

Infektionsdiagnostik aus rheumatologischer Sicht

Prof. Dr. Andreas Krause
Immanuel Krankenhaus Berlin
Klinik für Innere Medizin

Abteilung Rheumatologie, Klinische Immunologie und Osteologie
www.berlin.immanuel.de



Agenda

- **Klinik**
- Labor
- Krankheitsbilder



Kasuistik



- 80-jähriger Patient mit langjährig bekannter rheumatoider Arthritis
 - Therapie mit MTX, Leflunomid und 5mg Prednisolon
 - Seit mehreren Wochen floride Polyarthritis trotz Erhöhung der Prednisolondosis auf 25mg pro Tag
 - seit einigen Tagen ausgeprägte Arthritis des linken Handgelenks mit Rötung und immobilisierenden Schmerzen
 - Stationäre Einweisung
 - Befund: Pat. schmerzgeplagt, afebril, ausgeprägte Handgelenksarthritis links, Systolikum über Aortenklappe
 - Punktion, einige Tropfen Gelenkerguss, ca. 20.000 Leukozyten/ μ l, keine Bakterien
- Am Folgetag Verschlechterung des AZ, subfebrile Temperaturen, in der Blutkultur gram-pos. Haufenkokken
- Aorteninsuffizienz II°, NT-proBNP 4.800 pg/ml ($n < 195$), V.a. Endokarditis

Infektiöse (septische) Arthritis



Klinik:

- heißes, geschwollenes, schmerzhaftes Gelenk mit (erheblicher) Bewegungseinschränkung
- **nur 50% haben Fieber > 39C**, bis 90% mindestens subfebril (Anmerk: Pneumonie 80% Fieber, manchmal Hypothermie)
- 29-46% polyartikulär (v. a. bei Neisserien)
- mehr große Gelenke, in 60% Knie oder Hüfte, ansonsten Schulter, Handgelenk, Ellenbogen, Sprunggelenk
- SIG, SC-Gelenke: v. a. bei i.v. Drogenabusus
- Risikofaktoren (RA, Diabetes, TEP, etc.)
- **atypischer Verlauf** bei immunsupprimierten und älteren Patienten!

Infektiöse (septische) Arthritis

Risk factors for septic arthritis of native joints

Preexisting joint diseases

Rheumatoid arthritis

Gout and pseudogout

Osteoarthritis

Lupus

Trauma

Recent surgery

Diabetes mellitus

Intravenous drug use

Cirrhosis

End-stage renal disease

Prednisone and other immunosuppressive medications

Skin diseases

Psoriasis

Eczema

Skin ulcers

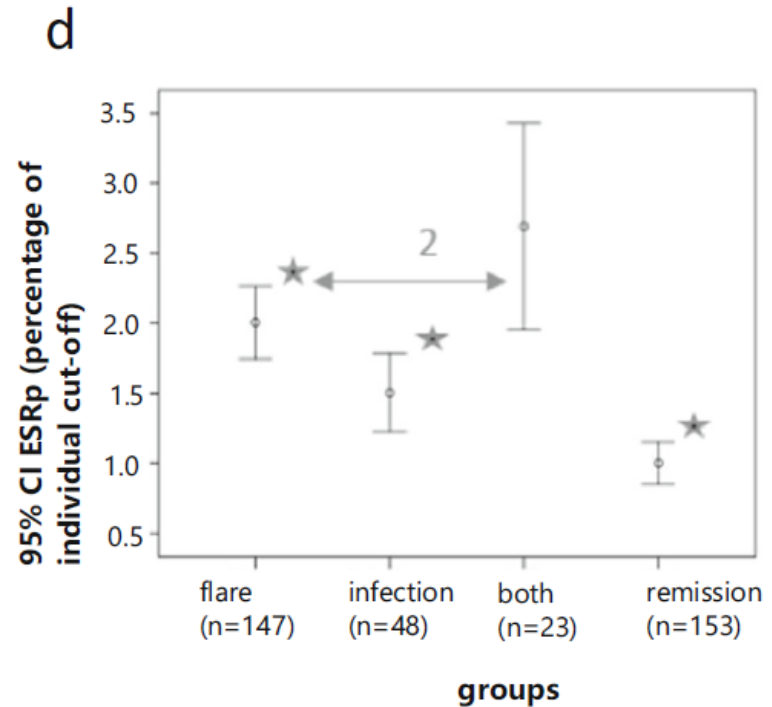
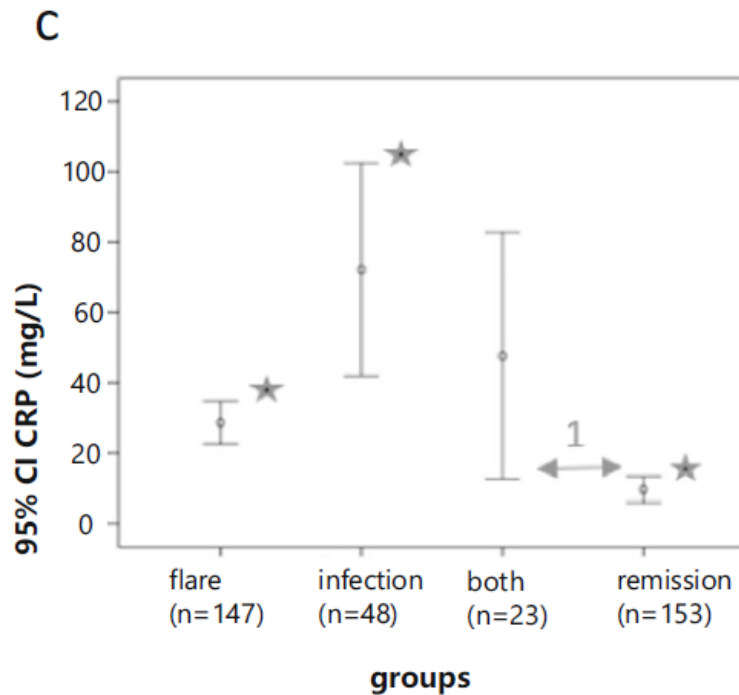
Human bite (fight bite)

Agenda

- Klinik
- **Labor**
- Krankheitsbilder

CRP und BSG bei SLE

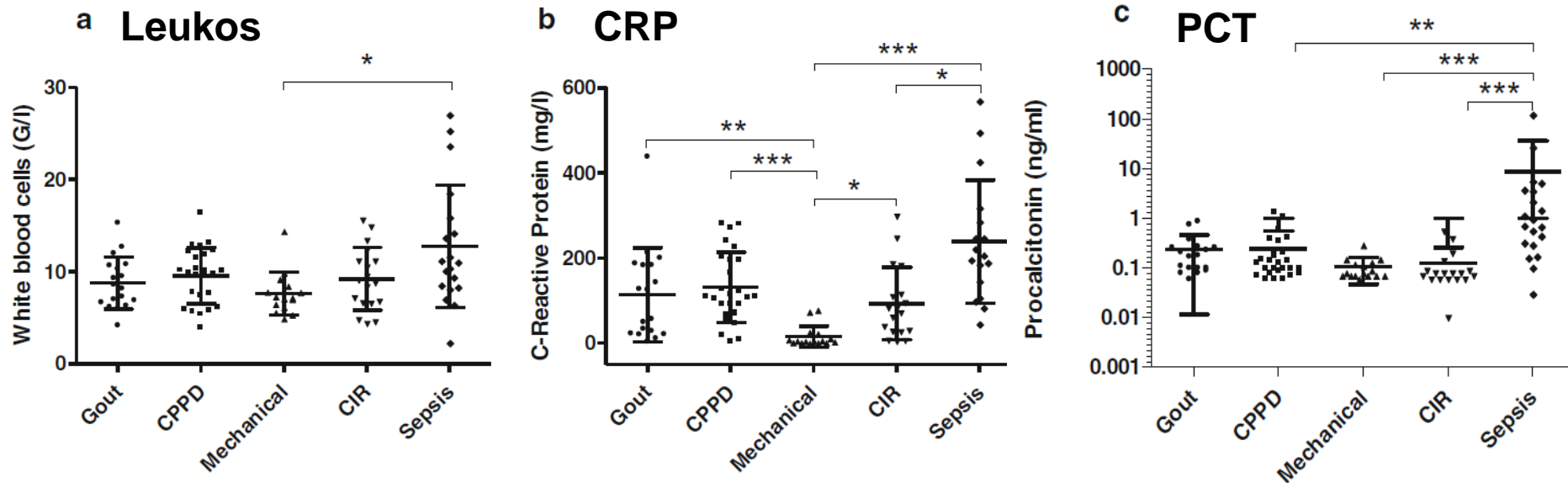
- Retrospektive Studie bei 371 Pat. mit systemischem Lupus erythematodes



- CRP bei Infektion höher als bei Flare
- Alters- und geschlechtsadaptierte BSG bei Infektion plus Flare erhöht

Leukozyten, CRP und PCT bei septischer Arthritis

- 98 Pat. mit Arthritis, davon 18 Gicht, 26 CPPD, 16 mechanisch (Arthrose, Trauma), 18 Rheuma, 20 septische Arthritis
- Leukozytenzahl, CRP- und PCT-Spiegel im Blut



- PCT mit hoher Spezifität für septische Arthritis
- bei cut-off 0,5 ng/ml Sensitivität 65% und Spezifität 91%

Procalcitonin bei rheumatoider Arthritis

- 118 RA-Patienten mit RA-Schub, nicht-infektiösen Komplikationen, nicht-bakteriellen und bakteriellen Infektionen

	RA Flare, n = 18	Noninfectious Complications, n = 23	RA with Complications Nonbacterial Infections, n = 15	Bacterial Infections, n = 62	p [†]
PCT, ng/ml, median (IQR)	0.1 (0.1, 0.1)	0.1 (0.1, 0.1)	0.1 (0.1, 0.1)	0.1 (0.1, 0.5)	0.008
≥ 0.2 ng/ml, n (% [95% CI*])	0 (0.0 [0.0–18.5])	4 (17.4 [5.0–38.8])	2 (13.3 [1.7–40.5])	21 (33.9 [22.3–47.0])	0.013
≥ 0.5 ng/ml, n (% [95% CI*])	0 (0.0 [0.0–18.5])	1 (4.3 [0.1–21.9])	0 (0.0 [0.0–21.8])	16 (25.8 [15.5–38.5])	0.003
CRP, mg/dl, median (IQR)	4.4 (2.75, 10.00)	5.7 (2.80, 9.90)	8.7 (1.85, 11.90)	9.4 (4.45, 14.90)	0.084
≥ 0.3 mg/dl, n (% [95% CI*])	18 (100.0 [81.5–100.0])	21 (91.3 [72.0–99.0])	14 (93.3 [68.1–99.8])	60 (96.8 [88.8–99.6])	0.513
WBC, /mm ³ , median (IQR)	8500 (6200, 9650)	7900 (6700, 10,600)	7500 (5450, 13,350)	10,700 (7800, 14,800)	0.003
> 8500/mm ³ , n (% [95% CI*])	7 (38.9 [17.3–64.3])	9 (39.1 [19.7–61.5])	7 (46.7 [21.3–73.4])	41 (66.1 [53.0–77.7])	0.053

Procalcitonin bei rheumatoider Arthritis

- 118 RA-Patienten mit RA-Schub, nicht-infektiösen Komplikationen, nicht-bakteriellen und bakteriellen Infektionen

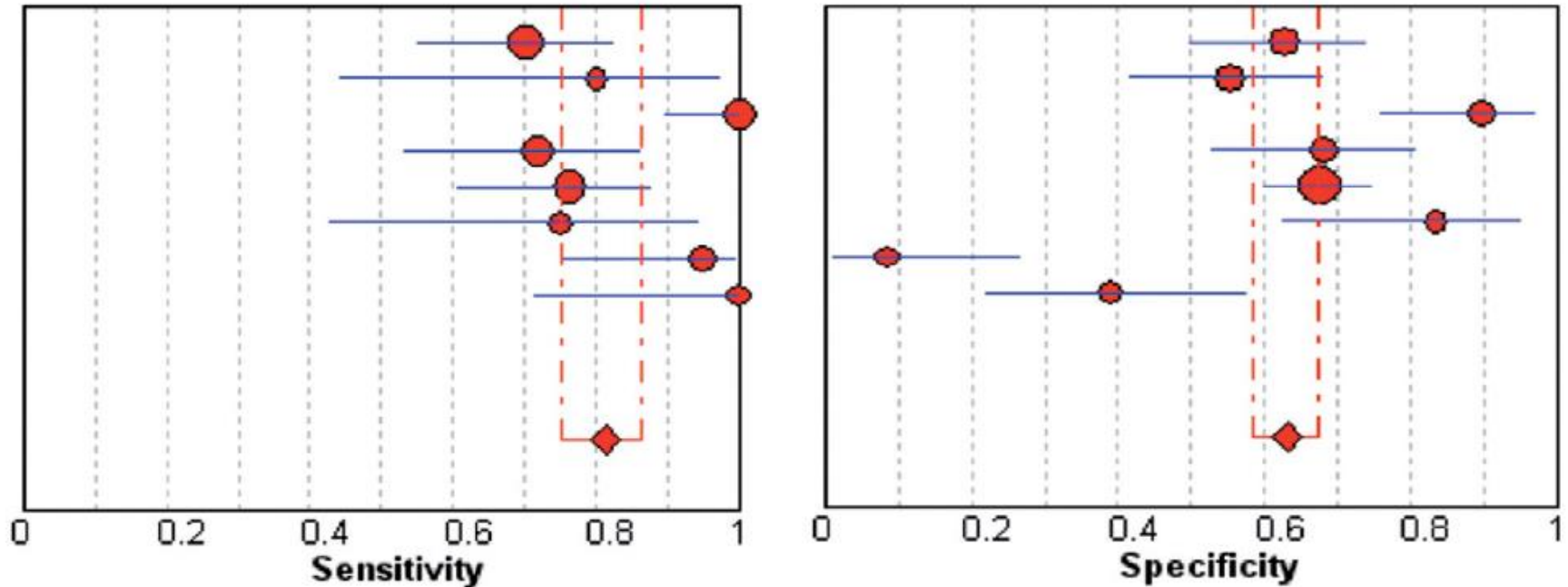
Condition	Positive		Negative		OR (95% CI)	p	Sensitivity, Specificity, %	
	True	False	True	False			%	%
Prevalence of bacterial infections = 52.5%								
PCT ≥ 0.2 ng/ml	21	6	50	41	4.27 (1.58, 11.57)	0.004	33.9	89.3
PCT ≥ 0.5 ng/ml	16	1	55	46	19.13 (2.44, 149.78)	0.005	25.8	98.2
CRP ≥ 0.3 mg/dl	60	53	3	2	1.70 (0.27, 10.55)	0.570	96.8	5.4
WBC > 8500/mm ³	41	23	33	21	2.80 (1.33, 5.92)	0.007	66.1	58.9
ESR > 15 mm/h	53	41	4	1	5.17 (0.56, 48.03)	0.149	98.1	8.9
PCT ≥ 0.5 ng/ml and WBC > 8500/mm ³	13	1	55	49	14.59 (1.84, 115.65)	0.011	21.0	98.2

- PCT >0,5 ng/ml mit hoher Spezifität und niedriger Sensitivität für bakterielle Infektionen bei RA
- selbst Werte <0,2 ng/ml schließen bakterielle Infektion nicht aus

CRP und PCT bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und bakteriellen Infektionen

- Meta-Analyse 8 Studien, 668 Pat. mit verschiedensten Grunderkrankungen, davon 208 mit bakteriellen Infektionen

CRP

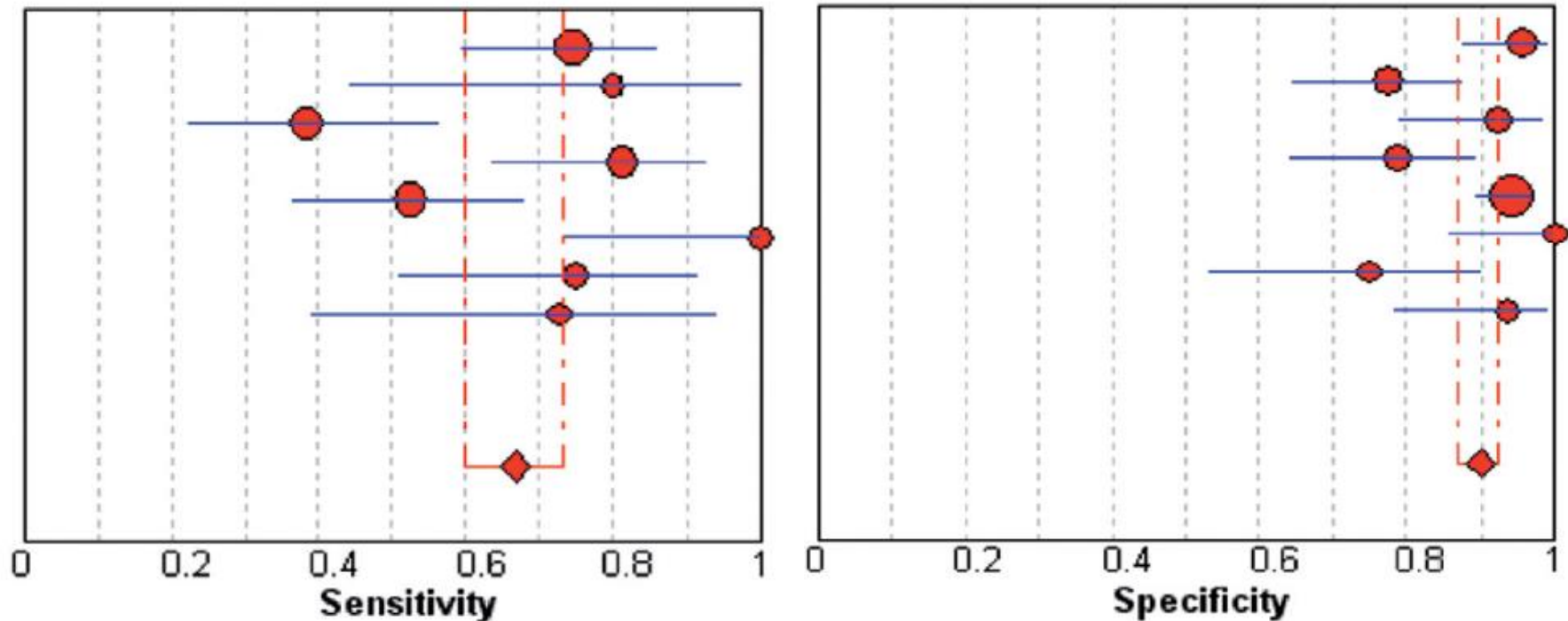


CRP: Sensitivität 81,3% ; Spezifität 63,0%

CRP und PCT bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und bakteriellen Infektionen

- Meta-Analyse 8 Studien, 668 Pat. mit verschiedensten Grunderkrankungen, davon 208 mit bakteriellen Infektionen

PCT



CRP: Sensitivität 66,8% ; Spezifität 89,8%

Biomarker bei Endoprothesen -Infektionen

- 17 Patienten mit, 21 Patienten ohne Infektionen von Gelenkendoprothesen
- Serum: BSG, CRP, PCT
- SF: CRP, Leukos, Neutros, Elastase, bactericidal permeability-increasing protein, Lactoferrin, Thiol-Disulphid

Biomarker	Group 1 (TEP-Infektion)		Group 2 (ØTEP-Infektion)	
	Min; max	Mean ± SD	Min; max	Mean ± SD
Synovial Cell Count (c/ul)	<u>1750; 14,250</u>	5682.9 ± 3766.1	150; 11,140	2134.4 ± 2243.7
Percentage of Neutrophils in Synovial Fluid (%)	48; 94	81.1 ± 12.5	11; 88	39.7 ± 22.4
ESR (mm/hr)	20; 84	50.9 ± 19.6	8; 58	27.6 ± 13.9
CRP (mg/l)	10; 60	33.4 ± 15.9	2; 54	9.7 ± 5.7
Synovial CRP (mg/l)	5.2; 22.4	15.4 ± 3.9	0; 15.2	6.1 ± 3.4
ELA-2 (ug/ml)	1; 18	6.3 ± 4.9	0.25; 5.24	1.3 ± 0.7
BPI (ug/ml)	0.04; 0.27	4.8 ± 2.3	0.03; 3.60	1.2 ± 0.9
Procalcitonin (ng/ml)	<u>0.040; 0.278</u>	0.11 ± 0.04	0.020; 0.094	0.06 ± 0.02
Synovial Lactoferrin (mg/ml)	3.0; 62.0	23.7 ± 19.2	1.2; 6.8	4.1 ± 1.5
Synovial Total Thiol (Umol/l)	132.5; 224.6	164.4 ± 29.4	151.2; 290.6	209.4 ± 34.6
Synovial Disulphide (Umol/l)	9.40; 40.95	22.7 ± 9.4	3.05; 35.2	12.7 ± 7.7

➤ Alle Parameter signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (p<0,001)

Biomarker bei Endoprothesen -Infektionen

Sensitivität und Spezifität einzelner Biomarker

Biomarkers	Cut off	p value	Sensitivity (%)	95% CI	Specificity (%)	95% CI
Alfa defensin Strip test	–	<0.001	92	80–100	98	90–100
Synovial cell count (c/ul)	≥2347	<0.001	86.4	70–100	76.4	63–98
Percentage of Neutrophils in Synovial Fluid (%)	≥76.7	<0.001	79.2	63–94	90.3	79–100
ESR (mm/hr)	≥38	<0.001	76.7	58–98	78	56–95
CRP (mg/l)	≥17.3	<0.001	81.7	66–94	85.1	70–99
Synovial CRP (mg/l)	≥11.7	<0.001	76.4	62–97	90.4	80–100
ELA-2 (ug/ml)	≥1.9	<0.001	81.9	67–95	87.6	83–100
BPI (ug/ml)	≥3.47	<0.001	64.7	42–85	96	92–98
Procalcitonin (ng/ml)	≥0.1	<0.001	81.6	62–95	92.6	86–100
Synovial Lactoferrin (mg/ml)	≥9.1	<0.001	76.9	65–95	97.4	94–98
Synovial Total Thiol (Umol/l)	≤179.4	<0.001	69.1	65–95	72	59–92
Synovial Disulphide (Umol/l)	≥12.2	0.012	67.4	58–94	59.2	51–82

- schon 2.350 Leukos/μl SF weisen auf eine Protheseninfektion hin
- bester Test zur Identifikation einer Infektion: Defensin-Streifentest

Agenda

- Klinik
- Labor
- **Krankheitsbilder**
 - virale Arthritis
 - reaktive Arthritis
 - Lyme-Arthritis
 - M. Whipple

Erreger viraler Arthritiden

häufig:

- Parvovirus B19 (Ringelröteln)
- Röteln-Virus (auch Impfung)
- Hepatitis B-Virus
- Hepatitis C-Virus

selten:

- HIV
- Mumps(?)

Reisemedizin:

- Sindbis-Virus-Gruppe
- Chikungunya-Virus
- Ross-River-Virus
- Barmah-Forest-Virus
- O'nyong-nyong-Virus
- Mayaro-Virus

Virale Arthritiden

Klinik: Polyarthrititis (oft kleine Gelenke) mit oft starken Arthralgien
zudem eins oder mehrere der folgenden Symptome:

- Fieber
- Exanthem
- evtl. weitere extra-artikuläre Symptome

meist selbstlimitierend, nicht-destruierend
monatelanger/chronischer Verlauf möglich

Diagnostik:

- Expositionsanamnese, klinisch,
- Serologie (EIA, Immunoblot, Nachweis von IgM-Antikörpern),
- PCR (cave: asymptomatische Viruspersistenz)

Therapie: symptomatisch, virustatisch

Autoantikörper bei Virusinfektionen

- Bei vielen viral induzierten Arthritiden können passager und meist niedrigtitrig Autoantikörperphänomene beobachtet werden, z.B.:

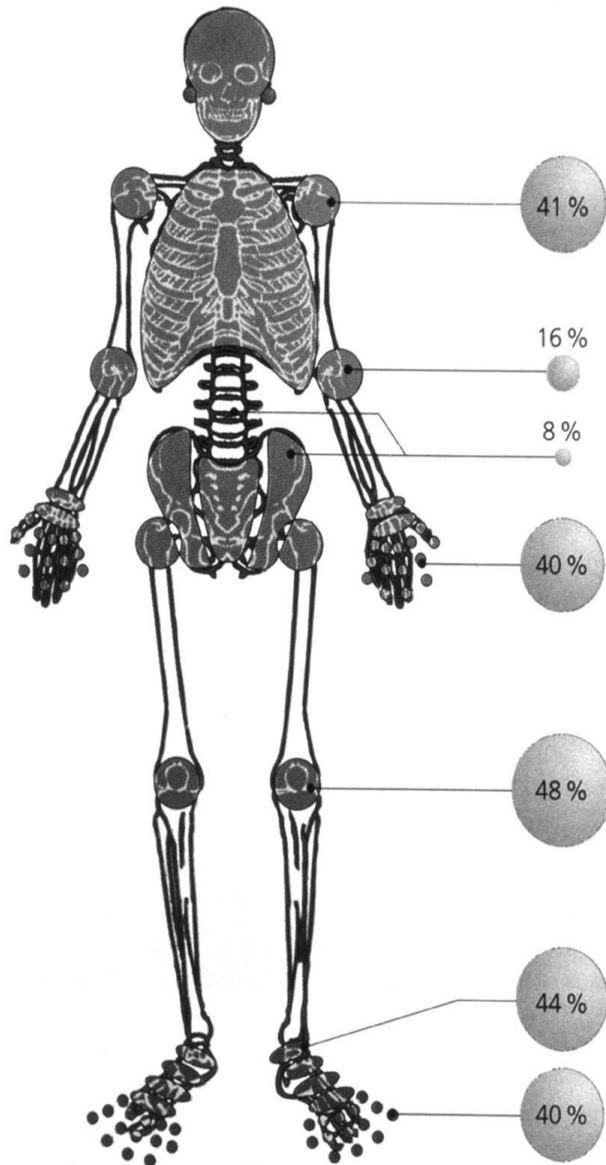
	RF	Anti-CCP-Ak	ANA	Anti-dsDNA	Anti-Ro/La	ANCA	Anti-CL/PL-Ak	Kryoglobuline
Parvovirus B19	X	(X)	X	X	X	X	X	
a-Viren	X		X					
Rubella	X						X	
EBV	X	X	X	X	X		X	
Hepatitis B	X							X
Hepatitis C*	X		X			X	X	X
HIV	X		X		X	X	X	X

*AK gegen glatte Muskulatur 7-20%, LKM-Antikörper 2-6%

Reaktive Arthritis - Definition

- ✓ keine diagnostischen oder Klassifikationskriterien, keine Leitlinien
- ✓ im weiteren Sinne: Arthritis nach extra-artikulärer bakterieller Infektion, wobei der Erreger nicht aus dem Gelenk kultivierbar ist
- ✓ im engeren Sinne: HLA-B27-assoziierte Spondyloarthritis nach gelenkferner bakterieller Infektion
- ✓ meist Erwachsene, 20.-40.LJ, Inzidenz etwa 1-30/100.000
- ✓ Häufigste Erreger: *Chlamydia trachomatis*, *Campylobacter jejuni*

Klinik der reaktiven Arthritis



- Periphere Mon-oder Oligoarthritis
- asymmetrischer, polyartikulärer Gelenkbefall
- Befall der Knie- und Sprunggelenke
- Finger/Zehengelenksbefall im Strahl
- Wurstfinger, Wurstzehe
- Sakroiliitis selten

- **Zusätzlich extra-artikuläre Manifestationen**
Uveitis anterior, Uveitis anterior,
Erythema nodosum, Keratoderma
blennorrhagicum, Balanitis/Cervicitis
Ileitis

Reaktive Arthritis: Labordiagnostik

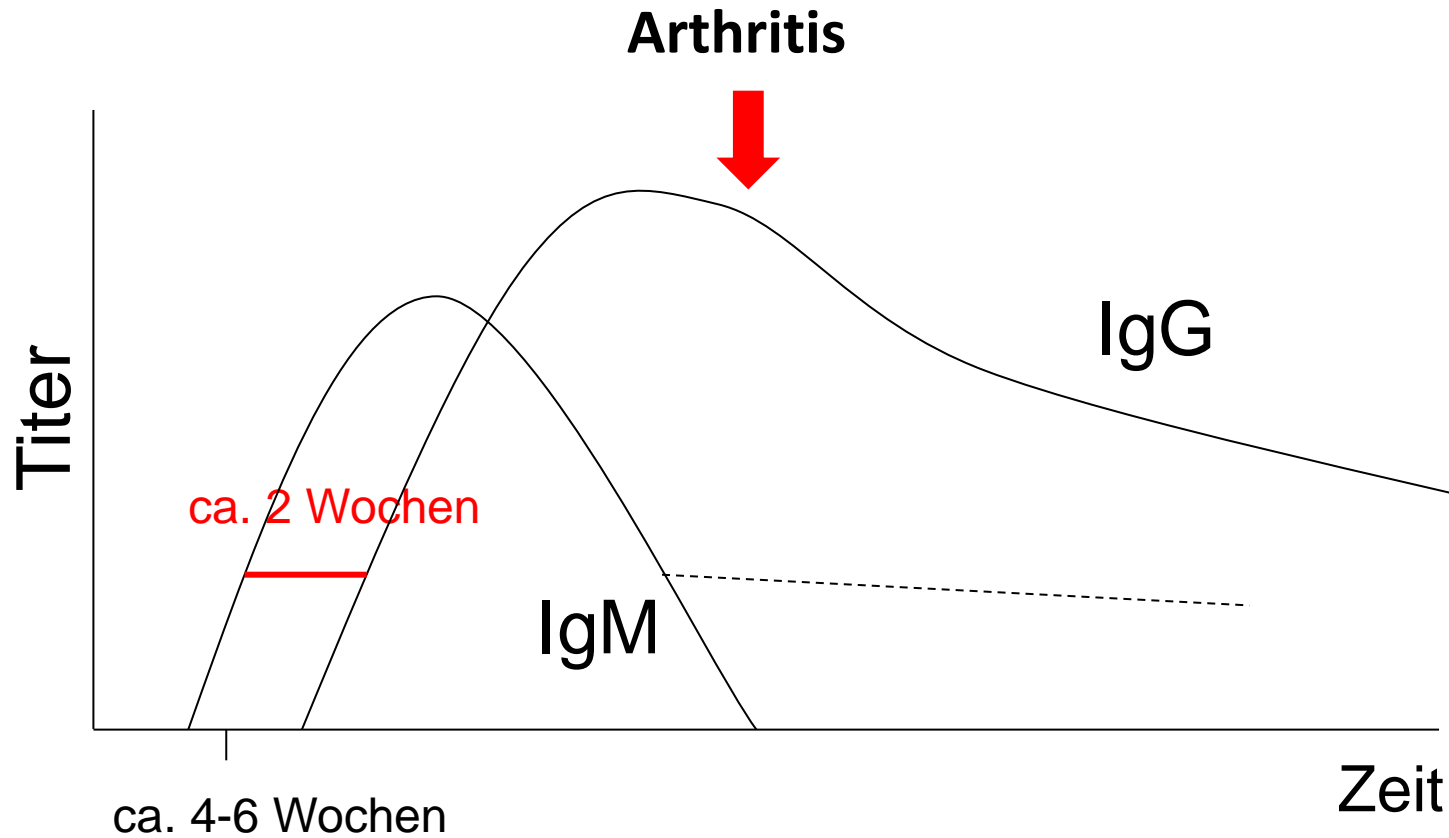
1. Erregerdirektnachweis:
 - Chlamydien im Urin (1. Portion Morgenurin) bei Verdacht (oft asymptomatisch)
 - Stuhlkultur bei Symptomatik bzw. bis max. 2 Wo. danach
2. Serologie praktisch wertlos
3. HLA-B27 (diagnostischer Wert bei entsprechender Klinik plus Prognose)
4. Synoviaanalyse (evtl. mit Chlamydien-PCR)

Lyme-Arthritis



- Monate bis (max. 2) Jahre nach Infektion
- Zeckenstich, Erythema migrans bei < 50% der Patienten
- intermittierende oder chronische Mon- oder Oligoarthritis
- große Gelenke, meist Knie (85%)
- nicht destruierend
- voluminöse Gelenkergüsse
- selten chronische Polyarthritis
- kein Achsenskelettbefall (keine Sakroiliitis)
- Serologie positiv, BSG/CRP manchmal nur gering erhöht
- isolierte chronische Schmerzsyndrome gehören nicht zum Spektrum der Lyme-Borreliose

Serologischer Verlauf bei der Lyme-Borreliose



Diagnostik der Lyme-Arthritis

- Nachweis einer Arthritis (Klinik, Sonographie, Punktat)
- positive *B. burgdorferi*-IgG-Serologie (*IgM ist uninteressant*) mit positivem Immunoblot und meist Nachweis von Antikörpern gegen hochmolekulare Proteine
- Ausschluss anderer Ursachen
- ggfs. Nachweis von *B. burgdorferi*-DNA in Synovialflüssigkeit oder Synovialisbiopsien

Hohe *B. burgdorferi*-Seroprävalenz in Deutschland

Distribution by age and gender



H. Wilking, et al. *Emerg Infect Dis* 2015; 21:107-110
Dehnert M, et al. *PLoS ONE*. 2012;7(8)

Empfehlung zur Serodiagnostik bei (kutaner) Lyme-Borreliose

Empfehlung

- Die serologische Diagnostik soll nur bei ausreichendem klinischem Verdacht angefordert werden. (starker Konsens: 19/19)
- Die Diagnostik soll als Stufendiagnostik (Suchtest und Bestätigungstest) durchgeführt werden. (Konsens: 16/19)
- Ein positiver Antikörpernachweis ist nicht beweisend für eine klinisch bestehende Lyme Borreliose. (starker Konsens: 19/19)
- Ein negativer Antikörpernachweis schließt bei längerer Krankheitsdauer beim immungesunden Patienten eine Lyme Borreliose weitestgehend aus. (Konsens: 16/19)
- Ein isoliert positiver IgM-Nachweis spricht gegen eine Spätmanifestation der Lyme Borreliose. (Konsens: 17/19)

Tropheryma whipplei: Verbreitung

- Actinobacterium, gram-positive Stäbchen
- wird heute als ubiquitäres, kommensales Bakterium betrachtet
- Reservoir ist der Mensch
- oral-orale und fäkal-orale Übertragung
- Nachweis (PCR) u.a. in Sputum und Stuhl:
 - 2-11%** Gesunde
 - 13%** Obdachlose
 - bis 26%** Kanal- und Kläranlagenarbeiter
 - bis 37%** Angehörige von Patienten und Carriern
 - 31,2%** pos. Stuhl-PCR bei gesunden Senegalesen
- Nachweis in Abwässern

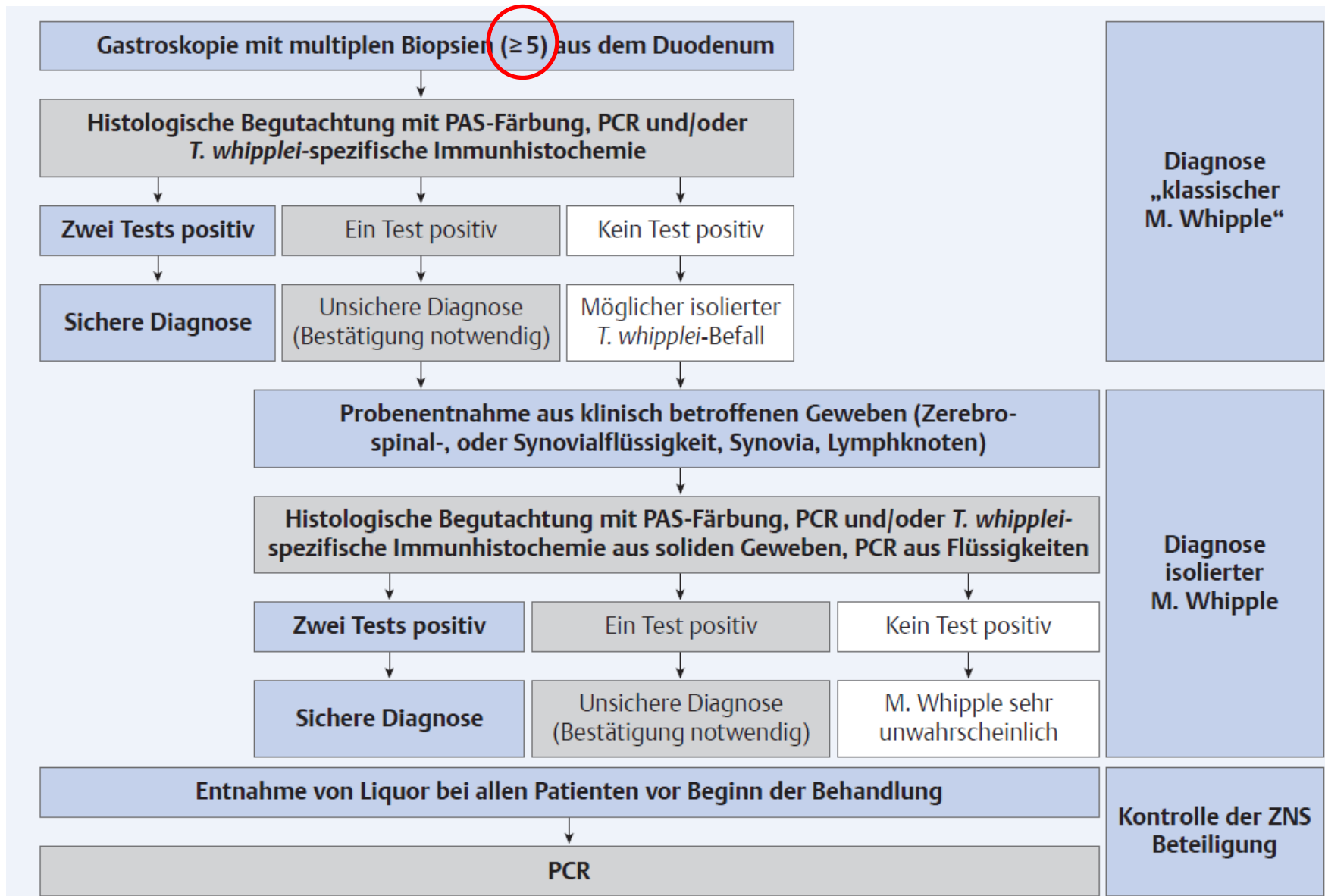
Klinische Verlaufsformen einer Infektion mit *Tropheryma whipplei*

- keine Symptome, Trägerschaft
- akute Durchfallerkrankung im Kindesalter (Entwicklung eines M. Whipple selten) und andere primäre akute Infektionen, *selbstlimitierende* Infektion
- organbezogene chronische Infektion im Erwachsenenalter (z. B. Endokarditis) mit und ohne intestinale Beteiligung („isolierter“ M. Whipple; 17%?)
- „klassischer“ M. Whipple mit Arthritis und intestinalem Befall

Fenollar F, et al. J Infect 2014; 69: 103-112

Marth T, et al. Lancet Infect Dis 2016; 16:e12-21

Morbus Whipple: Diagnostik



Hohe diagnostische Spezifität der Urin-PCR?

No	Group	State, Antibiotic Treatment	Male/Female Ratio	Age Range in Years, Median ± SD	Stool With <i>Tropheryma whipplei</i> DNA ^a	Urine With <i>Tropheryma whipplei</i> DNA ^a
1	WD group 1, initial diagnosis, n = 12	Untreated	10/2	37–74, 61 ± 10	8/11, 72.7%	9/12, 75.0%
2	WD group 2, n = 10	Short-term treatment for up to 14 days	8/2	27–76, 54 ± 17	6/8, 75.0%	2/10, 20.0%
3	WD group 3, n = 21	Long-term treatment: 3–12 months; sampling 3–144 months after initiation of treatment	11/10	51–79, 62 ± 8	5/21, 23.8%	1/21, 4.7%
4	WD suspected, but not verified, n = 27	Untreated	15/11	22–81, 53 ± 15	2/13, 15.4%	0/27, 0.0%
5	Control group of patients with acute gastroenteritis, n = 43	Untreated	27/16	21–83, 46 ± 19	4/43, 9.3%	0/43, 0.0%
6	Control group of healthy volunteers, n = 40	Untreated	14/26	20–73, 42 ± 14	5/40, 12.5%	0/40, 0.0%

- Bei unbehandelten Pat. Sensitivität der Urin-PCR vergleichbar der Stuhl-PCR
- Urin-PCR wird rasch negativ unter Therapie
- Hohe Spezifität für systemische Infektion/M. Whipple

Zusammenfassung

- Diagnostik von Infektionen bei rheumatischen Erkrankungen durch Kombination von Klinik und Labor
- Klassische Infektzeichen wie Fieber können fehlen
- CRP sensitiv, PCT spezifisch
- Virale Arthritis: Klinik, Serologie, PCR
- Reaktive Arthritis: Klinik, Erregerdirektnachweis, keine Serologie
- Lyme-Borreliose: hohe Durchseuchung, positive Serologie unsicher, Klinik, Leitlinien beachten
- M. Whipple: selten, lokal oder systemisch, Erregernachweis mit PCR aus 2 Proben, Urin-PCR?