

# Infektiologie

*Enno Stürenburg, Frank T. Hufert*

- 20.1 Einleitung – 198
- 20.2 Therapielenkung durch POCT – 199
- 20.3 Transmissionsprophylaxe durch POCT – 199
- 20.4 Präanalytische Störgrößen und Einflussfaktoren – 200
- 20.5 Handhabung der POC-Tests – 200
- 20.6 Leistungsfähigkeit der POCT-Diagnostik – 200
- 20.7 Molekularbiologische (PCR-) Tests – 201
- 20.8 Wirtschaftlichkeit und medizinischer Nutzen – 202
- 20.9 Molekulares MRSA-Screening – 203
- Literatur – 204

## 20.1 Einleitung

Nachdem in den letzten Jahren v. a. klinisch-chemische Parameter (z. B. Blutglukose, Blutgase, Elektrolyte, kardiale Marker) von den Erweiterungen im POCT-Bereich profitiert haben, hält diese Form der Analytik mehr und mehr auch im Bereich der Infektiologie Einzug. Angetrieben wurde dieser Trend zum einen durch methodische Verbesserungen und die dadurch ermöglichte Miniaturisierung und Vereinfachung der Testsysteme (► Kap. 9, ► Kap. 10), zum anderen durch die häufig erhobenen Forderungen vieler Ärzte nach sofort verfügbaren Testergebnissen. Mittlerweile hat das Spektrum der am POC zur Verfügung stehenden mikrobiologischer Parameter einen beachtlichen Umfang erreicht (■ Tab. 20.1). Ein POCT-Ergebnis muss jedoch immer in Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik und der aktuellen epidemiologischen Situation gesehen und interpretiert werden. Entscheidende Voraussetzungen für eine zuverlässige Testaussage sind eine korrekte Handhabung der POCT-Systeme und die strikte Berücksichtigung präanalytischer Limitationen.

In aller Regel sind mikrobiologische Tests im POCT-Format als sog. Schnelltests konzipiert. Ein

solcher Test kann i. Allg. mit wenigen einfachen Arbeitsschritten von medizinischem Assistenzpersonal oder von Ärzten ohne Laborgeräte oder Laborerfahrung durchgeführt werden. Er liefert innerhalb maximal einer Stunde, also noch am Patientenbett, ein verwertbares Testergebnis. In bestimmten Situationen ist sogar eine Anwendung durch den Patienten selbst möglich, so z. B. bei manchen HIV- oder Malaria Schnelltests. Meistens werden durch die mikrobiologischen Schnelltests mikrobielle Antigene nachgewiesen. Seltener beruht die Diagnostik auf dem Nachweis von Antikörpern (z. B. beim HIV-Schnelltest oder beim Schnellnachweis von heterophilen Antikörpern zur Diagnose einer infektiösen Mononukleose) (■ Tab. 20.1).

Der Nachweis mikrobieller Antigene bei Atemwegsinfektionen (Influenzavirus, respiratorisches Synzytialvirus, Streptococcus pyogenes) wird häufig aus Materialien des Respirationstrakts und analog bei Darminfektionen (Helicobacter pylori, shigatoxinproduzierende E. coli, Adenoviren, Rotaviren) aus Stuhl durchgeführt, jedoch sind für Legionellen- und Pneumokokkeninfektionen auch entsprechende Tests zum Antigennachweis aus dem Urin erhältlich [14, 19, 27, 40]. Zum Antikörpernachweis (HIV, infektiöse Mononukleose) erfolgt

■ Tab. 20.1 Mikrobiologisch-virologische Schnelltests im POCT Format, Stand 2016

| Art der Infektion                    | Virologie   | Mikrobiologie  |
|--------------------------------------|---|--|
| Sexuell übertragene Infektionen      | HBV, HCV, HIV, HPV  | GBS [21], CT [29, 35, 37, 49, 50], NG, MG, TV                  |
| Respiratorische Infektionen          | Influenza A/B [7, 23, 31, 39], RSV  | GAS [36], Legionellen [14], Pneumokokken [19, 27, 40], MTB/RIF |
| Gastrointestinale Infektionen        | Noro-, Rota- [6, 8, 30, 48], Enterovirus  | CDI [33, 45, 46], EHEC [25, 28, 44]                            |
| Nosokomial übertragene Infektionen   | Noro-, Rotavirus [6, 8, 30, 48]   | CDI [33, 45, 46], MRSA, VRE, CARBA-R                           |
| Tropenmedizin und Veterinärvirologie | Denguevirus [2], aviäre Influenza [4], Gelbfieber-Virus [12], MERS-Corona-Virus [3], Foot/Mouth [1], Ebola-Virus [16] | Malaria [11, 18, 22, 34, 38]                                   |
| Antikörpernachweise                  | HIV [9], EBV [10, 15, 20, 42]   |  |

CARBA-R Carbapenem-resistente Enterobakterien; CDI Clostridium difficile; CT Chlamydia trachomatis; EBV Epstein-Barr-Virus; EHEC enterohämorrhagische E. coli; GAS Gruppe-A-Streptokokken; GBS Gruppe-B-Streptokokken; MRSA Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus; MG Mycoplasma genitalium; MTB/RIF Mycobacterium tuberculosis/Rifampicin-Resistenz; NG Neisseria gonorrhoeae; RSV respiratorisches Synzytialvirus; TV Trichomonas vaginalis

die Testung in aller Regel aus Blut, in Sonderfällen auch aus Speichel (bei manchen HIV-Schnelltests zur Selbstanwendung) [9, 10, 15, 20, 42].

## 20.2 Therapielenkung durch POCT

➤ **Eine Indikation zur POC-Testung besteht aus der Sicht des Infektiologen immer dann, wenn eine vital bedrohliche Infektion vorliegt, deren Behandlung unverzüglich und zielgerichtet erfolgen muss.**

Hier kann ein POC-Test seinen Zeitvorteil gegenüber der herkömmlichen Diagnostik voll ausspielen: Die Gesamtanalysezeit der mikrobiologischen Schnelltests beträgt häufig nur 15–30 min. Selbst unter optimalen Bedingungen kann eine im Zentrallabor durchgeführte Analytik hiermit nicht konkurrieren, denn meist – außer in Krankenhauslaboratorien – benötigt allein der Transport der Proben zum Labor mindestens 1–2 h. Hinzu kommen die eigentliche Analysezeit inklusive der damit verbundenen Vorbereitungen (Pipettieren, Inkubieren u. a.) sowie die Rücklaufzeit des Befundes zum einsendenden Arzt. Auf diese Weise kommen selbst bei als dringlich gekennzeichneten Anforderungen schnell Gesamtanalysezeiten von 1–2 Tagen zustande.

Die Situationen, in denen sich ein solcher Zeitgewinn günstig auf das Ergebnis der therapeutischen Bemühungen auswirkt, sind in der Infektiologie zahlreich und besonders für die Intensivmedizin inzwischen überzeugend dokumentiert. So konnten etwa Kumar et al. [26] zeigen, dass die Überlebensrate von Sepsispatienten auf der Intensivstation direkt mit einer frühen und klinisch wirksamen antibiotischen Initialtherapie korreliert. Vergen bis zum Therapiebeginn mehr als 2 h, sinkt die Überlebensrate bereits auf <60 %.

Aber nicht nur Therapieentscheidungen bei vital bedrohlichen oder hochakuten Infektionen wie der Sepsis, sondern generell Entscheidungen, die innerhalb eines engen Zeitfensters getroffen werden müssen, werden durch das POCT deutlich erleichtert. HIV-Schnelltests beispielsweise sind durch das sofort verfügbare Testergebnis hilfreich, um bei Entbindungen oder beruflich HIV-exponierten Personen Entscheidungen über eine antiretrovirale

Prophylaxe zu treffen [9]. Eine ähnliche Situation liegt beim intrapartalen Nachweis von Gruppe-B-Streptokokken bei der Gebärenden oder beim Plasmodien-Nachweis u. a. auch im Rahmen der Patientenselbsttestung bei Malariaverdacht vor. Auch hier kann die Anwesenheit des Erregers durch einen Antigentest unmittelbar bestimmt und die Erkrankung durch eine frühzeitige und zielgerichtete antimikrobielle Therapie abgemildert oder sogar verhindert werden. Nützlich ist das POCT auch für die Steuerung der Therapie von Virusinfektionen. So ist bei der Influenza die Effektivität einer Gabe von Zanamivir oder Oseltamivir davon abhängig, dass diese spätestens 36–48 h nach Beginn der Symptomatik erfolgt [32]. Ähnliches gilt für das respiratorische Synzytialvirus (RSV). Studien haben gezeigt, dass eine Therapie mit Ribavirin bei einer RSV-Bronchopneumonie nur dann erfolgreich ist, wenn diese rechtzeitig beginnt [5].

## 20.3 Transmissionsprophylaxe durch POCT

Neben seiner Rolle als Entscheidungshilfe für den individuellen Patienten zielt das POCT auf die Verhütung einer Infektionsverbreitung ab (Transmissionsprophylaxe). Hierzu zählen nicht nur Situationen im Krankenhaus, in denen die Gefahr besteht, dass sich ein unentdeckter Erreger von Patient zu Patient weiterverbreitet, sondern auch solche Konstellationen, bei denen von ambulanten Patienten ein Übertragungsrisiko ausgeht. Man weiß beispielsweise recht gut, dass ein hoher Prozentsatz der Patienten, die sich in einer HIV- oder Geschlechtskrankheiten-Ambulanz vorstellen, nicht zur vereinbarten Wiedervorstellung erscheint, meist aus Angst vor einer ungünstigen Diagnose [43]. Ein derartiges Vermeidungsverhalten ist zwar verständlich, jedoch insofern problematisch, als dass es sich bei den mitzuteilenden Testergebnissen meist um Infektionen (HIV-, Gonorrhö- oder Chlamydien-Infektion) mit weitreichenden Folgen für den Patienten selbst und seine Intimpartner handelt. Zahlen aus den USA verdeutlichen die Dimension dieses Problems: In der Studie einer HIV-Ambulanz erschienen mehr als ein Viertel jener 68.000 Ratsuchenden, bei denen ein herkömmlicher HIV-Test

durchgeführt wurde, nicht zum vereinbarten Termin nach 2 Wochen, um das Testergebnis zu erfahren. Anders war die Situation beim Einsatz eines HIV-Schnelltests: Nur 2,3% jener 33.000 Personen mit Schnelltest verließen die Ambulanz, bevor sie das Ergebnis erhielten [47].

## 20.4 Präanalytische Störgrößen und Einflussfaktoren

Grundsätzlich unterliegen mikrobiologische Schnelltests – wie jedes andere Messverfahren auch – einer Vielzahl von präanalytischen (und analytischen) Stör- und Einflussgrößen, die zu einer Verschlechterung der diagnostischen Aussage führen können. Die Problematik lässt sich am Beispiel des Influenzaschnelltests gut verdeutlichen [39]. Einen wichtigen Einfluss haben:

- Wahl des Untersuchungsmaterials und des Entnahmeortes (Nasenspülungen sind besser geeignet als Rachenabstriche),
- Entnahmebesteck (Tupfer mit Gel sind generell schlechter geeignet als solche ohne),
- Verhalten des Patienten unmittelbar vor der Testung (die nachweisbare Virusmenge sinkt, wenn der Patient vorher gegessen, getrunken oder gegurgelt hat).

Weitere Einflussfaktoren sind der Entnahmezeitpunkt der Probe, am günstigsten sind die ersten 2–3 Tage nach Krankheitsbeginn, danach sinkt die Virusausscheidung schnell ab) und das Alter der untersuchten Person, bei der der Test durchgeführt wird (Kinder haben eine höhere Influenzaausscheidung als Erwachsene). Ähnliche Störgrößen und Einflussfaktoren existieren analog auch für die anderen Schnelltests.

## 20.5 Handhabung der POC-Tests

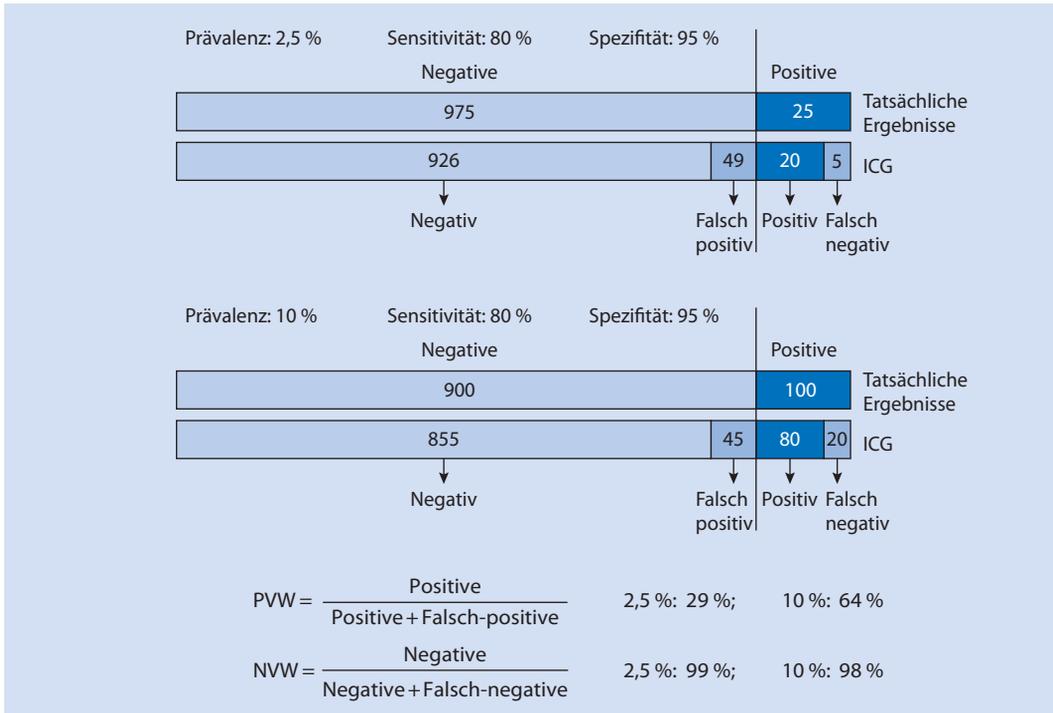
Die Tatsache, dass viele mikrobiologische Schnelltests in scheinbar einfach zu bedienenden Formaten (z. B. Teststreifen, Testkassetten oder Testkartuschen) und mit fertig abgepackten Reagenzien für den Einmalgebrauch (»single-use devices«) vorliegen, darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass die

Handhabung der Tests und besonders auch die Probenentnahme durchaus Schwierigkeiten bereiten können. Beispielsweise haben die Evaluationsstudien der Streptokokken-Schnelltests recht deutlich gezeigt, dass das Ergebnis der Testung in seiner Qualität und Zuverlässigkeit ganz wesentlich vom Training und vom Erfahrungsstand desjenigen abhängt, der den Rachenabstrich entnimmt oder den Schnelltest durchführt. Zudem haben einige der Streptokokkenschnelltests relativ subjektive Ableesungsendpunkte, sodass Interpretationsfehler gehäuft auftreten können [36].

Die für die Infektiologie spezifischen Nachteile umfassen v. a. ein erhöhtes Infektionsrisiko für den Untersucher. Dieses ist grundsätzlich nicht gänzlich vermeidbar, da der Durchführende unmittelbar mit der potenziell erregerhaltigen Patientenprobe (respiratorische Sekrete, Stuhl, Urin, Blut) in Kontakt kommt, wenn er mit dem jeweiligen Testsystem arbeitet.

## 20.6 Leistungsfähigkeit der POCT-Diagnostik

Die POCT-Verfahren wurden in den vergangenen 10–15 Jahren kontinuierlich weiterentwickelt und verbessert. Die Tests beruhen heutzutage in der Mehrheit auf dem Prinzip der Immunchromatographie (► Kap. 9) und weisen zumeist eine mäßige bis gute Sensitivität (70–90%) sowie eine relativ hohe Spezifität (>95%) auf. Ausnahmsweise (z. B. beim HIV-Schnelltest) können mit den derzeit gängigen POCT-Verfahren sogar Resultate erzielt werden, die so sicher sind wie die der konventionellen Diagnostik. Bei einigen POCT-Verfahren addiert sich zu den evtl. vorhandenen Sensitivitätseinschränkungen die Besonderheit, dass der nachzuweisende Erreger (etwa Influenzaviren, RSV, Rotaviren, Noroviren, oder Adenoviren) einen ausgeprägten Saisonalverlauf zeigt. Dass dies einen erheblichen Einfluss auf den klinischen Stellenwert des betrachteten Testverfahrens hat, lässt sich am Beispiel eines immunchromatographischen Influenzaschnelltests zeigen (■ Abb. 20.1). Bei einer niedrigen Prävalenz (im gewählten Beispiel 2,5%), wie sie etwa zu Beginn einer saisonalen Grippewelle zu erwarten ist, ist trotz guter Sensitivität (im Beispiel 80%) und



■ **Abb. 20.1** Zusammenhang zwischen Prävalenz (2,5 % vs. 10 %), Testsystemsensitivität und -spezifität, negativem Vorhersagewert (NVW) und positivem Vorhersagewert (PVW) am Beispiel eines fiktiven Influenzaschnelltests auf Basis der Immunchromatographie (ICG)

sehr guter Spezifität (95 %) der negative Vorhersagewert (99 %) sehr viel höher anzusetzen als der positive Vorhersagewert (29 %), da der Schnelltest in dieser Situation häufiger falsch positiv (49-mal) als richtig positiv (20-mal) reagiert. Erst mit einer Prävalenzsteigerung auf 10 %, wie sie im Rahmen einer starken Grippewelle durchaus vorkommen kann, bessert sich die Situation für den positiven Vorhersagewert (64 %). Die hier für die Influenza gezeigten biostatistischen Zusammenhänge gelten natürlich auch für andere Infektionskrankheiten, die saisonalen Schwankungen unterliegen, und bedeuten letztlich, dass es besonders zu Beginn eines Ausbruchs aufgrund der noch niedrigen Prävalenzen bei Verfahren mit eingeschränkter Sensitivität durchaus zu Fehleinschätzungen kommen kann [17]. Dies gilt es beim POCT-Gebrauch zu berücksichtigen.

Die üblichen Schnelltests sind nicht in der Lage, evtl. vorhandene Antibiotikaresistenzen zu erkennen. Damit fehlt u. U. nicht nur eine wichtige Infor-

mation über die möglichen Therapieoptionen – auch epidemiologische Verschiebungen in Richtung resistenter Bakterienstämme fallen nicht mehr oder erst später auf.

## 20.7 Molekularbiologische (PCR-) Tests

Für die immunologische Testung gibt es einige Limitationen. Besonders Besiedlungszustände auf den Schleimhäuten, die mit niedrigen Keimzahlen (z. B. Gruppe B-Streptokokken in der Vagina) einhergehen, oder intrazelluläre Erreger (z. B. Chlamydien im Zervixabstrich) bereiten Schwierigkeiten, da die freigesetzten Mengen an mikrobiellen Antigenen oftmals nur gering sind. Um auch solche Erreger erfassen zu können, mussten neue Testkonzepte entwickelt werden. Aufgrund der benötigten analytischen Sensitivität wurden hierfür die empfindlichen PCR- und weitere Nukleinsäureamplifi-

kationstechniken (NAT) als Methoden-Plattform herangezogen und in Richtung auf Schnelligkeit und leichte Bedienbarkeit weiterentwickelt.

Die wichtigste Innovation im diesem Sinne gelang mit der Entwicklung von PCR-Vollautomaten und gebrauchsfertigen, mit Reagenzien vorbezeichneten Einzeltest-Kartuschen, in denen sämtliche PCR-Schritte (Probenaufschluss, Amplifikation und Detektion) nacheinander und ohne weiteres manuelles Eingreifen ablaufen. Den Maßstab am Markt setzt derzeit das GeneXpert-System der Firma Cepheid (► Kap. 10). Die Testdurchführung an diesem PCR-Vollautomaten ist so einfach, dass ein Einsatz außerhalb des Labors und eine Bedienung durch angelerntes Personal in einem patientennahen Umfeld möglich scheinen. Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat für den »GeneXpert« eine Zulassung als Schnelltestverfahren nach den CLIA-Kriterien erteilt. Vorerst wird die Technik in der Kategorie »moderate complex« geführt, die akkreditierten Laboratorien vorbehalten ist, eine Einstufung als »CLIA waived«, d. h. ohne einen Laboratoriumsvorbehalt, steht derzeit noch aus.

Neben der primären Funktion des Erregernachweises ist mit der PCR auch die Simultananalyse von Resistenzdeterminanten oder Virulenzfaktoren möglich. Durch die Analysenkopplung (in der »Multiplex«-Technik) können auch komplexe Fragestellungen (z. B. Nachweis von *S. aureus* plus Erfassung der Methicillin-Resistenz (*mecA*); Erfassung von zwei Determinanten (*vanA* und *vanB* der Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken; Nachweis von *Clostridium-difficile*-Toxin B plus Erfassung des binären Toxins sowie der *tcdC*-Deletion zur Detektion hochvirulenter Varianten; Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* plus Erfassung der Rifampicin-Resistenz (*rpo*) zur Erkennung einer multiresistenter Tuberkulosestämme; Simultannachweis von Influenza A, A/H1N1 und Influenza B) in einem einzelnen PCR-Testlauf abgearbeitet werden. Für den Nachweis von Influenzavirus A/B und Gruppe-A-Streptokokken steht seit kurzem auch das auf der isothermalen Amplifikation (► Kap. 10) beruhende *i*-System der Firma Alere zur Verfügung, das mit einer deutlich besseren Sensitivität und auch Spezifität gegenüber den Antigennachweisverfahren aufwarten kann, und

somit deutlich verlässlichere Resultate liefert [7, 23, 31]. Neben dem *i*-System bietet Alere auch das *q*-Analysensystem als vollautomatisierte NAT-Plattform an.

Molekularbiologische Schnelltestverfahren auf **isothermaler Basis** finden zunehmend auch Anwendung auf dem Gebiet der Diagnostik tropischer Virusinfektionen und in der Veterinärvirologie. Sie bieten den Vorteil, dass Sie in Form eines Koffers auch in Regionen mit geringer Infrastruktur einsetzbar sind und verlässliche Resultate erzielen können [1, 2, 3, 4, 12, 13, 16]. Eine Übersicht über die in Deutschland zurzeit erhältlichen Assays für patientennahe molekularbiologische Systeme liefert ► Tab. 20.2.

Mit der Weiterentwicklung der PCR- und anderer NAT-Techniken sind weitere Erreger und infektiologische Fragestellungen einer patientennahen Testung zugänglich geworden. Für welche Patienten die molekularbiologischen Tests medizinisch und wirtschaftlich sinnvoll eingesetzt werden können, ist momentan noch nicht abschließend geklärt und bedarf weiterer wissenschaftlicher Beobachtung.

## 20.8 Wirtschaftlichkeit und medizinischer Nutzen

Ein Punkt, der den meisten (auch nicht mikrobiologischen) POCT-Verfahren zum Nachteil gereicht und der daher immer wieder kritisch angemerkt wird, sind die durch die neuen Systeme ausgelösten Zusatzkosten [24]. Selbst wenn man unterstellt, dass durch patientennahe Diagnostik laborseitig Untersuchungen und damit verbundene Kosten eingespart werden, sind die POCT Verfahren im Allgemeinen, besonders aber die Molekultests, deutlich teurer als die herkömmlichen (Labor-)Tests. Darüber hinaus kann für Mitarbeiter, die vorher nicht mit diagnostischen Aufgaben betraut waren, zusätzliche Arbeit anfallen, die gegebenenfalls im Stellenplan berücksichtigt werden muss [24]. Damit stellt sich zwangsläufig die Frage, inwieweit die patientennahe Durchführung mikrobiologischer Analytik auch tatsächlich einen Mehrwert darstellt, der die zusätzlichen finanziellen Aufwendungen rechtfertigt. Umfassende Analysen zu diesem Thema sind bislang nur vereinzelt zu finden, und wenn

■ **Tab. 20.2** Analysenspektrum molekularbiologischer patientennaher Diagnostiksysteme – Stand 2016

| System                    | Multiplexität   | Virologie   | Mikrobiologie  | Humangenetik/<br>Onkologie |
|---------------------------|-----------------|---|--|----------------------------|
| Alere i-System            | Einzeltest      | FLU A/B   | GAS  |                            |
| bioMérieux<br>FilmArray   | Multiplex-Assay | Gastrointestinales Panel: 22 häufig vorkommende gastrointestinale Erreger (Viren, Bakterien, Protozoen)<br>Respiratorisches Panel: 20 respiratorische Viren und Bakterien |  |                            |
| Roche Cobas<br>LIAT       | Einzeltest      | FLU A/B   | GAS  |                            |
|                           | Multiplex-Assay | FLU A/B + RSV   |  |                            |
| Atlas io                  | Einzeltest      | NORO  | CT, NG, TV, MG, CDI, MRSA                            |                            |
|                           | Multiplex-Assay |   | CT + NG + TV + MG                                    |                            |
| Spartan RX<br>Mikro-Array |                 |   |  | CYP 2C20                   |
| Cepheid<br>GeneXpert      | Einzeltest      | HIV <sup>a</sup> , HBV <sup>b</sup> , HCV, HPV,<br>FLU A/B, EBO, EV, NORO,  | GBS, CT, NG, TV, MTB/RIF,<br>CDI, MRSA, VRE, CARBA-R | BCR-ABL                    |
|                           | Multiplex-Assay | FLU A/B + RSV   |  | Faktor II + V Mutation     |

*BCR-ABL* Transkriptionsprodukt BCR-ABL; *CARBA-R* Carapenem-resistente Enterobakterien; *CDI* Clostridium difficile; *T* Chlamydia trachomatis; *FLU A/B* Influenza A/B; *EBO* Ebolavirus; *EV* Enterovirus; *GAS* Gruppe-A-Streptokokken; *GBS* Gruppe-B-Streptokokken; *MRSA* Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus; *MG* Mycoplasma genitalium; *MTB/RIF* Mycobacterium tuberculosis/Rifampicin-Resistenz; *NG* Neisseria gonorrhoeae; *NORO* Norovirus; *RSV* respiratorisches Synzytialvirus; *TV* Trichomonas vaginalis

<sup>a</sup> auch quantitativ, als Viruslastbestimmung; <sup>b</sup> für 2016 geplant.

es sie gibt, bilden sie oftmals nur Teilaspekte ab. Die Schwierigkeit liegt zumeist darin, dass die Problematik der Wirtschaftlichkeit und des medizinischen Nutzens einer patientennahen Testdurchführung vielschichtig ist und sämtliche Aspekte darüber hinaus eng miteinander verknüpft sind. Eine globale Beantwortung dieser Frage ist deshalb nicht möglich, eine gut begründete Einschätzung hängt vielmehr von Umständen des konkreten Einzelfalles ab. Hinzu kommt, dass viele im Ausland erhobene Studiendaten nicht ohne weiteres auf die Situation in Deutschland übertragbar sind, da die hiesigen Krankenhäuser gegenüber den Krankenkassen nach dem German-DRG-System abrechnen.

Es ist jedoch in naher Zukunft damit zu rechnen, dass die POCT-Verfahren in der allgemeinen medizinischen Versorgung eine zunehmende Rolle spielen werden, da mit der zu erwartenden abnehmenden Arztdicht, insbesondere in Flächenländern und ländlichen Regionen sich die Patientenversorgung maßgeblich verschlechtern wird. Hier müssen

neue Wege der Versorgung etabliert werden um eine hochqualitative Versorgung in Nicht-Metropolregionen aufrecht zu erhalten. Die POCT-basierte Labordiagnostik wird hierbei einen hohen Stellenwert erhalten.

## 20.9 Molekulares MRSA-Screening

Ein genauerer Blick auf die Problematik des molekularen MRSA-Screenings mag das Spannungsfeld zwischen Wirtschaftlichkeit einerseits und medizinischen Nutzen andererseits exemplarisch verdeutlichen [41]. Besser und schneller als viele Routine-Kulturverfahren sind die modernen PCR Tests in der Lage, das Vorhandensein einer nasalen MRSA-Besiedlung nachzuweisen. Unstrittig ist: je schneller nach Erhebung eines positiven MRSA-Status Hygienemaßnahmen ergriffen werden, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer Übertragung auf andere Patienten kommt [41].

Setzt man die Sachkosten von MRSA-Kultur (ca. 3–5 €; bei positivem Befund ca. 10–15 €) und PCR (Einzeltest Kartusche ca. 30–40 €) in Relation zueinander, so dürfte die PCR mindestens um den Faktor 2–3 teurer sein als das kulturelle Verfahren. Betrachtet man den Zusatzaufwand für die PCR-Durchführung allerdings vor dem Hintergrund, dass jede MRSA-Übertragung, die durch rechtzeitige Erkennung verhindert wird, der Klinik mehrere Tausend Euro an Mehrkosten spart, wendet sich das Kostenverhältnis zugunsten der PCR. Selbst eine erfolgreiche Kodierung in der Systematik der DRG-Fallpauschalen könnte die von einer MRSA-Übertragung verursachten Mehrkosten nur teilweise ausgleichen, und abgesehen davon bedeutet jeder vermeidbare MRSA-Fall einen potenziellen Imageverlust, den die meisten Kliniken aus nachvollziehbaren Gründen (z. B. Angst vor Erlösausfällen durch Nicht-Einweisung) unbedingt zu vermeiden suchen [41].

Da aus finanziellen Gründen ein Screening aller Patienten eines Krankenhauses nicht darstellbar ist, konzentriert sich die Kosten-Nutzen-Betrachtung letztlich auf die Frage, für welche Gruppe von Patienten sich der Aufwand, durch eine PCR-gestützte Analytik besonders schnell den MRSA-Status zu erheben, lohnt, und für welche andere Gruppe möglicherweise ein kulturelles Screening ausreicht. Eine abschließende Antwort auf diese Frage (z. B. in Form größerer Metaanalysen) gibt es derzeit noch nicht, jedoch lässt sich anhand der bislang publizierten Daten wenigstens vermuten, dass nur bei Patienten mit einem besonders hohen MRSA-Risiko bzw. in Bereichen mit einer hohen MRSA-Prävalenz der Nutzen eines molekularen MRSA-Screenings die Kosten überwiegt [41]. Deutsche Krankenhäuser sind momentan allerdings noch zögerlich: Solange allgemeinverbindliche Empfehlungen (z. B. des Robert-Koch-Instituts, Berlin) zu den molekularbiologischen Tests fehlen, wird die MRSA-PCR angesichts der hohen Kosten und aufgrund organisatorischer Hemmnisse (fehlende gut funktionierende Hygienestrukturen) entweder gar nicht oder nur in ausgewählten Fragestellungen (meist zur schnellen Steuerung der Bettenkapazität) durchgeführt.

## Literatur

1. Abd El Wahed A, El-Deeb A, El-Tholoth M, et al. (2013) A Portable Reverse Transcription Recombinase Polymerase Amplification Assay for Rapid Detection of Foot-and-Mouth Disease Virus. *PLoS One* 8:e71642
2. Abd El Wahed A, Patel P, Faye O, et al. (2015) Recombinase Polymerase Amplification Assay for Rapid Diagnostics of Dengue Infection. *PLoS One*:e0129682
3. Abd El Wahed A, Patel P, Heidenreich D, Hufert FT, Weidmann M (2013) Reverse transcription recombinase polymerase amplification assay for the detection of middle East respiratory syndrome coronavirus. *PLoS Curr* 5
4. Abd El Wahed A, Weidmann M, Hufert FT (2015) Diagnostics-in-a-Suitcase: Development of a portable and rapid assay for the detection of the emerging avian influenza A (H7N9) virus. *J Clin Virol* 69:16–21
5. Adcock PM, Stout GG, Hauck MA et al. (1997) Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis* 16: 842–846
6. Bon F, Kaplon J, Metzger MH, Pothier P (2007) Evaluation of seven immunochromatographic assays for the rapid detection of human rotaviruses in fecal specimens. *Pathol Biol (Paris)* 55: 149–153
7. Bosevska G, Panovski N, Janceska E, Mikik V, Topuzovska IK, Milenkovic Z (2015) Comparison of Directigen Flu A+B with Real Time PCR in the Diagnosis of Influenza. *Folia Med (Plovdiv)* 57:104–110
8. Brandt CD, Arndt CW, Evans GL et al. (1987) Evaluation of a latex test for rotavirus detection. *J Clin Microbiol* 25: 8000–8002
9. Branson BM (2003) Point-of-care rapid tests for HIV antibody. *J Lab Med* 27: 288–295
10. Bruu AL, Hjetland R, Holter E et al. (2000) Evaluation of 12 commercial tests for detection of Epstein-Barr virus-specific and heterophile antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 7: 451–456
11. Cruciani M, Nardi S, Malena M, Bosco O, Sperlioni G, Mengoli C (2004) Systematic review of the accuracy of the ParaSight-F test in the diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria. *Med Sci Monit* 10: MT81–MT88
12. Escadafal C, Faye O, Sall AA, et al. (2014) Rapid molecular assays for the detection of yellow fever virus in low-resource settings. *PLoS Negl Trop Dis* 8:e2730
13. Euler M, Wang Y, Heidenreich D, et al. (2013) Development of a panel of recombinase polymerase amplification assays for detection of biothreat agents. *J Clin Microbiol* 51:1110–1117
14. Ewig S, Tuschy P, Fätkenheuer G (2002) Diagnosis and treatment of *Legionella pneumoniae*. *Pneumologie* 56: 695–703
15. Farhat SE, Finn S, Chua R et al. (1993) Rapid detection of infectious mononucleosis-associated heterophile antibodies by a novel immunochromatographic assay and a latex agglutination test. *J Clin Microbiol* 31: 1597–1600

16. Faye O, Faye O, Soropogui B, et al. (2015) Development and deployment of a rapid recombinase polymerase amplification Ebola virus detection assay in Guinea in 2015. *Euro Surveill* 20
17. Friedewald S, Finke EJ, Dobler G (2006) Near patient testing in exceptional situations. *J Lab Med* 30: 211–218
18. Gatti S, Gramegna M, Bisoffi Z et al. (2007) A comparison of three diagnostic techniques for malaria: a rapid diagnostic test (NOW Malaria), PCR and microscopy. *Ann Trop Med Parasitol* 101: 195–204
19. Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC et al. (2003) Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 36: 286–292
20. Gutierrez J, Rodriguez M, Maroto C, Piedrola G (1997) Reliability of four methods for the diagnosis of acute infection by Epstein-Barr virus. *J Clin Lab Anal* 11: 78–81
21. Honest H, Sharma S, Khan KS (2006) Rapid tests for group B streptococcus colonization in laboring women: a systematic review. *Pediatrics* 117: 1055–1066
22. Iqbal J, Khalid N, Hira PR (2002) Comparison of two commercial assays with expert microscopy for confirmation of symptomatically diagnosed malaria. *J Clin Microbiol* 40: 4675–4678
23. Jokela P, Vuorinen T, Waris M, Manninen R (2015) Performance of the Alere i influenza A&B assay and mariPOC test for the rapid detection of influenza A and B viruses. *J Clin Virol* 70:72–76
24. Junker R, Schlebusch H, Luppä PB (2010) Point-of-care testing in hospitals and primary care. *Dtsch Arztebl Int* 107:561–567
25. Kehl KS, Havens P, Behnke CE, Acheson DW (1997) Evaluation of the premier EHEC assay for detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 35: 2051–2054
26. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34: 1589–1596
27. Lasocki S, Scanvic A, LeTurdu F et al. (2006) Evaluation of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay in intensive care patients hospitalized for pneumonia. *Intensive Care Med* 32: 1766–1772
28. Mackenzie AM, Lebel P, Orrbine PC et al. (1998) Sensitivities and specificities of premier *E. coli* O157 and premier EHEC enzyme immunoassays for diagnosis of infection with verotoxin (Shiga-like toxin)-producing *Escherichia coli*. The SYNORB Pk Study investigators. *J Clin Microbiol* 36: 1608–1611
29. Mahilum-Tapay L, Laitila V, Wawrzyniak JJ et al. (2007) New point of care chlamydia rapid test – bridging the gap between diagnosis and treatment: performance evaluation study. *BMJ* 335: 1190–1194
30. Nguyen TA, Khamrin P, Takanashi S et al. (2007) Evaluation of immunochromatography tests for detection of rotavirus and norovirus among Vietnamese children with acute gastroenteritis and the emergence of a novel norovirus GII.4 variant. *J Trop Pediatr* 53: 264–269
31. Nguyen Van JC, Camelena F, Dahoun M, et al. (2016) Prospective evaluation of the Alere i Influenza A&B nucleic acid amplification versus Xpert Flu/RSV. *Diagn Microbiol Infect Dis* 85(1):19–22
32. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD et al. (2000) Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. Neuraminidase inhibitor flu treatment investigator group. *Lancet* 355: 1845–1850
33. O'Connor D, Hynes P, Cormican M, Collins E, Corbett-Feeney G, Cassidy M (2001) Evaluation of methods for detection of toxins in specimens of feces submitted for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 39: 2846–2849
34. Palmer CJ, Lindo JF, Klaskala WI et al. (1998) Evaluation of the OptiMAL test for rapid diagnosis of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* malaria. *J Clin Microbiol* 36: 203–206
35. Rani R, Corbett G, Killough R, Curless E (2002) Is there any role for rapid tests for *Chlamydia trachomatis*? *Int J STD AIDS* 13: 22–24
36. Reinert RR (2007) Rapid streptococcal antigen detection tests. *J Lab Med* 31: 280–293
37. Saison F, Mahilum-Tapay L, Michel CE et al. (2007) Prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection among low- and high-risk Filipino women and performance of *Chlamydia* rapid tests in resource-limited settings. *J Clin Microbiol* 45: 4011–4017
38. Schmidt WP (2003) Malaria rapid tests – perspectives for malaria endemic and non-endemic regions. *J Lab Med* 296–301
39. Schweiger B (2006) Influenza rapid tests – advantages and limitations. *J Lab Med* 30: 219–225
40. Smith MD, Derrington P, Evans R et al. (2003) Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation *J Clin Microbiol* 41: 2810–2813
41. Stürenburg E (2009) Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from clinical samples: methods, effectiveness and cost considerations. *Ger Med Sci* 7:Doc06
42. Svahn A, Magnusson M, Jägdahl L, Schloss L, Kahlmeter G, Linde A (1997) Evaluation of three commercial enzyme-linked immunosorbent assays and two latex agglutination assays for diagnosis of primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Microbiol* 35: 2728–2732
43. Swain GR, McDonald RA, Pfister RJ, Gradus MS, Sedmak GV, Singh A (2004) Decision analysis: point-of-care chlamydia testing vs. laboratory-based methods. *Clin Med Res* 1: 29–35
44. Teel LD, Daly JA, Jerris RC et al. (2007) Rapid detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* by optical immunoassay. *J Clin Microbiol* 45: 3377–3380
45. van den Berg RJ, Bruijnesteijn van Coppenraet LS, Gerritsen HJ, Endtz HP, van der Vorm ER, Kuijper EJ (2005)

- Prospective multicenter evaluation of a new immuno-assay and real-time PCR for rapid diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Clin Microbiol* 43: 5338–5340
46. Vanpoucke H, De Baere T, Claeys G et al. (2001) Evaluation of six commercial assays for the rapid detection of *Clostridium difficile* toxin and/or antigen in stool specimens. *Clin Microbiol Infect* 7: 55–64
  47. Warpakowski A (2006) Ärztezeitung online. Schnelltest – mehr Patienten erfahren HIV-Status. Ausgabe am 21.08.2006; [www.aerztezeitung.de/docs/2006/08/21/145a1102.asp](http://www.aerztezeitung.de/docs/2006/08/21/145a1102.asp)
  48. Weitzel T, Reither K, Mockenhaupt FP et al. (2007) Field evaluation of a rota- and adenovirus immunochromatographic assay using stool samples from children with acute diarrhea in Ghana. *J Clin Microbiol* 45: 2695–2697
  49. Widjaja S, Cohen S, Brady WE et al. (1999) Evaluation of a rapid assay for detection of *Chlamydia trachomatis* infections in outpatient clinics in South Kalimantan, Indonesia. *J Clin Microbiol* 37: 4183–4185
  50. Yin YP, Peeling RW, Chen XS et al. (2006) Clinic-based evaluation of Clearview *Chlamydia* MF for detection of *Chlamydia trachomatis* in vaginal and cervical specimens from women at high risk in China. *Sex Transm Infect* 82 (Suppl 5): v33–v37