrate der

Streptokokken Pharyngitis (1,3%)[12] und des extrem geringen Risikos des rheumatischen Fiebers als Alternative zur BAP Kultur akzeptiert[14]. Nachteil dieser Strategie: Hoher Kostenaufwand durch Schnelltests. Die österreichischen Krankenkassen übernehmen die Schnelltests bei Erwachsenen nicht[13]. Außerdem werden durch Schnelltest und Kultur auch chronische Streptokokkenträger, die an einem viralen Infekt erkrankt sind, erfasst. Die Zahl asymptomatischer Streptokokkenträger wird mit 6-40% angegeben[26].

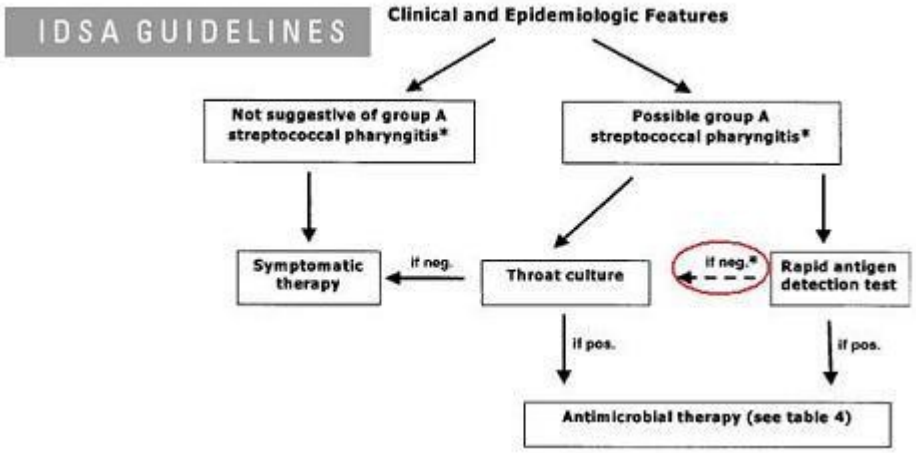

Abbildung 6: IDSA Guidelines

Abbildung: Praxisbezogene Leitlinie zur Diagnose und Management der akuten Pharyngitis; Empfehlung der US- Amerikanische Infectious Disease Society (2002)[14]

1.6.5.3 DGAM Leitlinie

Die aktuellste Leitlinie zum Thema Halsschmerz wurde 2009 veröffentlicht. Ab einem Centor Score von 3 Punkten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung oder bei bestehendem Kontakt wird eine ntibiotische Therapie empfohlen. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin sieht keinen generellen Einsatz von Rachenabstrichen in der Praxis vor. Die Kultur sei mit ein- bis mehrtägiger Wartezeit auf das Ergebnis für die Therapiesteuerung nicht hilfreich. Ein Rachenabstrich für einen Schnelltest oder eine Kultur zum Streptokokken-Nachweis sollte nur durchgeführt werden, wenn das Untersuchungsergebnis Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikatherapie hat[2].

Abbildung 7: DGAM Leitlinie Halsschmerzen 2010

2 Studiendesign

Im einer Multicenterstudie wurden im Zeitraum Mai 2007 bis Feber 2010 in 10 Lehrpraxen für Allgemeinmedizin in Tirol und Oberösterreich bei 1665 Patienten mit Konsultationsgrund Halsschmerzen Rachenabstriche abgenommen, auf Streptokokken- Selektivnährböden inkubiert und ein standardisiertes online Protokoll erstellt. Ziel der Studie war 1) Evaluierung klinischer Beurteilungskriterien zur Unterscheidung der Streptokokkenpharyngitis von viralen Atemwegsinfekten 2) Überprüfung der Genauigkeit des modifizierten Centor Scores an einer großen Probandenzahl unter standardisierten Bedingungen 3) Prüfung ob die Ergänzung des modifizierten Centor-Scores mit zusätzlichen Parametern Sensitivität und Spezifität des Scores verbessern kann 4) Erhebung einer praxisnahen Leitlinie zur sicheren Diagnostik der Streptokokkenpharyngitis unter Einsparung von Antibiotika und Behandlungskosten.
Anhand des online Protokolls [siehe Abb.1] wurden klinischen Fragestellungen entsprechend dem modifizierten Centor Score (Alter, Fieber >38°C, anguläre Lymphknoten, Beläge auf den Tonsillen) erhoben und zusätzlich um folgende Befunde erweitert: Kontakt mit Personen, die an Angina erkrankt sind, Dauer des Fiebers (erster Tag, mehr als ein Tag), detaillierte Befundung des Rachens, der Gaumenbögen, Tonsillen und der angulären Lymphknoten.

Anschließend wurde die klinische Diagnose (banaler Infekt der oberen Atemwege, akute Bronchitis, Verdacht auf Angina, Streptokokkenangina, Angina lacunaris, Mononukleose, Scharlach, etc: oder gesund) und die daraus resultierende Therapieentscheidung des Arztes protokolliert.

Die Antibiotikaeinnahme der letzten drei Monate, Penicillinallergie, Zustand nach Adenotomie bzw. Tonsillektomie wurde anamnestisch erhoben und, falls durchgeführt, Ergebnis eines immunologischen StrepA Schnelltests, CRP und Leukozytenzahl angegeben. Es konnten auch aus Lehrbüchern bekannte Beschreibungen, wie Himbeer-, Erdbeerzunge oder klosige Sprache, angegeben werden. Die genannte Zusatzdiagnostik war kein Pflichtfeld des Protokolls.
Wurden alle Daten korrekt erhoben konnte das Protokoll abgeschickt und nachträglich nicht mehr verändert werden. Die Datenspeicherung basierte anonymisiert auf einer MySQL Datenbank mit userautentifiziertem Webinterface für die beteiligten Praxen und Fachlabors. Programmiert wurde die Datenbank von der Firma EDV-helpline, finanziert von der Tiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin.

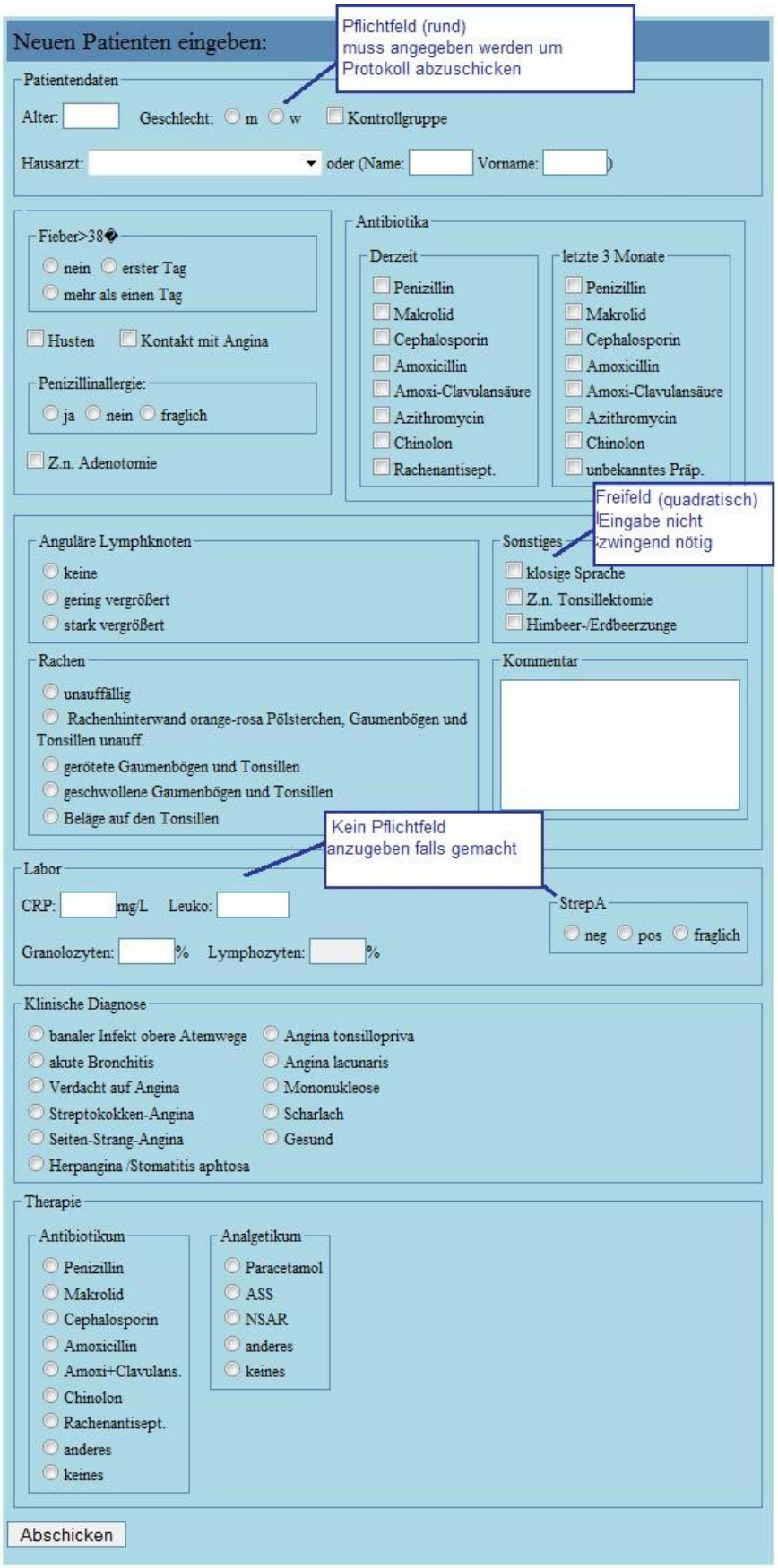

Abbildung 8: Online Studienprotokoll

Alle während der Dauer des Projekts in den verschieden Lehrpraxen mit Halsschmerzen vorgestellten Patienten wurden primär durch den Arzt untersucht, der anschließend die klinische Diagnose stellte und die Therapieentscheidung traf. Um die Zahl der asymptomatischen Streptokokkenträger zu ermitteln wurden 179 Patienten mit unfallchirurgischen Konsultationen als Kontrollgruppe einbezogen (Ausschlusskriterium Halsschmerz).

Studierenden; welche im Zuge des Klinisch Praktischen Jahres Allgemeinmedizin absolvierten, wurden eingeschult die erhobenen Befunde mittels Online-Protokoll zu dokumentieren, bei jedem Probanden mit Halsschmerzen einen Rachenabstrich abzunehmen und damit CNA-Selektivagarplatten (Hersteller: bioMérieux) zu beimpfen. Bei der Einschulung wurde Wert darauf gelegt, dass die Studierenden die Rachenabstriche und Beimpfung entsprechend der Empfehlung des in die Studie miteingebundnen mikrobiologischen Fachlabors durchführten

Laut Herstellerangaben wurden die Nährboden bei 36±1°C vorerst unter partiell anaeroben Bedingungen 24 Stunden inkubiert. Da keine der teilnehmenden Praxen mit einem anaeroben Brutschrank ausgestattet war, wurden aerobe Bedingungen unter erhöhtem CO_2 Gehalt (Kerzenflammentopf) akzeptiert. Laut IDSA-Guidelines besteht kein wesentlicher Vorteil aerober gegenüber anaerober Inkubation verglichen mit dem erhöhten Kosten und Arbeitsaufwand[18].

In der ersten Phase der Studie (Mai 2007) wurde als Pilotprojekt in einer Praxis die Beimpfung und Inkubation von 50 Nährmedien erprobt. Alle beimpften Platten wurden in dieser Phase von einem mikrobiologische Labor kontrolliert und die Resultate mit der klinischen Diagnose des Arztes verglichen. Bei keiner der 50 Platten fanden sich falsch negative Befunde.

In der multizentrischen Phase wurden die Platten nach 24 Stunden Inkubation vom Studierenden gemeinsam mit dem Arzt auf ß-Hämolyse, fragliche ß-Hämolyse und vergrünende Streptokokken befundet und das Ergebnis mittels fortlaufender Nummer in der online Datenbank dokumentiert [Abb.9]. Im Fall ß-Hämolyse/ fragliche ß-Hämolyse wurden die nummerierten Nährböden mittels Überweisungsschein an ein mikrobiologisches Fachlabor zur Verifizierung der vom Arzt gestellten Diagnose, Bestimmung der Lancefield-Gruppe und Resistenzbestimmung versandt. Der Befund konnte über das laboreigene Webinterface [Abb.10] entsprechend der laufenden Nummer eingegeben werden.

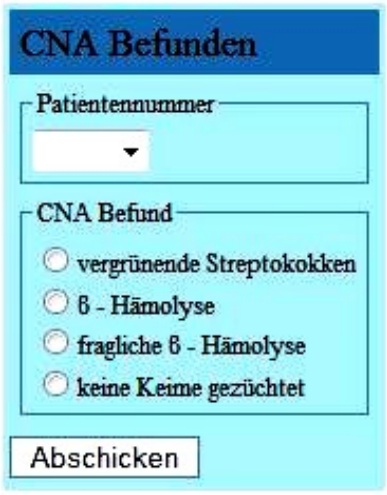

Abbildung 9: Webinterface: Kulturbefund

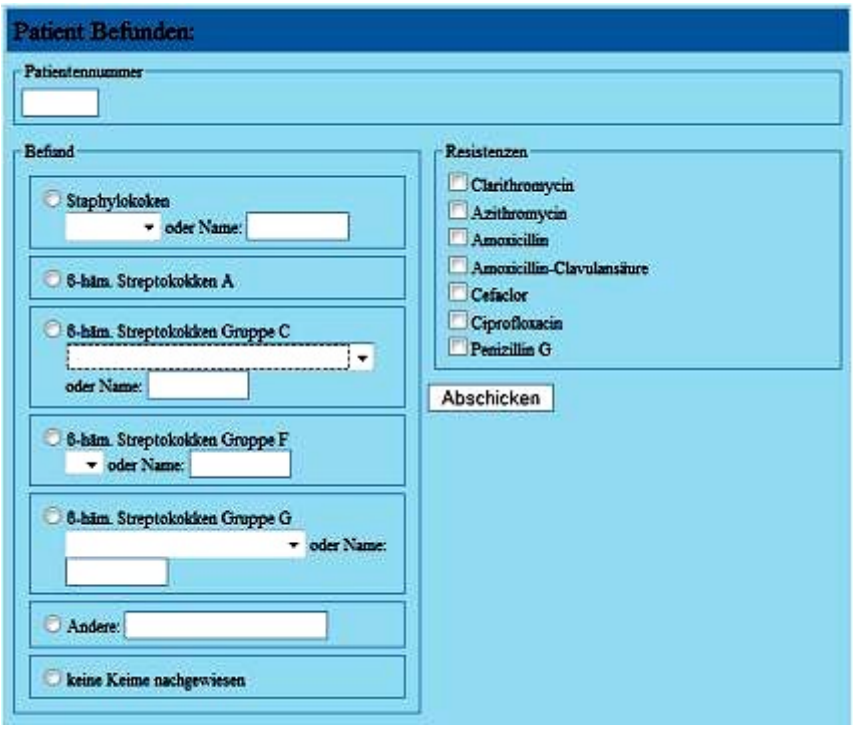

Abbildung 10: Webinterface Laborbefund

Welche Sensitivität hat die direkte Beimpfung der CNA-Platte in den Praxen?
Grundsätzlich wäre die Überwucherung von Streptokokken der Gruppe A in niedriger Zahl durch die Rachenflora auf der CNA-Platte mit dadurch falsch negativem Befund vorstellbar. Aus diesem Grund wurde zur Überprüfung der Sensitivität der direkten Beimpfung der Blutagarplatte im Zeitraum März bis Mai 2009 bei 100 Rachenabstrichproben die direkte Beimpfung mit der Beimpfung der CNA-Platte nach 24stündigen Anreicherung im Todd-Hewitt Reagenz verglichen. Zusätzlich wurden A-Streptokokken mittels immunologischem Schnelltest in der Todd-Hewitt-Anreicherung nachgewiesen.

Todd Hewitt – Bouillon ist ein Mehrzweckmedium, das für die selektive Kultivierung von ß-Hämolysierende Streptokokken, insbesondere bei Genitalabstrichen auf Streptokokken der Gruppe B, verwendet wird. Die Selektivität des Mediums wird durch Zugabe von Gentamyzin und Nalidixinsäure erreicht, Wachstum von Kontaminanten wird somit gehemmt, das Wachstum von Streptokokken gefördert.

Bei 100 Patienten, deren Vortestwahrscheindlichkeit laut Centor Score bei etwa 30% (Score 3-4) lag und asymptomatischen Kontaktpersonen von Streptokokkeninfizierten, wurde das Wattestäbchen welches zur Beimpfung der Blutagarplatte verwendet wurde in Todd Hewitt Bouillon ausgequirrelt und standardisiert bei 36°C bebrütet. Nach 24 Stunden wurde eine weitere Platte mit der Probe beimpft und inkubiert, und ein immunologischer Schnelltest aus dem Anreicherungsmedium angefertigt. Ziel des Projekts war die Überprüfung der Sensitivität der direkt Beimpfung der Blutagarplatte mit einem sterile Wattestäbchen und damit Legitimation der praktischen Anwendbarkeit in der Allgemeinpraxis im Vergleich zum herkömmlichen Versand mittels dem handelsüblichen Transportmedium AIMES.

3 Resultate

Die Auswertung der Studie erfolgte anhand von 1151 Patientendaten von drei Ärzten, welche alle Kriterien des Studiendesigns während der gesamten Laufzeit einhielten. Jene Praxen, welche nur geringe Datenmengen oder mit inkonsistenter jahreszeitlicher Verteilung lieferten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen (anhand der Anzahl der täglich die Praxis frequentierenden Patienten wurde eine Mindestanzahl an Dateneingaben pro Monat berechnet und mit der tatsächlich gelieferten Menge verglichen). Folgende weiteren Ausschlusskriterien mussten von der Studienleitung nachträglich ergänzt werden: richtiges Ausfüllen des online Protokolls, Einhaltung der Mindesthaltbarkeit der Nährböden, korrekter Versand ins Fachlabor.
Die übrigen 1151 Daten setzen sich aus drei Patientengruppen zusammen:

1. Verumgruppe: 962 Patienten mit Halsschmerzen, die im Zeitraum Juli 2007 bis Februar 2010 einen niedergelassenen Allgemeinmediziner aufsuchten.
2. Kontrollgruppe *mit* Kontakt: 67 gesunde Patienten die Kontakt mit an Streptokokken Erkrankten hatten.
3. Kontrollgruppe: 122 Patienten mit unfallchirurgischem Konsultationsgrund (Ausschluss: Halsschmerzen).

Patientengruppen	Kontakt mit Angina	Kein Kontakt	Gesamt
Kontrollgruppe	122	67	189
Verumgruppe	146	816	962
Gesamt	213	938	1151

Tabelle 3: Studienpopulation

In der Verumgruppe fanden sich 92 Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A, 7 der Gruppe C (3 Streptococcus constellatus, 4 Streptococcus dysgalacticae equisimilis) und 13 Fälle von Staphylokokkus aureus Infektionen. Darüber hinaus wurden im Fachlabor in einem Fall die (erstaunliche) Besiedelung mit Enterokokken und E. coli nachgewiesen.

Gesamt	962	100,0
ß-Hämolysierende Streptokokken A	92	9,6
ß-Hämolysierende Streptokokken C	7	,7
ß-Hämolysierende Streptokokken G	1	,1
keine pathogenen Keime nachgewiesen	16	1,7
Staphylokokken	11	1,1
Andere (*s. pneumoniae, E.coli,* Rachenflora, *enterobacter*)	6	0,6

Tabelle 4: Erregerklassifizierung des mikrobiologischen Fachlabors

Es ergibt sich eine Gesamtprävalenz von 9,6% Streptokokken der Gruppe A bei Patienten mit Halsschmerzen. Die Prävalenz asymptomatischer Streptokokkenträger betrug 4,1%. Dies wurde anhand einer 189 Patienten umfassenden Kontrollgruppe (Ausschluss Halsschmerz) erhoben.

Bei 22,6% der Halsschmerzpatienten, die in der Anamnese angaben, Kontakt mit erkrankten Personen im näheren Umfeld (Familie/Schule/Kindergarten/Beruf) gehabt zu haben, wurden ß-Hämolysierende Streptokokken im Rachenabstrich nachgewiesen. Patienten mit Halsschmerz ohne Kontakt hatten mit einer Prävalenz von 7,2% ß-Hämolyse positive Rachenabstrichbefunde ein deutlich geringeres Risiko an Streptokokkenpharyngitis erkrankt zu sein. 9% der asymtomatischen Patienten mit Kontakt waren Streptokokkenträger.

In der Verumgruppe betrug die Prävalenz der *Staphylococcus aureus* Besiedelung 1,1%, in der unfallchirurgischen Kontrollgruppe 0,8%.

Verumgruppe: Prävalenz ß-Hämolysierender Streptokokken Gruppe A

		ß-Hämolysierende Streptokokken GruppeA		
		negativ	positiv	Gesamt
ohne Kontakt	Anzahl	757	59	816%
	%	92,8%	7,2%	100%
mit Kontakt	Anzahl	113	33	146%
	%	77,4%	22,6%	100%
Gesamt	Anzahl	870	92	962%
	%	90,4%	9,6%	100%

Tabelle 5: Prävalenz ß-Hämolysierender Streptokokken bei akuter Pharyngitis

Kontrollgruppe: Prävalenz ß-Hämolysierender Streptokokken Gruppe A

		ß-Hämolysierende Streptokokken Gruppe A		
		negativ	positiv	Gesamt
ohne Kontakt	Anzahl	117	5	122%
	%	95,9%	4,1%	100%
mit Kontakt	Anzahl	61	6	67%
	%	91,0%	9,0%	100%
Gesamt	Anzahl	178	11	189%
	%	94,2%	5,8%	100%

Tabelle 6: Prävalenz ß-Hämolysierender Streptokokken bei asymptomatischen Patienten

Es wurden Daten von Patienten im Alter von 0 bis 89 Jahren erhoben und in folgende Altersgruppen eingeteilt:

Altersgruppen	Häufigkeit	Prozent
0-2 Jahre	31	2,7
3-15 Jahre	378	32,8
16-45 Jahre	534	46,4
>45 Jahre	208	18,1
Gesamt	1151	100

Tabelle 8: Altersgruppen

Altersgruppen	Gesamt	Kontrollgruppe	Verumgruppe
0-2 Jahre	31	8	23
3-15 Jahre	378	48	330
16-45 Jahre	534	79	455
>45 Jahre	208	54	154
Gesamt	1151	189	962

Tabelle 7: Altersverteilung Kontrollgruppe und Verumgruppe

Altersgruppe	positiver Rachenabstrich (ß-Hämolysierende Streptokokken)
0-2 Jahre	4,3%
3-15 Jahre	17,9%
16-45 Jahre	6,4%
>45 Jahre	1,9%
Gesamt	9,60%

Tabelle 9: Altersverteilung ß-Hämolysierende Streptokokken

Mit einer Prävalenz von 17,9% ß-Hämolysierender Streptokokken hat die Gruppe der 3-15-jährigen das höchste Risiko an Angina zu erkranken. Verschwindend klein bleibt der Anteil der Streptokokkeninfekte bei über 45-jährigen Patienten. Die Gruppe der 16-45- jährigen macht den Löwenanteil der Konsultationen aufgrund akuter Pharyngitis aus, die Wahrscheinlichkeit an Streptokokken erkrankt zu sein beträgt jedoch nur ein Drittel des Risikos eines Patienten im Alter zwischen 3- 15 Jahren.

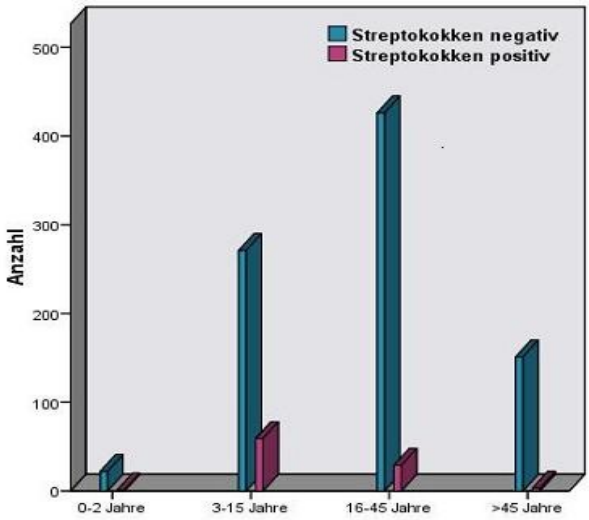

Abbildung 11: Streptokokkenpharyngitis Altersverteilung

41,4% der Patienten waren männlich, 58,6% weiblich. Der prozentuell höhere Anteil weiblicher Patientinnen trat bereits bei einer vergleichbaren Studie von McIsaac *et al.* (1998)[17] auf und kann durch den generell höheren Anteil weiblicher Patientinnen, die wegen oberer Atemwegsinfekte den Arzt aufsuchen, erklärt werden. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Inzidenz der Streptokokkenpharyngitis (p=0,813).

Es ergab sich folgende jahreszeitliche Verteilung: die akute Pharyngitis zeigt ein jahreszeitliches Maximum in den Wintermonaten Oktober bis Februar, die Prävalenz der Streptokokkeninfektionen unterlag zwar geringfügigen Schwankungen, blieb übers Jahr verteilt jedoch konstant. In den Monaten November bis Jänner betrug der Anteil an Streptokokkeninfekten bei akuter Pharyngitis 11,1%, in den Monaten Juni bis August 14,2%. In den Sommermonaten ist bei einer geringeren Anzahl von akuten Pharyngitisfällen mit einer höheren Prävalenz an Streptokokkeninfektionen zu rechnen.

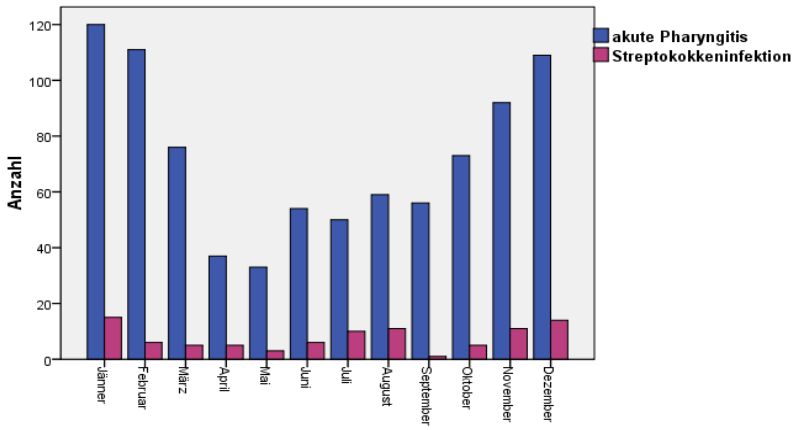

Abbildung 12: Jahreszeitliche Verteilung der Streptokokkenpharyngitis

		Streptokokken Gruppe A		
		negativ	positiv	Gesamt
Patienten mit akuter Pharyngitis in den Sommermonaten (Juni bis August)	Anzahl	163	27	190%
	% innerhalb der Sommermonate	85,8%	14,2%	100%
		Streptokokken Gruppe A		
		negativ	positiv	Gesamt
Patienten mit akuter Pharyngitis in den Wintermonaten (November bis Jänner)	Anzahl	321	40	361%
	% innerhalb der Wintermonate	88,9%	11,1%	100%
Gesamt	Anzahl	870	92	962%
	%	90,4%	9,6%	100%

Tabelle 10: Prävalenz der Streptokokkenpharyngitis in Sommer- und Wintermonaten

Der McIsaac Score (modifizierte Centor Score) basiert auf gleichwertigen Parametern aus Anamnese und Befund: Alter, Fieber>38°C, Tonsillenbeläge, druckschmerzhafte geschwollene Halslymphknoten und Fehlen von Husten. Jedem Parameter ist ein Punkt zugeordnet, aus der Summe der Punkte lässt sich die Wahrscheinlichkeit einer Streptokkokenpharyngitis abschätzen.
Mit dem Ziel der Optimierung der klinischen Beurteilung wurden im Zuge der TGAM Studie die Punkte des modifizierten Centor Scores weiter differenziert, neue Kriterien hinzugezogen und deren Relevanz und Gewichtung zur Risikoabschätzung evaluiert.
Folgende Kriterien wurden ausgewertet (siehe Tabelle 9)

Indikator für Streptokokkenpharyngitis		Häufigkeit in der Studienpopulation(n 932) %
Alter 3-15 Jahre		32,8
Husten		58,8
Kontakt		15,2
Rachendiagnose		
	Beläge auf den Tonsillen	1,80
	Geschwollene Gaumenbögen und Tonsillen	11,4
	Gerötete Gaumenbögen und Tonsillen	42,7
	Rachenhinterwand orange/rosa	38
	Pölsterchen mit unauffälligen Gaumenbögen und Tonsillen	
	Rachen unaufällig	6,1
Lymphknoten vergrössert		47,7
Fieber		18,3
Fieber >38°C am zweiten Krankheitstag		9,9

Tabelle 11: Häufigkeit der Indikatoren einer Streptokokkenpharyngitis in der Studienpopulation

Indikator		Inzidenz bei Streptokokkenpharyngitis (ß-Hämolysierende Streptokokken) %
Alter 3-15 Jahre		17,9
Husten/kein Husten		4,1/ 17,4
Kontakt/ kein Kontakt		22,6/ 7,2
Rachendiagnose		
	Beläge auf den Tonsillen	52,9
	Geschwollene Gaumenbögen und Tonsillen	29,4
	Gerötete Gaumenbögen und Tonsillen	9,2
	Rachenhinterwand orange/rosa	2,5
	Pölsterchen mit unauffälligen Gaumenbögen und Tonsillen	
	Rachen unauffällig	6,8
Lymphkoten	stark vergrössert	29,4
	mittelgradig vergrössert	13,5
	keine lymphknoten tastbar	2
Fieber >38°C am zweiten Krankheitstag		18,9

Tabelle 12: Inzidenz der Streptokokkenpharyngitis bei Halsschmerzpatienten mit Husten, Fieber, vergrößerten Lymphknoten etc.

Entsprechend dem Centor Score wurde die An- bzw. Abwesenheit von Husten ausgewertet. Die Ergebnisse der TGAM-Studie decken sich mit denen von McIsaack *et al.* (1998) publizierten Daten[2]: deutlich weniger Patienten mit Husten haben einen positiven Rachenabstrichbefund Husten (17,4% kein Husten vs 4,1% Husten).

Eine weitere Fragestellung der TGAM Studie war die Risikoabschätzung bei Kontaktpersonen an Streptokokkenpharyngitis zu erkranken. Bei 146 Patienten mit akuter Pharyngitis, die angaben Kontakt mit an Streptokokken infizierten Personen gehabt zu haben, fanden sich bei 22,6% Streptokokken im Rachenabstrich. Bei einer Gesamtprävalenz von 9,6% Strepokokkenpharyngitiden bei Patienten mit Halsschmerz und 4,1% asymtomatischen Streptokokkenträgern scheint die Frage ob ein Kontakt bestand ein wichtiges Beurteilungkriterium zu sein, welches bislang in keinem der bestehenden Risiko-scores in Betracht gezogen wurde.

Im modifizierten Centor Score gilt die Anwesenheit von tonsillären Belägen und Schwellung als Beuteilungskriterium. Die TGAM Studie differenzierte zusätzlich verschiedene blickdiagnostische Merkmale des Rachenbefundes. Die Lokalisation der Rötung wurde beurteilt, wobei zwischen einer Rötung der Rachenhinterwand und Rötung von Gaumenbögen und Tonsillen differenziert wurde und es wurde zwischen geröteten und geschwollenen Gaumenbögen unterschieden.

Beläge auf den Tonsillen ist ein seltener, aber mit 52,9% positiv bestätigten Rachenabstrichen sehr spezifischer Befund für eine Streptokokkenpharyngitis, gefolgt von geschwollenen Gaumenbögen mit 29,4% positiven Abstrichen. 9,2% der Patienten mit Halsschmerzen, geröteten Tonsillen und Gaumenbögen wurden vom Fachlabor als Streptokokkeninfektionen bestätigt. Erstaunlich ist die deutlich geringe Prävalenz von Streptokokkenpharyngitiden (2,5%) bei Patienten, bei denen eine orange-rosa verdickte Rachenhinterwand mit unauffälligen Tonsillen und Gaumenbögen beschrieben wurde. Dieses klinische Bild scheint einen Hinweis auf einen viralen Atemwegsinfekt zu geben. Sogar bei klinisch unauffälligem Rachen ist die Prävalenz der Streptokokkenangina mit 6,8% positiver Abstriche deutlich höher als beim oben genannten Rachenbefund.
Bei der Beurteilung der Lymphknoten wurde in der TGAM-Studie zwischen stark, leicht und nicht geschwollenen Lymphknoten differenziert. Insgesamt wurden bei knapp 50% Lymphknoten getastet. Bei nahezu einem Drittel der Patienten mit stark vergrößerten Lymphknoten wurden Streptokokken im Rachenabstrich bestätigt, hingegen waren nur 2% der Patienten, bei denen keine Lymphknoten tastbar waren, an Streptokokkenpharyngitis erkrankt. 13,5% der Patienten mit Halsschmerz und moderater Lymphknotenschwellung waren mit ß-Hämolysierenden Streptokokken infiziert. Offensichtlich gibt das Ausmaß der Lymphknotenschwellung einen eindeutigeren Hinweis auf eine Streptokokkenpharyngitis als die Abwesenheit von Husten oder die Fieberanamnese.

16,5% der Patienten, die seit zwei oder mehr Tagen über Halsschmerz und Fieber >38°C klagten, hatten einem positiven Rachenabstrich. Patienten mit Halsschmerzen und Fieber >38°C seit nur einem Tag 13,6%, bei Patienten ohne Fieber fanden sich bei 8% ß-Hämolysierende Streptokokken im Rachenabstrich. Die Höhe des Fiebers wurde anamnestisch erhoben und nicht gemessen, da im täglichen Praxisgebrauch aus Zeitgründen in der Regel keine Temperaturmessung mehr statt findet.

Zur Erfassung, welchen Einfluss die einzelnen Indikatoren auf die Wahrscheinlichkeit einer Streptokokkeninfektion haben, wurden die Variablen primär einzeln mittels logistischer Regression analysiert. Unabhängig davon wurde ein logistisches Regressionsmodell mit allen Faktoren erstellt, in dem schrittweise jene Prädiktoren reduziert wurden, deren Einfluss auf das Outcome Streptokokkenpharyngitis nicht signifikant war (p>0,05). Ergebnisvariable war die Bestätigung ß-Hämolysierender Streptokokken auf der Rachenabstrichkultur durch ein mikrobiologisches Fachlabor.

Prädiktor für Streptokokkenpharyngitis		**Odds ratio (95% Koinfidenzintervall)**
Alter 3-15 Jahre		2,42 (1,45 – 4,05)
Husten		0,36 (0,21 – 0,63)
Kontakt		2,13 (1,22 – 3,67)
Rachendiagnose	Beläge auf den Tonsillen	14,1(3,15– 63,18)
	Geschwollene Gaumenbögen und Tonsillen	5,75 (1,78 – 18,6)
	Gerötete Gaumenbögen und Tonsillen	2,65 (0,86 – 8,17)
	Rachenhinterwand orange/rosa Pölsterchen mit unauffälligen Gaumenbögen und Tonsillen	0,89 (0,25– 3,19)
Lymphknoten stark vergrössert		2,09 (1,18 – 3,72)
Fieber >38°C am zweiten Krankheitstag		0,98 (0,55 – 1,75)

Tabelle 13: Assoziation der Risikofaktoren mit Wahrscheinlichkeit einer Streptokokkenpharyngitis

Patienten der Altersgruppe 3-15 Jahre haben ein 2,4-faches Risiko beim Symptom Halsschmerz tatsächlich an Streptokokken erkrankt zu sein, verglichen mit Patienten anderer Altersgruppen. Bei Halsschmerzen mit Husten reduziert sich die Wahrscheinlichkeit eines Streptokokkeninfekts um 64% (OR 0,36).
Bei Patienten mit Halsschmerzen die Kontakt mit einem an Streptokokken Erkrankten hatten, erhöht sich das Risiko um mehr als das Doppelte(OR 2,13).

Die genaue Differzierung des klinische Rachenbefundes hat entscheidenden Aussagekraft bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer Streptokokkenpharyngitis. Bei geschwollenen Gaumenbögen findet sich 6 mal häufiger eine Streptokokkenpharyngitis, die Rötung von Gaumenbögen scheint im Vergleich zu den anderen Rachenbefunden eine eher irrelevante Rolle als Beurteilungskriterium zu spielen. Lediglich 9,2% der Patienten mit Halsschmerzen, geröteten Tonsillen und Gaumenbögen wurden vom Fachlabor als Streptokokkeninfektionen bestätigt; das entspricht dem Durchschnitt aller Fälle.
Der Befund von orange- bis rosafarbenen Pölsterchen an der Rachenhinterwand bei unauffälligen Gaumenbögen und Tonsillen geht mit einer auffallend geringen Prävalenz positiver Rachenabstriche einher (2,5%) (Oddsratio 0,9).

Beläge auf den Tonsillen gaben mit 52,9% positiv bestätigten Rachenabstrichen den eindeutigsten klinischen Hinweis auf eine Streptokokkenpharyngitis. Dieser Befund bedeutet ein 14 fach erhöhtes Risiko, allerdings findet sich dieser Befund nur bei 1,8% der Patienten mit Halsschmerzen und nur bei jedem zehnen Patienten mit Streptokokkenpharyngitis. Diese Resultate decken sich sehr präzise mit den Resultaten von McIsaak, der für 4-5 Punkte des modifizierten Centor-Scores eine Wahrscheinlichkeit von 51-53% einer Streptokokkeninfektion errechnet. Anderseits deckt sich die Feststellung, dass nur einer von 10 Angina-Fällen Beläge auf den Tonsillen zeigt, mit der Sensitivität von nur 10% der WHO-Clinical Decision Rule.

Geschwollene anguläre Lymphkoten sind stark hinweisend auf einen Streptokokkeninfekt, eine starke Schwellung der Lymphknoten bedeutet eine Verdoppelung des Risikos.
Der Befund Fieber >38°C mehr als einen Tag bedeutet keinen relevanten Unterschied im Vergleich zum Befund Fieber >38° am ersten Tag. Generell bedeutet der Befund Fieber laut TGAM- Studie mit einer Oddsratio von 0,98 keinen Unterschied für die Wahrscheinlichkeit einer Streptokokkeninfektion.

Tonsillektomierte Patienten hatten im Vergleich zu nicht tonsillektomierten Patienten ein geringeres Risiko an einer Streptokokkenangina zu erkranken (1,6% Prävalenz bei Tonsillektomierten vs 9,6% Gesamtprävalenz), es kann hingegen nicht von einem signifikant höherem Risiko nicht tonsillektomierten Patienten ausgegangen werden (10,6% Prävalenz bei nicht tonsillektomierter Patienten vs. 9,6% Gesamtprävalenz). Insgesamt war die Probandenzahl zu gering um eine statistisch signifikante Aussage zuzulassen.

Patienten mit akuter Pharyngitis		Streptokokken Gruppe A		
		negativ	positiv	Gesamt
Nicht Tonsillektomiert	Anzahl	750	90	840
	%	89,3%	10,7%	100%
Tonsillektomiert	Anzahl	120	2	122
	% der Streptokokkeninfekte bei Tonsillektomierten	98,4%	1,6%	100%

Tabelle 14: Einfluß der Tonsillektomie auf die Prävalenz der Streptokokkenpharyngitis

Adenotomierte Patienten hatten ein etwas geringeres Risiko an einer Streptokokkenangina zu erkranken als nicht adenotomierte, die kleine Probandenzahl lässt allerdings keine signifikante Aussage zu.

		Streptokokken Gruppe A		
Patienten mit akuter Pharyngitis		negativ	positiv	Gesamt
	Anzahl	800	86	886
Nicht adenotomiert	%	90,3%	9,7%	100%
	Anzahl	70	6	76
adenotomiert	% der Streptokokkeninfekte bei Adentomierten	92,1%	7,9%	100%

Tabelle 15: Einfluss der Adenotomie auf die Prävalenz der Streptokokkenpharyngitis

Weiters wurde das häufig in der Literatur genannte Bild der Himbeer bzw. Erdbeerzuge als Beurteilungskriterium angeboten. Dieses Kriterium schien keine Relevanz bei der Beurteilung einer Infektion mit Streptokokken zu haben. Das genannte Bild trat lediglich in 5 Fällen auf, keiner der Rachenabstriche war positiv. In 11 Fällen wurde angegeben der Patient habe eine klosig verwaschene Sprache, eine Streptokokkeninfektion bestätigte sich in 8 der 11 Fälle. Auch dieses Ergebnis ist aufgrund der geringen Patientenzahl statistisch nicht aussagekräftig.

3.1.1 Immunologischer Schnelltest

Bei 182 von 1151 der Patienten mit Halsschmerz wurde zusätzlich ein immunologischer Streptokokkenschnelltest abgenommen. Im Vergleich Streptokokkenschnelltest mit der Befundung des Fachlabors erreichte der Schnelltest eine Sensitivität von 70,5%. Im direkten Vergleich mit der vom Hausarzt beimpften, 24h bebrüteten und befundeten Kultur erzielte der Schnelltest eine Spezifität von 91,5% und eine Sensitivität von 68,6%. Bei 11,8% der eindeutig negativen Schnelltests wurde ß-Hämolyse bzw. fragliche ß-Hämolyse auf der Platte befundet, in 35 der 45 positiven bzw. fraglich positiven Schnelltests fand sich auch ß-Hämolyse bzw. fragliche ß-Hämolyse in der Kultur.

3.1.2 CRP und Leukozyten

Bei 177 von 1151 Patienten wurde ergänzend das CRP bestimmt. Es gab keine eindeutige Korrelation zwischen der Höhe des CRP-Wertes und dem Nachweis von ß-ämolysierenden Streptokkokken auf der Kultur. In mehreren Fällen war das CRP auch bei positivem Kulturnachweis negativ. Da aus methodischen Gründen (Beobachtungsstudie) nur in ausgewählten Einzelfällen eine CRP-Messung erfolgte ist aus diesen Daten keine Aussage über die Wertigkeit der CRP-Messung bei Streptokokkenangina möglich. Entsprechendes galt für die Leukozytenzahl, die in 78 von 1151 Fällen gemessen wurde. Laut 2009 veröffentlichten Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DGAM) bestehten häufig eine Leukozytose mit Vermehrung der Neutrophilen sowie eine Erhöhung von CRP und BSG. Die differtialdiagnostische Aussage dieser Parameter ist jedoch als gering einzustufen. Die Dichtomisierung der CRP- Werte hatte die beste diagnostische Trennschärfe.

3.1.3 Kultur in der Praxis

Zur Untersuchung, ob das Anlegen eine Kultur im täglich Praxisgebrauch eine sinnvolle diagnostische Maßnahme darstellt, wurde die Beurteilung der Kultur auf ß-Hämolyse durch den Hausarzt nach 24 stündiger Bebrütung mit dem Ergebnis der Erregeklassifizierung des mikrobiologischen Labors verglichen. Von den vom Arzt mit dem Befund ß-Hämolyse weitergeleiteten Kulturen wurde in 96% die Besiedelung mit ß-Hämolysierenden Streptokokken vom Fachlabor bestätigt. Von 862 Kulturen, die in der Praxis als vergrünende Streptokokken, im Sinne der physiologischen Rachenflora, beurteilt wurden, befundete das Fachlabor 11 als ß-Hämolysierende Streptokokken.

In einer Versuchsreihe wurde die direkte Beimpfung mit der Beimpfung der Blutagarplatte nach 24-stündiger Anreicherung im Selektivnährmedium (Todd Hewitt) verglichen. Fragestellung war, ob eine geringe Zahl ß-Hämolysierender Streptokokken bei direkter Kultivierung und Bebrütung von Rachenabstrichmaterial durch die physiologische Rachenflora verdrängt wird und falsch negative Kulturergebnisse ergibt. In einem Zeitraum von vier Monaten wurden Abstriche von 95 Patienten abgenommen und unter standardisierten Bedingungen nach direkter Beimpfung der Blutagarplatte und nach 24-stündiger Anreicherung mit Todd Hewitt- Selektivnährmedium bebrütet. Ergänzend wurde ein Streptokokkenschnelltest aus der Todd Hewitt Nährlösung entnommen.
Der Vergleich der direkten Beimpfung mit einer Anreicherung im Selektivnährmedium ergab bei klinisch Erkrankten keine falsch negativen Kulturbefunde. In allen Fällen war der Nachweis bereits in der direkten Beimpfung gelungen. In drei Fällen der Kontrollgruppe war die direkt beimpfte Platte negativ und nach 24 h Anreicherung fand sich eine schwache ß-Hämolyse, der ergänzende Schnelltest aus den Kolonien mit Hämolyse war in zwei dieser Fälle positiv. Beide Abstriche wurden von klinisch gesunden Patienten der Kontrollgruppe entnommen. Daraus kann geschlossen werden, dass niedrige Keimzahlen bei asymptomatischen Streptokokkenträgern in

der direkten Beimpfung von der Rachenflora überwuchert werden, dieser Umstand ist für die Klinik bedeutungslos, da asymptomatische Träger keiner Therapie bedürfen und auch kein Ansteckungsrisiko für ihre Umgebung darstellen[16].

4 Interpretation

Über einen Zeitraum von drei Jahren wurde jedem Patienten mit Halsschmerzen ein Rachenabstrich abgenommen, in der Praxis eine Kultur angelegt, inkubiert und befundet. Es bestätigte sich, dass die Kultur eine praktikable, effiziente und kostengünstige Methode darstellt, welche sich als Basisdiagnostik für Streptokokkenangina im täglichen Praxisgebrauch eignet. Die Platte ist sensitiver, billiger, und schneller anzufertigen als der immunologische Schnelltest. Die zeitliche Verzögerung von Ergebnis und antibiotischer Therapie ist vertretbar, in Anbetracht der Tatsache, dass die Prävention der seltenen Spätkomplikation des rheumatisches Fiebers laut Gerber *et al. (2004)*[16] ein therapeutisches Fester von neun Tagen ab Erkrankungsbeginn gibt und nur für eine parenterale Penicillinbehandlung bei epidemischer Streptokokkenpharyngitis belegt ist[2]. Dieselbe Publikation beschreibt zudem einen höheren Anteil an Rückfällen bei sofortiger antibiotischer Behandlung, verglichen mit 48 Stunden verzögerter Therapie. Neue Studien belegen keinen Nutzen antibiotischer Behandlung zur Prävantion von Peritonsillarabszessen, es liegt keine Evidenz für die Prävention einer akuten Poststreptokokken-Glomerulonephritis vor und ein Einfluss auf die Inzidenz erneuter Pharyngitiden oder Reduktion der Ansteckung von Kontaktpersonen durch antibiotische Behandlung ist nicht belegt. Am ausgeprägtesten ist der Behandlungseffekt bei positivem Rachenabstrich etwa am dritten Behandlungstag (NNT 4 für Abklingen der Halschmerzen nach 3 Tagen). Halsschmerzen sistieren unabhängig von positivem oder negativem Abstrichbefund nach durchschnittlich 3,5 bis 5 Tagen, Antibiotikagabe verkürzt die Krankheitsdauer insgesamt um durchschnittlich 16 Stunden, bei Therapiebeginn am 3.-5. Krankheitstag um einen Tag[16]. Somit ist die zeitliche Verzögerung durch Rachenabstrich und Kultur zur Sicherung der Diagnose mehrfach gerechtfertigt.

Die TGAM Studie verglich verschiedene Techniken der Inkubation: direkte Beimpfung und Anreicherung im Todd HewittNähmedium, aerobe und anaerobe Bebrütung. Die einfachste Methode der direkten Beimpfung der Blutagarplatte mittels Rachenabstrichtupfer und 24 Stunden Bebrütung unter aeroben Bedingungen bei 36°C erzielt ausreichende Sensitivität. Die Patienten wurden am nächsten Tag telefonisch über das Kulturergebnis informiert. Durch großzügigeren Einsatz der Kultur in der Praxis (ab Centor Score 2) können unnötige Antibiotikaverschreibung und damit verbundene Nebenwirkungen und Kosten reduziert werden.

Mit einer Sensitivität von 70% ist der immunologische Schnelltest der konventionellen Kultur unterlegen. Der generelle Einsatz von Streptokokkenschnelltests empfielt sich nicht, negative Schnelltests bei klinisch hohem Verdacht einer Streptokokkeninfektion sollten standardmäßig

durch ergänzenden kulturellen Nachweis überprüft werden. Der zeitliche Aufwand einen Test durchzuführen ist größer als das Anfertigen einer Kultur, zudem werden immunologische Schnelltests nur in begrenztem Umfang von den österreichischen Krankenkassen zur Verfügung gestellt. Eine burgenländische Arbeit untersuchte den generellen Einsatz immunologischer Tests bei Patienten mit akuter Pharyngitis. Eine Kostenersparnis konnte nicht erzielt werden, die Einsparung nicht gerechtfertigter Medikamente wurde durch die Kosten für Schnelltests ausgeglichen. Bemerkenswert ist auch, dass bei negativ getesteten Patienten in 18,4% trotzdem ein Antibiotikum verschrieben wurde[19].

Die teilnehmenden Ärzte der TGAM Studie erzielten durch klinische Beurteilung unter Zuhilfenahme des modifizierten Centor Scores 60% Sensitivität. 20% der Befunde waren falsch positiv, 5% falsch negativ. Die Prävalenz der Streptokokkenangina wurde, wie in vergleichbaren Studien, weit überschätzt, dafür wurden verhältnismäßig wenige Fälle übersehen.
Mit dem Ziel die Sensitivität der Blickdiagnostik zu verbessern wurden verschiedene klinische Beurteilungskriterien evaluiert. Die genaue Inspektion des Rachens ist ein entscheidender Punkt der Diagnostik. Geschwollene Gaumenbögen und Tonsillen sind ein typisches und häufiges Bild der Streptokokkenangina. Jeder zehnte Patient mit Halsschmerzen zeigt dieses klinische Bild, jeder Dritte mit geschwollenen Gäumenbögen leidet an Streptokokken. Eine Rötung des Rachens ist hingegen unspezifisch: zwar haben 43% der Patienten mit Halsschmerzen einen geröteten Rachen, aber nur 9% sind tatsächlich Streptokokken positiv. Beim klinischen Bild geschwollener Gaumenbögen und Tonsillen finden sich 6 mal häufiger Streptokokken im Rachenabstrich als bei anderen Rachenbefunden (OR 6), bei Rötung nur 2,6 mal häufiger.
Beläge auf den Tonsillen sind ein sehr spezifischer, allerdings seltener Befund. Dieser Befund bedeutet ein 14 fach erhöhtes Risiko, allerdings findet man nur bei 1,8% der Patienten mit Halsschmerzen und bei jedem zehnten Patienten mit Streptokokkenpharyngitis tonsilläre Beläge.
Ein klinisches Bild, welches mit nur 2,8% positiv bestätigten Rachenabstrichen, eher auf ein virales Geschehen hinweist, wird folgendermassen beschrieben: orange bis rosafarbene Pölsterchen an der Rachenhinterwand ohne Schwellung oder Rötung der Gaumenbögen und unauffällige Tonsillen. Patienten mit Halsschmerzen und unauffälligem Rachen sind zu 6,8% mit Streptokokken infiziert, 4,1% der gesunden Patienten sind asymptomatische Keimträger. Die Gesamtprävalenz bei Patienten mit Halsschmerzen beträgt 9,6%, bei Kindern zwischen 3-15 Jahren 17,9% bei Erwachsenen über 45 Jahre 1,9%.

Die Frage ob Kontakt mit erkrankten Personen im näheren Umfeld (Familie/ Schule/Kindergarten/ Beruf) bestand wurde bislang in keinem der bestehenden Risiko-scores in Betracht gezogen. Laut TGAM Studie erhöht sich das Risiko bei Patienten mit Halsschmerzen die Kontakt hatten, um mehr als das Doppelte (OR 2,13). Bei 22,6% der Halsschmerzpatienten mit Kontakt wurden ß-Hämolysierende Streptokokken im Rachenabstrich nachgewiesen, 9% der asymtomatischen

Patienten, bei denen Kontakt bestand, waren Streptokokkenträger. Patienten mit Halsschmerz ohne Kontakt hatten mit einer Prävalenz von 7,2% ß-Hämolyse positiver Rachenabstrichbefunde ein deutlich geringeres Risiko an Streptokokkenpharyngitis erkrankt zu sein.

Der Befund Fieber >38°C (anamnestisch) bedeutet laut TGAM- Studie mit einer Oddsratio von 0,98 keinen Unterschied für die Wahrscheinlichkeit einer Streptokokkeninfektion! Dieses Ergebnis widerspricht den meisten bisherigen Studienergebnissen, alle anderen Ergebnisse decken sich mit bekannten Studien.
Die Unterscheidung zwischen gering und stark geschwollenen angulären Lymphknoten zeigte unterschiedliche Prävalenz positiver Rachenabstriche. Bei starker Schwellung der Lymphknoten ist die Wahrscheinlichkeit doppelt so groß als bei geringen oder nicht vergrösserten Lymphknoten (OR 2,.09).

5 Diskussion

Anhand dieser Ergebnisse könnte ein verbesserter Score für die klinische Beurteilung erstellt werden. Die Erarbeitung und Evaluierung dieses Scores anhand einer ausreichend großen Patientengruppe könnte Inhalt einer neuen Studie der Tiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin werden. Vermutlich kann die Sensitivität der rein klinischen Beurteilung jedoch nicht ausreichend erhöht werden um einen Streptokokkeninfekt zu bestätigen oder auszuschliessen. Ergänzende Zusatzdiagnostik wie Kultur und Schnelltest, in Grenzfällen CRP und Leukozytenmessung bleiben unabdingbar.
Die Durchführung der Studie zeigte einige Schwachstellen. Die Compliance der teilnehmenden Ärzte war zum Teil schwach. Dieser erste Versuch wissenschaftliches Arbeiten zu Forschungszwecken in Tiroler Allgemeinmedizinpraxen einzubringen stieß zwar auf positive Resonanz, in der Mehrzahl der Praxen wurde jedoch das Studienprotokoll nicht vollständig eingehalten. Nur drei der ursprünglich neun Praxen konnten in die Auswertung einbezogen werden, die Daten der restlichen Ärzte konnten aus methodischen Gründen nicht verarbeitet werden. Von ursprünglich 1665 Daten konnten 1150 in der Endauswertung berücksichtigt werden.

Halsschmerzen ist eines der häufigsten Krankheitsbilder in der Allgemeinmedizin, die Streptokokkenangina somit eine alltägliche aber komplexe Krankheit. Die Prävalenz von Streptokokken der Gruppe A bei Halsschmerzen beträgt 9,6%, trotzdem erhalten 73% aller Erwachsenen, die wegen Halsschmerzen zum Arzt gehen, ein Antibiotikum[12]. Der Griff zum Rezeptblock spart zwar Denken und Zeit geht aber auf Kosten hochwertig medizinischer Versorgung. Ein roter Hals kann nicht schwarz-weiss denkend beurteilt werden sondern stellt die Allgemeinmedinzin täglich vor eine diffizile diagnostische Entscheidung. Schlussendlich gibt nur die Unterscheidung ß-Hämolysierend oder vergrünend eindeutig Aufschluss.

6 Lebenslauf

Name/ Vorname	Fischer Lisa
geboren/in	21.Mai 1986, Hall in Tirol
Wohnhaft	Astenweg 324 6073 Sistrans
	Österreich
Telefonnummer	+43680 12 92 632
E-Mail adresse	lisa.fischer@student.i-med.ac.at

Schulische Ausbildung: nach dem Besuch der Volksschule in Sistrans, 8 jährige Ausbildung am Bundesrealgymnasium Adolf -Pichler -Platz, Innsbruck. 2004 Abschluss mit Reifeprüfung mit ausgezeichnetem Erfolg. Seit 2004 Studium an der Medizinischen Universität Innsbruck.

Studienlaufbahn:

- seit 2004 ordentliche Studierende der Medizinischen Universität Innsbruck
- Erfolgreicher Abschluss des 1. und 2. Studienabschnittes(Summativ Integrative Prüfung 1,2,3)und der 4. Summativ Integrativen Prüfung (SIP4)

Bisherige Praxiserfahrungen

- 4 Wochen Orthopädie, Krankenhaus St. Vinzenz, Zams
- 4 Wochen Allgemeinmedizin, Dr. Christoph Fischer, Sistrans
- 4 Wochen Gynäkologie, Hospedal de Manglaralto, Ecuador
- 4. Wochen Neurologie Universitätskrankenhaus Ioannina, Griechenland
- 4 Wochen Gynäkologie Universitätskrankenhaus Ioannina, Griechenland
- KPJ in Allgemeinmedizin Ordination Dr. Herbert Bachler, Innsbruck
- KPJ Notfallmedizin, Universitätsklinik Innsbruck
- KPJ Innere Medizin, Bezirkskrankenhaus Hall in Tirol
- KPJ Unfallchirurgie, Universitätsspital Zürich
- KPJ Anästhesie, Krankenhaus St. Vinzenz, Zams

Berufliche Erfahrungen:

- Kellnerin der Olperhütte, Zillertal, Tirol
- Barservice in Café-Bar Moustache Innsbruck
- Segellehrerin Segelschule Achensee

7 Danksagung

Ich widme diese Arbeit meinem Vater, Dr. Christoph Fischer, dafür, dass er mir bereits im Kindesalter den herausfordernden und lustigen Beruf des Arztes näher gebracht hat. Ich durfte bei Hausbesuchen die Visitentasche tragen und im Kindergarten Kasperldoktor's Assistentin spielen. Design und und Durchführung der TGAM Studie verriet er mir vor 4 Jahren am Weg zur Sistranser Alm. Danke Papa.

Für die verlässliche und nette Betreuung bedanke ich mich herzlichst bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Prof. Dr. Peter Loidl. Sehr erfreulich war, dass er, trotz seines vollen Terminkalenders, immer Zeit für ein Treffen oder letzte Korrekturen fand. Für die statistische Beratung gilt mein Dank Dr. Edlinger, Sektion für medizinische Statistik und Informatik. Für die Mitarbeit an der TGAM Studie bedanke ich mich bei allen beteiligten Ärzten und Studenten.

Diese Arbeit ist mein Abschluss einer spannenden und tollen Studienzeit. Mein allergrößter Dank für die letzten sechs Jahre gilt meinem David.

8 Literaturverzeichnis

[1] **Hahn H** *et al.* Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 2009. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg

[2] **Wächtler H, Chenot J F.** DGAM Leitlinie Nr. 14: Halsschmerz. 2009 (http://leitlinien.degam.de)

[3] **Reinert R** *et al.* Streptokokken-Erkrankungen. 2002**.** Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart

[4] **Lloyd CA, Jacob SE, Menon T.** 2006. Pharyngeal carriage of group A streptococci in school children in Chennai INDIAN J MED RES **124:** 195-8

[5] **Ozturk C, Yavuz T, Kaya D, Yucel M.** 2004. The rate of asymptomatic throat carriage of group A Streptococcus in school children and associated ASO titers in Duzce, Turkey. JAPANESE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASE **57**: 271-2

[6] **Bauman R.** Microbiology Alternate Edition With Diseases By Body System. 2006. Pearson (UK)

[7] http://www.klimi.med.uni-erlangen.de/DIAGNOSTIK/LEISTUNGSVERZEICHNIS/Erreger/ Streptokokken.htm

[8] **Marre R** *et al.* Klinische Infektiologie. 2008. Elsevier.

[9] **Carapetis JR**. 2005. The current evidence for the burden of group A streptococcal deseases. Http://www.who.int/child-adolecent-health/publications/CHILD_Health/DP/Topic_2/paper_1.htm

[10] **Danchin MH, Rogers S, Selvaraj G.** 2004. The burden of group A streptokokkal pharyngitis in Melbourne families. INDIAN J MED RES **119**: 144-7

[11] **Valkenburg HA, Haverkorn MJ, Goslings WRO**.1971. Streptokokkal pharyngitis in the general population. The attack of rheumatic fever and acute glomerulonephritis in patients not treated with penicillin. J INFECT DIS **124**: 348-58

[12] **McIsaac W J, White D, Tannenbaum D, Low D E.** 1998. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. CAN MED ASSOC **158**: 75-83

[13] Antibiotische Behandlung der Streptokokkenangina. **Arznei-telegramm.** 2006. **37**: 25-27

[14] **Linder J A, Stafford R S**. 2001. Antibiotic Treatment of Adults With Sore Throat by Community Primary Care Physicians. JAMA **286**: 1181-1186.

[15] **Breese B B, Disney F A**. 1954. The accuracy of diagnosis of beta streptococcal infections on clinical grounds. J PEDIATR **44** (6): 670-3

[16] **Gerber M A, Shulman S T.** 2004. Rapid Diagnosis of Pharyngitis Caused by Group A Streptococci. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS **17/3**: 571-580

[17] **McIsaac W J, Keller J D, Aufricht P.** 2004. Empirical Validation of Guidelines for the Management of Pharyngitis in Children and Adults. JAMA **291/13**: 1587-1595

[18] **Bisno A L, Gerber M A, Gwaltney J M, Jr., Kaplan E L, Schwartz R H.** 2002. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. CLIN INFECT DIS **35**:113-125

[19] **Reichhardt B, Pichlhöfer O, Zehetmayer, Maier M**. 2009. Die zeitgemäße Diagnostik der akuten Pharyngitis. WIEN MED WOCHENSCHR **159/7–8**: 202–206

[20] **Rimoin AW, Hamza H S, Vince A**. 2005. Evaluation of the WHO clinical decision rule for streptococcal pharyngitis. ARCH DIS CHILD **90**:1066–1070

[21] **Centor R M**. 1981. The Diagnosis of strep throat in adults in the emergeny room. MED DECISION MAKING **1**:239-46

[22] http://www.mdcalc.com

[23] **Mera R.** 2007. Are Clinical Scoring Systems for the Diagnosis of Group A [beta]-Hemolytic Streptococci Pharyngitis Useful? SOUTHERN MEDICAL JOURNAL **100:** 1187

[24] **Dobbs F**. 1996. A scoring system for predicting group A streptococcal throat infection. BRITISH JOURNAL OF GENERAL PRACTICE **46**: 461-464

[25] Therapie akuter ambulant erworbener Atemwegsinfektionen. Vortrag von **Winfried V. Kern**. Medizinische Universitätsklinik Freiburg. Therapiesymposium 2009 http://www.akdae.de/Kommission/Vortraege/TS/2009/Atemwegsinfektionen.pdf

[26] **Ritzmann P**. 2002. Streptokokken Tonsillopharyngitis. Pharma-Kritik **23:** 13