

Schnell oder gar nicht





Was unterscheidet einen Schnellzug von einem Schnelltest? Auf den ersten Blick mag das wie eine Scherzfrage klingen, aber wer sich das Bild vom vereisten ICE vor Augen hält, kommt zu einer durchaus ernsthaften Antwort.

ICEs sind überaus leistungsfähig und schnell; dasselbe gilt für medizinische Labore. Wenn nun aber der ICE vereist (oder anderweitig nicht verfügbar ist), muss man auf eine Ersatzlösung wie zum Beispiel ein Taxi umsteigen – egal was es kostet. Und wenn ein leistungsfähiges Labor nicht verfügbar ist...?

Hier schließt sich der Kreis: Dann bietet es sich an, auf Schnelltests umzusteigen. In die Arztpraxen mit ihren limitierten Labormöglichkeiten haben sie bereits Einzuges gehalten, und auch im Krankenhaus gibt es geeignete Fragestellungen: Ist ein Patient aus dem Pflegeheim mit MRSA besiedelt (S. 210)? Leidet ein heparinierter Patient mit erniedrigten Thrombozytenwerten an der lebensgefährlichen *heparininduzierten Thrombozytopenie* (S. 222)?

Für die entsprechende PCR- oder Immunodiagnostik benötigt man ein schnelles, leistungsfähiges Labor, aber das haben rund tausend Krankenhäuser in Deutschland mittlerweile „*outsourct*“. Bis der Befund vom weit entfernten Einsendelabor zurückkommt, ist es oftmals zu spät. Der Pflegeheimpatient musste längst auf Verdacht isoliert, Heparin vorsichtshalber durch ein teures Alternativpräparat ersetzt werden.

So gilt: Man braucht solche Laborwerte entweder schnell oder gar nicht. Die Techniken und Systeme, die wir auf den nächsten Seiten vorstellen, bieten inzwischen auch Krankenhäusern ohne Speziallabor die Möglichkeit, eine anspruchsvolle Analytik vor Ort durchzuführen – egal was es kostet. Den höheren Preis haben die Schnelltests mit dem Taxifahren gemeinsam.

gh

Eine Domäne der Fachleute

Gastkommentar

Bei aller Begeisterung für die Erschließung neuer Marktsegmente in der Labordiagnostik muss man unter fachlichen Gesichtspunkten gerade im Fall der „Schnelltests“ zur Vorsicht mahnen. Es ist schon korrekt, dass Tests mit unmittelbaren Auswirkungen auf die Therapie so patientennah wie möglich verfügbar sein sollten, und unbestritten haben neue Testformate die Durchführung und Ableseung einfacher gemacht. Trotzdem bleibt Labordiagnostik eine Domäne der Fachleute. Selbst die ubiquitär anzutreffenden Blutzuckermessgeräte liefern immer wieder Ergebnisse, die der labormedizinisch Unerfahrene nicht deuten kann. Im Idealfall ruft er dann verzweifelt den Laborarzt an, im Normalfall aber trifft er falsche Entscheidungen.

Auch die ökonomische Seite darf nicht außer Acht gelassen werden: In Allgemein- und Facharztpraxen versprechen Schnelltests nicht nur schnelle Ergebnisse, sondern auch zusätzliche Honorare. Immer wieder flattern uns Prospekte ins Haus, die ganz unverhohlen mit großzügigen Abrechnungsmöglichkeiten „außerhalb des Budgets“ werben. Alleinige wirtschaftliche Anreize dürfen niemals Anlass für eine medizinische Untersuchung sein. Deshalb vertritt der Berufsverband Deutscher Laborärzte (BDL) die Auffassung, dass die Trennung zwischen Indikationsstellung und Testdurchführung gerade bei wirtschaftlich attraktiven Laboruntersuchungen gewährleistet sein muss.



Dr. Andreas Bobrowski
Berufsverband Deutscher Laborärzte e. V.
andreas.bobrowski@labor-luebeck.de



Mikrobiologische Schnelltests im Krankenhaus

Sofortnachweis spart Kosten

Schnelltests für die Infektionsdiagnostik erschließen derzeit im Krankenhaus neue Marktsegmente, z. B. beim MRSA-Screening oder zum HIV-Ausschluss bei Nadelstichverletzungen.

Schnelltests kennt jeder medizinische Laie aus der Apotheke. Manche beherrschen nur einfache Farbreaktionen, zum Beispiel für den Nachweis von Blut im Stuhl bei der Darmkrebsvorsorge, andere sind kompliziert aufgebaute Analysensysteme, etwa zur immunochemischen Bestimmung des Schwangerschaftshormons hCG (siehe Kasten S. 211).

Für den Benutzer ist der Grad der Komplexität allerdings nicht erkennbar: Schnelltests sind einfach in der Handhabung, lassen sich ohne labormedizinische Fachkenntnisse durchführen und können häufig ohne Geräte mit freiem Auge abgelesen werden. Deshalb kommen sie nicht nur bei der Selbsttestung durch Laien, sondern auch in Arztpraxen, bei der Polizei oder im Rettungswagen zum Einsatz – kurz überall dort, wo ein Labor benötigt wird, aber nicht vorhanden ist.

Infektionstests im Krankenhaus

Ein noch relativ junges Marktsegment ist der stationäre Sektor, der sich etwa seit der Jahrtausendwende in einem tiefgreifenden Umbruch befindet. Wo früher jedes Haus ein eigenes, großzügig ausgestattetes Labor hatte, ist heute selbst in größeren Kliniken eines Verbunds oft nur noch ein

Satellitenlabor für Notfälle vorhanden. Der Großteil der Analysen wird in die niedergelassene Laborarztpraxis versandt – per Fahrdienst, LKW oder ICE. Dies gilt in besonderem Maße für die Mikrobiologie.

Trotzdem erwachsen gerade hier laufend neue Anforderungen vor dem Hintergrund möglichst kurzer Liegezeiten, aktualisierter Standards durch die Fachgesellschaften und nicht zuletzt durch eine längst überfällige, ständig wachsende Sensibilisierung im Bereich der Hygiene. Nicht unerhebliche Kosten und logistische Probleme entstehen unter anderem durch Isolierung von Patienten, bei denen der Verdacht auf einen Infektionsherd mit multiresistenten Keimen besteht. Schon die Mindestanforderungen an die Hygienestandards der Kliniken durch das PEI (Paul-Ehrlich-Institut) weisen große Patientengruppen aus, die vor der Aufnahme ein MRSA-Screening erfordern, zum Beispiel bei Einweisungen von Dialysestationen oder aus Pflegeheimen.

Allein schon die Menge der betroffenen Patienten macht den hohen Stellenwert deutlich, den eine schnelle MRSA-Diagnostik heute hat. Der gängige Keimnachweis auf der Chromagarplatte ist zwar preisgünstig, doch das Ergebnis liegt erst nach ein bis zwei Tagen vor.

Bild: © Jezber - Fotolia.com

Sofortiges Screening der Risikogruppen mit einem PCR-Schnelltest – möglichst noch in der Aufnahmestation – erlaubt ein wesentlich effizienteres Belegungsmanagement, minimiert die Gefährdung der Patienten im Haus und leistet natürlich seuchenhygienisch wertvolle Dienste. Bedenkt man, welche Kosten auf ein Krankenhaus zukommen, wenn die MRSA-Situation außer Kontrolle gerät oder teure Ressourcen für zu lange, vorsorgliche Isolationen verbraucht werden, wird die vergleichsweise kostenträchtige Sofortanalytik gesamtökonomisch gesehen preiswert.

Nicht nur im Bereich der Hygieneüberwachung spielt schnelle Vor-Ort-Diagnostik eine wichtige Rolle. Infektionen mit dem Influenzavirus (H1N1, H1N5 usw.) bei alten Menschen, *Respiratory Syncytial Virus* (RSV) bei Kindern oder *Clostridium difficile* bei antibiotisch vorbehandelten Patienten lassen sich heute mit Schnelltests sicher erkennen, so dass keine Zeit für die initial richtige, manchmal lebensrettende Therapie verloren geht.

Ein weiteres wichtiges Beispiel sind die sogenannten „Nadelstichverletzungen“ des Personals mit scharfen oder spitzen Gegenständen. Der Ausschluss einer eventuellen HIV-Infektion bei dem Patienten, mit dessen Blut man in Kontakt gekommen ist, entscheidet hier über Maßnahmen zur raschen Prophylaxe.

Die Techniken

In der medizinischen Mikrobiologie kommen Schnelltests sowohl für den Erregernachweis als auch für die Bestimmung von Toxinen und Antikörpern in Frage (Übersicht siehe nächste Seite). Im Markt verbreitet sind Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT) mit Kassettengeräten sowie immunologische Verfahren wie ELISA oder Dot Blot. Besonders der *Lateral Flow Immuno Assay* (LFIA) hat sich durchgesetzt; er kombiniert das

physikalisch-chemische Verfahren der Chromatografie mit einer spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion. Diese Tests können mit bloßem Auge abgelesen werden; ein spezieller Reader mit EDV-Anschluss dokumentiert die Ergebnisse jedoch noch sicherer.

Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT) wie die PCR oder isotherme Verfahren wie *branched DNA* (bdDNA) können winzige Mengen von Bakterien und Viren anhand ihres Erbmateriale nachweisen. Waren diese Methoden noch vor wenigen Jahren eine Domäne von Speziallaboratorien, so verwendet man heute zunehmend geschlossene Kassettensysteme und künftig wohl auch *Lab-on-a-Chip*-Lösungen, die sich

für den patientennahen Einsatz eignen. Bei ihnen ist vor allem der ausgezeichnete negativ-prädiktive Wert (nPV) hervorzuheben, der aus der extremen Empfindlichkeit resultiert: Das heißt, dass sie das Vorliegen des vermuteten Keims mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen können. Ist der Befund positiv, so muss sich eine weiterführende serologische oder mikrobiologische Labordiagnostik anschließen, um die Verdachtsdiagnose zweifelsfrei zu bestätigen. 🌸

Harald Maier

Kreiskliniken Altötting-Burghausen

h.maier@krk-aoe.de

Dr. Gabriele Egert

Mitglied der Redaktion

Schwanger oder nicht schwanger?



Das ist die Frage. Hinter der einfachen Ablesung verbirgt sich eine recht komplizierte immunochemische Nachweisreaktion für das Hormon hCG. Dasselbe Testprinzip lässt sich für viele andere Antigene sowie im Umkehrschluss auch für Antikörper (zum Beispiel gegen Infektionserreger) einsetzen.

Die Patientenprobe, im obigen Fall Urin, durchläuft dabei ein aus verschiedenen Materialien und Zonen bestehendes Trägervlies im Teststreifenformat. Der einzige manuelle Schritt ist der Auftrag der Probe auf das Applikationsvlies. Von dort läuft die von etwaigen Störsubstanzen befreite und pH-optimierte Probe in ein Reagenzienvlies mit spezifischen Antikörpern, die zur Reaktionsverstärkung meist mit kolloidalem Gold markiert wurden.

Hier findet die erste Antigen-Antikörperreaktion statt. Danach wandert der markierte Komplex weiter in eine Polymermembran, auf der Antikörper für die optische Nachweisreaktion in zwei Linien immobilisiert sind. Die Testlinie besteht aus einem Antikörper gegen das Antigen und hält den primären Antigen-Antikörper-Kolloid-Komplex fest. Ungebundene Kolloid-Antikörper-Komplexe wandern weiter und reagieren in einer zweiten Linie (Kontrolllinie).

Das kolloidale Gold sorgt für eine rötliche Verfärbung. Bei negativem Testergebnis ist nur die Kontrolllinie sichtbar, im positiven Fall auch die Testlinie.

vorher

Probe



Goldmarkierte Antikörper Testlinie Kontrolllinie

nachher



Höherer Nutzwert

24/7-Verfügbarkeit, *just in time* und *on demand*, *turnaround* und *hands-on time* – das sind die Schlagworte, die im Zusammenhang mit Schnelltests besonders häufig fallen. Den höheren Nutzwert muss der Anwender individuell gegen die in der Regel höheren Kosten selbst abwägen. Für die Gewinnung des infektiösen Probenmaterials gelten zum Teil strenge Auflagen seitens des Robert-Koch-Instituts, so dass die Bearbeitung beispielsweise bei Verdacht auf Influenza oder *Respiratory Syncytial Virus (RSV)* dem medizinischen Personal obliegt.

Für die Infektionsdiagnostik stellen wir hier beispielhaft den Nachweis von Proteinen mit einem immunchemischen Test und von Nukleinsäuren mit der Real Time PCR vor. Dass so komplexe Verfahren als Schnelltests heute von Anwendern ohne labormedizinische Fachkenntnisse durchgeführt werden können, ist ein bemerkenswerter Fortschritt der Medizintechnik.

Für die semiquantitative Bestimmung von Antigenen und Antikörpern findet sich im Markt eine große Auswahl von *Lateral Flow Immuno Assays*. Die Anbieter reichen von A wie Alere (Clearview- und Binax Now Serie) und B wie Beckman Coulter (Icon-Serie) über Chembio, First Diagnostics, Life Assay, Meridian Bioscience, OSOM Rapid Diagnostics und Quidel Corporation bis V wie Vircell Microbiologists. Beim *Nucleic Acid Testing (NAT)* besitzt die Firma Cepheid mit der Gene Xpert Serie derzeit ein Alleinstellungsmerkmal. Andere Hersteller wie Alere, Idaho Technologies und Greiner arbeiten an Alternativen.

Alere BinaxNOW®

Die Schnelltests der Alere BinaxNOW-Serie werden weltweit eingesetzt, um eine Vielzahl von Infektionskrankheiten direkt am Point-of-Care zu diagnostizieren. Sie weisen die Erreger über charakteristische, als Antigene wirksame Proteine nach.

Testcharakteristika

- qualitativer Antigennachweis
- Lateral Flow Immuno Assay Verfahren
- mit wenigen Handgriffen bedienbar
- mit mehreren Probenmaterialien aus dem Nasenrachenraum einsetzbar
- Resultat innerhalb von 15 Minuten
- externe positive und negative Kontrollen
- beide Tests (Influenza A & B + RSV) lassen sich hervorragend miteinander kombinieren.



Die Testkarten mit Nucleoproteinen von Influenza A und B Viren bzw. Fusionsprotein des RSV als Antigene. Anwendung RSV bei Kindern unter 5 Jahren. Besonders unreife Säuglinge sind durch das RSV sehr gefährdet.

Die Alere GmbH ist einer der führenden Anbieter von Point-of-Care-Diagnostik mit einem breiten Portfolio für Klinik, Labor und Arztpraxis.

Kontaktinformation

Alere GmbH • Dr. Moritz Paehler • Tel. 0221/27143-0 • moritz.paehler@alere.com • www.alere.de



Cepheid® Xpert Flu Assay: Der Goldstandard RT-PCR als Schnelltest

Wie alle PCR-Assays von Cepheid eignet sich auch der Xpert Flu Assay ideal für den patientennahen Einsatz mit geringem personellem Aufwand. Die Real Time (*reverse transcriptase*) PCR ist heute der Goldstandard der Influenza-Diagnostik. Der Test wird absolut kontaminationsfrei in einer Einweg-Kartusche abgearbeitet und ist 24 Stunden an allen sieben Wochentagen verfügbar.



Assay-Steckbrief

- Unterscheidung zwischen Flu A und B
- Nachweis von 2009 H1N1 unter 1 Minute „hands-on“ Zeit
- weniger als 75 Minuten TAT
- rund um die Uhr verfügbar

Messung „on demand“

Nach einer Bearbeitungszeit von einer Minute (inkl. Probenvorbereitung) und einer Messdauer von rund einer Stunde steht das Resultat fest: Der Patient leidet an einer Influenza 2009 H1N1, an Influenza A oder B – oder seine Symptome sind ganz anderen Ursprungs. Für den betroffenen Patienten können so bereits kurz nach der Aufnahme bzw. dem ersten Arztkontakt die passenden Maßnahmen – sei es Isolierung oder zielgerichtete Therapie – ergriffen werden.

Kontaktinformation

Cepheid Europe • Dr. Jürgen Becker • Tel. 069/50 50 60 565 • Juergen.Becker@cepheid.com

ge

Allergieschnelltests

Allergien werden immer häufiger. Als Ursachen gelten verbesserte Hygiene, industrielle Ernährung und ein gestörtes Ökosystem im Darm. 40 Prozent unserer Heranwachsenden zeigen heutzutage eine erhöhte Allergiebereitschaft, doch nur die Hälfte von ihnen entwickelt wirklich allergischen Schnupfen, Asthma und/oder Neurodermitis. Diverse Proteine in Pollen, Hausstaubmilben, Tierepithelien, Schimmelpilzen und Nahrungsmitteln bringen diese „Atopiker“ dazu, Immunglobuline der Klasse E (IgE) zu produzieren. Diese kann man entweder mit einem Hauttest oder durch spezifische IgE-Bestimmungen nachweisen. Neben klassischen Laborverfahren werden zunehmend auch Schnelltests angeboten. Was ist davon zu halten?

Pro & Contra

In der ärztlichen Praxis kommt dem Pricktest – sprich dem in-vivo-Nachweis von IgE auf Mastzellen in der Haut – nach wie vor die größte Bedeutung zu. Er ist einfach durchzuführen und kostengünstig, für den Patienten jedoch eher unangenehm und immer mit dem Risiko des anaphylaktischen Schocks verbunden. Zudem kann die Prick-Testung selbst zur Ausbildung neuer Sensibilisierungen führen.

Die Bluttestung auf spezifisches IgE ist hingegen für den Patienten risikofrei. Sie kann in einem Speziallabor oder aber auch beim Hausarzt erfolgen, wenn dort ein Schnelltest zur Verfügung steht. So lassen sich Anamnese und objektive Laboraten einfach und relativ kostengünstig miteinander verbinden.

Das Screening beim Nichtspezialisten dient vor allem dem Ausschluss einer vermuteten Allergie. Ein positives Testergebnis weist nur die Allergiebereitschaft, nicht die allergische Erkrankung nach. Dennoch ist eine unmittelbare Beratung in „Standardfällen“ möglich, und eine Überweisung zum Facharzt kann gezielter erfolgen. Allergie-Schnelltests gibt es in unterschiedlichen Formaten, zum Beispiel als Multiparameter-Dipstick, als *Lateral Flow Immunoassay* für Einzel- oder Profiltests (meist zehn Allergene) sowie als 12- und 20-Parameter Dot Blot. Die Handson-Zeit liegt bei wenigen Minuten, die Ablesung erfolgt abhängig vom Testprinzip nach Minuten bis Stunden.

Bei verantwortungsvoller Handhabung steigern Schnelltests die diagnostische Kompetenz des Hausarztes und erhöhen die Anzahl richtig diagnostizierter Allergiker – vor allem in der großen



Gruppe der Patienten, die ansonsten gar nicht bis zum Facharzt gelangen würden.

Dr. Lars von Olleschik-Elbheim
DST Diagnostische Systeme & Technologien GmbH
Lars.vonOlleschik-Elbheim@dst-diagnostic.com

Aus zwei Gründen spielen Schnelltests für IgE in Deutschland bisher so gut wie keine Rolle. A: Die Kostenerstattung für Blut-Screeningtests auf IgE ist unzureichend. Und B: Der Pricktest reicht in der Regel aus, um eine Sensibilisierung gegen die häufigsten Allergene ohne Labor nachzuweisen. Da die Hauttest-Extrakte zudem von Allergenherstellern häufig durch Produkte zur Hyposensibilisierung quersubventioniert werden, spart sich der Arzt beim Pricktest die Sachkosten.

Von solchen wirtschaftlichen Erwägungen einmal abgesehen ist ein IgE-Schnelltest wegen der polyklonalen, außerordentlich heterogenen IgE-Antwort eine echte Herausforderung: Bei zehn Allergenquellen mit komplexem Proteinmix haben wir es mit zehn Tests zu tun, die alle technisch und klinisch evaluiert werden müssen. Bisher gelingt es nur großen klassischen Immunoassays für IgE, das Allergierisiko empfindlich genug zu erfassen. Schnelltests, egal ob auf Dot-Blot- oder Lateral-Flow-Basis, können da nicht mithalten.

Sind vielleicht strukturschwache Regionen oder ausländische Märkte, in denen es kaum Allergologen gibt, für Schnelltesthersteller interessant? Durchaus möglich; aber dort besteht die Herausforderung darin, positive Ergebnisse zu interpretieren, die nur in 50 Prozent zu Symptomen oder einer allergischen Erkrankung führen.

Fazit: Der gezielte Einsatz technisch und klinisch evaluierter Schnelltests hat durchaus Potenzial – wenn sie denn bezahlt und kompetent interpretiert werden. Andererseits kann die breite Anwendung ohne Beratung viel Verwirrung stiften, und damit ist weder Allergikern noch ihren Ärzten gedient.



Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe
Allergie- und Asthma Zentrum Westend, Berlin
kleine-tebbe@allergie-experten.de

Dieser Beitrag basiert auf Vorträgen, die die Autoren am 23.08.2012 in Berlin bei der Veranstaltungsreihe *Treffpunkt In-vitro-Diagnostik* unseres Medienpartners DiagnostikNetIBB e. V. zum Thema „Allergiediagnostik – Spezifischen Markern auf der Spur: Leitlinien, Schnelltests und aktuelle Trends“ hielten (Anm. der Redaktion).