

Thomas Meyer¹ · Christian G. Schüttler² · Eberhard Straube³ · R. Stefan Roß⁴ · Martin Stürmer⁵ · Klaus Jansen⁶ · Susanne Buder⁷ · Sigrid Nick⁸ · Hans-Jochen Hagedorn⁹ · Viviane Bremer⁶ · Norbert H. Brockmeyer¹⁰

¹Institut für Med. Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

²Institut für Medizinische Virologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Deutschland

³Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

⁴Institut für Virologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Duisburg, Deutschland

⁵Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

⁶Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

⁷Konsiliarlabor für Gonokokken, Vivantes-Klinikum Region Süd, Berlin, Deutschland

⁸Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Deutschland

⁹Labor Krone, Bad Salzufflen, Deutschland

¹⁰Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Schnelltest-Diagnostik sexuell übertragbarer Infektionen in niedrigschwelligen Einrichtungen

Gemeinsame Stellungnahme des RKI, PEI und der DSTIG

Einleitung

Schnelltests sind vor allem für Länder/Regionen mit schlechter Gesundheitsversorgung entwickelt worden, um Personen in entlegenen Regionen besser zu erreichen. Die Tests müssen unabhängig von einer in der Routine-Diagnostik z. T. aufwändigen Laborausstattung und ohne Kühlkette an Ort und Stelle einzusetzen sein und werden daher auch als Point-of-care-Test (POCT) bezeichnet. Die Durchführung soll schnell und einfach sein, nur akzeptable Kosten verursachen und trotzdem eine ausreichende Sensitivität und Spezifität garantieren. Diese Anforderungen werden unter dem Acronym ASSURED zusammengefasst: „affordable, sensitive, specific, user-friendly, rapid and robust, equipment-free, and deliverable (to those who need them)“ [1].

Auch in entwickelten Ländern mit flächendeckender Gesundheitsversorgung besteht die Nachfrage nach einer Schnelltestdiagnostik. Bei bestimmten Beratungsangeboten in „niedrigschwelligen Settings“

(ÖGD, HIV/AIDS-Beratungsstellen) werden Schnelltests u. a. auch bei Menschen eingesetzt, die über die Regelversorgung nur ungenügend erreichbar sind. Da das Testergebnis innerhalb kurzer Zeit vorliegt, können im Fall eines reaktiven Befundes unmittelbar weitere Maßnahmen (Probenentnahme für Bestätigungstests oder therapeutische Maßnahmen) durchgeführt werden. Potenziell können dadurch mehr Patienten einer Therapie zugeführt werden als durch die Testung in einem Labor, die aufgrund der Zeitverzögerung infolge Probentransport und Befundübermittlung in der Regel eine erneute Vorstellung des Patienten erfordert [2].

Schnelltests für den Nachweis von Antikörpern oder Antigenen basieren meistens auf dem Prinzip der Immunchromatographie/„lateral flow“-Technologie. Eine Vielzahl dieser Tests wird über das Internet offeriert und als angeblich zuverlässige Verfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität proklamiert. Nur einige Schnelltests wurden einer wissenschaftlichen Evaluierung unterzogen und waren dabei der Standarddiagnostik meistens

unterlegen. Eine deutlich bessere diagnostische Genauigkeit haben Schnelltests, die auf Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAAT) basieren [2].

Gemäß § 32 (2) MPG (<http://www.gesetze-im-internet.de/mpg/index.html>) ist für die Bewertung der technischen und medizinischen Anforderungen sowie der Sicherheit von In-vitro-Diagnostika (IVD), die Infektionskrankheiten betreffen, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zuständig. IVD für Erreger der Liste A (HIV, HBV und HCV) unterliegen einer strengen regulatorischen Kontrolle, die die Konformität der Testherstellung und eine ausführliche Leistungsbewertungsprüfung beinhaltet (Bestimmung der Sensitivität und Spezifität anhand von Referenzproben und Messung von Serokonversionspanels). Die Freigabe der Tests erfolgt von einer „Benannten Stelle“ (BS), einer staatlich überwachten Prüfstelle [3]. Auch Tests für *C. trachomatis*, die den Erregern der Liste B zugeordnet werden, benötigen die Konformitätsprüfung durch eine BS, die danach die CE-Kennzeichnung vergibt. Sie ist Voraus-

setzung für den Marktzugang in Europa. Geprüft wird jedoch nur die Herstellung nach Qualitätsrichtlinien, die Bewertung der Leistungsfähigkeit obliegt der Eigenverantwortung des Herstellers. Das CE-Kennzeichen repräsentiert daher kein Qualitätszeichen, sondern dokumentiert nur die Einhaltung der gesetzlichen Mindestanforderungen, lässt aber keine Rückschlüsse auf die Funktionalität und diagnostische Genauigkeit des Tests zu.

Eine neue Regelung der Rechtsvorschriften für Medizinprodukte in Europa wird Ende 2016 erwartet, die u. a. eine einheitliche Kontrolle durch die benannten Stellen, die Verbesserung der Sicherheit nach Inverkehrbringung, mehr Transparenz und eine geeignete Klassifizierung und Konformitätsbewertung für IVD zum Ziel hat. Vorgesehen ist eine neue Klassifizierung in 4 Kategorien (A-D, mit ansteigendem Risiko), wobei neben HIV, HBV und HCV auch *T. pallidum* in die Klasse (D) mit höchstem Risiko fallen wird. IVD für diese Erreger unterliegen dann einer Überprüfung der Chargenfreigabe durch eine BS und ein EU-Referenzlabor. *C. trachomatis* und Gonokokken werden als STI-Erreger in die Klasse C eingeteilt. Die Qualität der IVD für diese Erreger kann weiterhin durch den Hersteller evaluiert werden, wird aber zumindest stichprobenartig von einer BS geprüft (Kontrolle der Angaben zur Sensitivität und Spezifität in der Packungsbeilage).

HIV

Im Hinblick auf eine Reduktion der HIV-Übertragung und Neuinfektionsrate ist die Kenntnis des HIV-Status von zentraler Bedeutung. In Deutschland wird die Anzahl HIV-positiver Personen mit nicht diagnostizierter Infektion auf 14.000 geschätzt und repräsentiert somit ca. 16% aller HIV-Infizierten [4]. Mit Hilfe von Schnelltests könnte wahrscheinlich zumindest ein Teil dieser Patienten über ein niedrighwelliges Testangebot, z. B. in Gesundheitsämtern und AIDS-Beratungsstellen, oder durch HIV-Heimtests einer HIV-Diagnostik zugeführt werden.

Weltweit sind über 50 verschiedene HIV-Schnelltests über das Internet verfügbar, wovon 9 gegenwärtig eine FDA-Zulassung besitzen [5]. Diese in Studien

evaluierten Tests haben eine hohe Sensitivität und Spezifität, die in der Regel über 99% liegt und sind somit den konventionellen 4.-Generations-Tests (HIV-Antikörper/Antigen-Kombinationstests) fast gleichwertig [2, 6–8]. Eine Ausnahme stellen in der Frühphase der Infektion die meisten HIV-Schnelltests dar, welche nur Antikörper, aber kein Antigen detektieren [9]. Anhand der Untersuchung von Serokonversionspanels konnte gezeigt werden, dass positive Schnelltestergebnisse zwischen 10 und 19 Tage nach dem ersten positiven PCR Nachweis vorliegen, im Vergleich zu 7–8 Tage bei den aktuellen 4.-Generations-Tests [8]. Als bester Schnelltest schnitt in dieser Studie der Determine HIV-1/2 Ag/Ab-Combo-Test ab, der sowohl HIV-Antikörper als auch p24-Antigen erfasst. In der Evaluierungsstudie dieses Tests konnten allerdings nur 25% (2/8) der akuten Infektionen detektiert werden, wobei der Nachweis in allen Fällen auf der Antikörper-Komponente, aber nicht der Antigen-Komponente beruhte [6]. Inzwischen wurde der Determine-HIV-Schnelltest durch einen neueren Test von Alere ersetzt, mit dem frühe Infektionen besser detektiert werden können (Mitteilung M. Stürmer, D. Münstermann).

Wie bei den 4.-Generations-Combo-Tests schließt ein negatives Testergebnis eine frische Infektion nicht aus und muss durch eine Kontrolluntersuchung überprüft werden. Entsprechend der aktuellen Bewertung der HIV-Stufendiagnostik kann bei einem negativen Screeningtest eine HIV-Infektion mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden, wenn die letzte potentielle Exposition mehr als 6 Wochen zurückliegt und ein Testsystem der 4. Generation als Screeningtest verwendet wurde. Bei Verwendung eines Schnelltests oder eines Testsystems der 3. Generation beträgt aufgrund des größeren diagnostischen Fensters der Zeitraum seit der letzten potentiellen Exposition mindestens 12 Wochen, um eine HIV Infektion bei negativem Ergebnis auszuschließen [10]. Ferner ist zu bedenken, dass sich im Fall einer Prä-Expositionsprophylaxe das diagnostische Fenster vergrößert (um ca. 10 Tage für NAATs und um ca. 18 Tage für Testsysteme der 4. Generation). Andererseits bedeutet ein reaktiver Schnelltest keine

nachgewiesene HIV-Infektion, sondern muss wie jeder reaktive Suchtest durch eine Immunoblot- oder NAAT-Analyse bestätigt werden [10], wozu in der Regel die Analyse einer zweiten Blutprobe in einem Labor erforderlich ist.

Die meisten von der FDA zugelassenen HIV-Schnelltests können mit Serum, Plasma oder Kapillarblut (aus der Fingerbeere) durchgeführt werden. Bei einigen Tests kann auch orale Flüssigkeit verwendet werden. Dabei handelt es sich um sog. Crevicularflüssigkeit, das Exsudat aus dem Sulkus der Zahnfleischtaschen. Speichel ist für HIV-Schnelltests dagegen nicht geeignet [7]. Die unzureichende Sensitivität der Untersuchung von Speichel ist u. a. darauf zurückzuführen, dass die Antikörperkonzentration im Speichel nicht konstant und im Vergleich zu Blut deutlich niedriger ist. Zudem sind im Speichel keine IgM-AK nachweisbar und es können Interferenzen durch Rauchen, Mundhygiene und Nahrungsmittel auftreten. Im Vergleich zu Kapillarblut hat aber auch die Testung der Sulkusflüssigkeit eine niedrigere Sensitivität [7], die u. a. vermutlich mit der relativ schwierigen Materialgewinnung in Zusammenhang steht. Dennoch ist ein Schnelltest für orale Flüssigkeit (Ora-Quick, Ora Sure) in den USA als Heimtest zugelassen und kann dort in Drogerien erworben werden. Im Fall eines positiven Reaktionsausfalls wird über eine Telefon Hotline jederzeit Hilfe und Rat bzgl. des weiteren Vorgehens angeboten. Der Verkauf von HIV-Heimtests ist in Deutschland nach § 11 Abs. 3a des Medizinproduktegesetzes nicht erlaubt, da HIV-Tests nur an Ärzte, ambulante und stationäre Einrichtungen im Gesundheitswesen, Großhandel und Apotheken, sowie Gesundheitsbehörden des Bundes, der Länder und der Gemeinden abgegeben werden dürfen. Seit 2015 sind Heimtests aber auch in Frankreich und Großbritannien zugelassen und können über das Internet auch in Deutschland bezogen werden. Somit wird man auch in Deutschland zunehmend mit der Situation konfrontiert sein, dass Patienten mit positivem HIV-Heimtest eine dringende Beratung benötigen.

Neben den HIV-Schnelltests für den Nachweis von Antikörpern und Antigenen sind seit kurzem auch NAAT-basierte Schnelltests verfügbar. Die Eigenschaf-

ten von 4 dieser molekularen Schnelltests sind in **Tab. 1** angegeben. Die Tests von Alere und DRW (SAMBA) sind qualitative bzw. semiquantitative NAATs, die in erster Linie für den Einsatz in Afrika zur Diagnose konnataler Infektionen und zur Identifizierung Therapie-bedürftiger Patienten entwickelt wurden [11, 12]. Der SAMBA-Test gibt bei positivem Ergebnis an, ob die Viruslast über oder unter 1000 Kopien/ml liegt, eine Konzentration, die von der WHO als Grenzwert für die Behandlung therapie-naiver Patienten bzw. als Therapieziel bei Patienten unter antiretroviraler Therapie angesehen wird. Xpert (Cepheid) und Liat (Roche) sind quantitative HIV NAATs, die in Vergleichsstudien eine gute Übereinstimmung mit konventionellen HIV-NAATs zeigen [13–15]. Für Labore oder Kliniken in Deutschland können diese Testsysteme in Einzelfällen interessant sein, wenn Ergebnisse schnell benötigt werden (z. B. Schwangere vor der Entbindung mit unbekanntem HIV-Status oder Indexpersonen bei Nadelstichverletzung). NAAT-basierte Schnelltests können im Prinzip an Ort und Stelle durchgeführt werden, unterliegen aber den Anforderungen der Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBÄK) und kommen daher für Gesundheitsämter, Beratungsstellen oder Arztpraxen weniger in Betracht.

*Schnelltests die für die HIV Diagnostik eingesetzt werden können, beinhalten die in **Infobox 1** aufgelisteten, in Studien evaluierten und CE-zertifizierten Antikörper-Schnelltests sowie den auf PCR basierenden molekularen Schnelltest Xpert HIV-1 VL.*

Hepatitis B

Hepatitis-B-Schnelltests beruhen überwiegend auf dem Nachweis auf HBs-Antigen (HBsAg). Es existieren zahlreiche Tests, die sich hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität erheblich unterscheiden [16]. In einer vom PEI durchgeführten Studie zur Leistungsfähigkeit verschiedener HBsAg-Tests war die Sensitivität der untersuchten Schnelltests generell signifikant niedriger als die der konventionellen stationären Systeme [17]. Die analytische Sensitivität der Schnelltests liegt meistens deutlich über 1 IU/ml, und erfüllt daher nicht die Anforderungen für den Marktzugang in der

Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:245–254 DOI 10.1007/s00103-016-2496-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Thomas Meyer · Christian G. Schüttler · Eberhard Straube · R. Stefan Roß · Martin Stürmer · Klaus Jansen · Susanne Buder · Sigrid Nick · Hans-Jochen Hagedorn · Viviane Bremer · Norbert H. Brockmeyer

Schnelltest-Diagnostik sexuell übertragbarer Infektionen in niedrighschwelligem Einrichtungen. Gemeinsame Stellungnahme des RKI, PEI und der DSTIG

Zusammenfassung

Am 5.2.16 fand am Robert-Koch-Institut in Berlin ein Expertentreffen zum Thema „Schnelltests in der Diagnostik sexuell übertragbarer Infektionen“ statt. Das Ziel dieser Tagung war, die in einem vorangegangenen Treffen im Januar 2012 erarbeitete Bewertung der Schnelltests für den Einsatz in der Infektionsdiagnostik von HIV, HBV, HCV, T. pallidum, C. trachomatis und N. gonorrhoeae in „niedrighschwelligem Einrichtungen“ unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse und Entwicklungen dem aktuellen Stand anzupassen. Die von der Bundesregierung kürzlich beschlossene Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen beschreibt einen Mangel an Testmöglichkeiten und verfolgt eine Steigerung der Testangebote und einen besseren Zugang. Eine wichtige Option um Testbarrieren zu senken, repräsentiert der Einsatz von Schnelltests, die als niedrighschwelliges Testangebot in Beratungsstellen angeboten werden und auch als Heimtests

durchgeführt werden können. Basierend auf den in klinischen Studien evaluierten Leistungsmerkmalen sind einige HIV-, HCV- und Syphilis-Schnelltests durchaus als point-of-care Test (POCT) geeignet. Für C. trachomatis und N. gonorrhoeae erreichen nur PCR-basierte POCTs eine ausreichende diagnostische Genauigkeit. Der Einsatz von Schnelltest ist in Deutschland an bestimmte Vorgaben des IfSG und MPG gebunden. Die Abgabe von HIV-Diagnostika an Privatpersonen (zwecks Heimtestung) ist in Deutschland untersagt (§ 11, MPG). Die Feststellung und Übermittlung einer Infektionskrankheit ist einem Arzt vorbehalten und darf auch nicht als Ferndiagnose erfolgen (§ 24, IfSG). Darüber hinaus unterliegen Schnelltests, wie alle labormedizinischen Analysen einer Qualitätssicherung entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer.

Schlüsselwörter

Schnelltest · Point-of-care · sexuell übertragbare Infektion · Lateral Flow Assay · Nukleinsäure-Amplifikationstest

Diagnosics of sexually transmitted infections with rapid diagnostic tests in low-threshold services. Joint statement of RKI, PEI and DSTIG

Summary

On February 5th, 2016 an expert meeting on rapid diagnostic tests (RDT) for sexually transmitted infections (STI) was held in Berlin at the Robert-Koch-Institute. The aim of the conference was to update a former evaluation of RDTs for diagnosis of HIV, HBV, HCV, T. pallidum, C. trachomatis and N. gonorrhoeae in low-threshold counseling services for STI that had been published after the previous meeting in 2012. According to the strategy to control HIV, hepatitis B and C and other STI, recently adopted by the German Government, there is a lack of test capabilities and a demand for more testing services as well as improved access to testing. Using RDTs as low-threshold test services in counseling centers or even for testing at home may provide an important option to lower the barrier of testing. Based on performance data evaluated in clinical trials some RDTs for

HIV, HCV and syphilis are quite well suited as a point-of-care Test (POCT). In contrast, sufficient diagnostic accuracy for detection of C. trachomatis and N. gonorrhoeae can only be achieved by PCR-based POCTs. In Germany the use of POCTs is subjected to legal stipulations of IfSG and MPG. Of importance, it is not allowed to deliver HIV tests to private persons for home testing (§ 11, MPG). Furthermore, both assessment and communication of infectious diseases are reserved to the physician and must not happen as remote diagnostics (§ 24, IfSG). In addition, like all laboratory tests, RDTs are subject to quality assessment according to guidelines of the German Medical Association.

Keywords

rapid diagnostic test · point-of-care · sexually transmitted infection · lateral flow assay · nucleic acid amplification test

Infobox 1 Schnelltests, die für eine STI-Diagnostik geeignet sind

STI-Erreger	Geeignete Schnelltests
HIV	Determine HIV-1/2 (Alere) Clearview Complete HIV1/2 (Alere) Ora Quick Advance Rapid HIV 1/2 (Ora Sure Technologies) Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test (Bio-Rad Laboratories) Vikia HIV1/2 (BioMérieux) SD Bioline HIV-1/2 3.0 (Standard Diagnostics) Chembio DPP HIV1/2 Assay (Chembio Diagnostic Systems) INSTI HIV-1/HIV-2 Antibody test (bioLytical Laboratories) SureCheck HIV1/2 Assay (Chembio Diagnostic Systems) Xpert HIV-1 VL (Cepheid)
HBV	Keine
HCV	OraQuick Rapid HCV Test (Ora Sure Technologies)
T. pallidum	Determine Syphilis TP (Alere)
Chlamydien	Xpert CT/NG (Cepheid)
Gonokokken	Xpert CT/NG (Cepheid)

Eignung basiert auf einer durch Studien belegten Sensitivität und Spezifität > 98%

EU, die eine Nachweisgrenze < 0,13 IU/ml für HBsAg-Tests vorsieht. Konventionelle CE-markierte HBsAg-Tests haben eine höhere analytische Sensitivität mit Nachweisgrenzen zwischen 0,005–0,130 IU/ml. Lediglich für den DRW HBsAg v2-Assay (Diagnostics for the Real World) wurde anhand serieller Verdünnungen von WHO-Standards eine Nachweisgrenze zwischen 0,05 bis 0,5 IU/ml beschrieben [18]. Infolge der geringen analytischen Sensitivität der HBsAg-Schnelltests ist auch ihre diagnostische Sensitivität niedriger. In der PEI-Studie von 2010 ergab die Messung eines Referenzpanels von 146 HBsAg-positiven Proben eine Sensitivität der Schnelltests zwischen 94,5% und 98,6% [17], während alle stationären Testsysteme eine Sensitivität von 100% in diesen Proben aufwiesen. Die vergleichsweise niedrigere diagnostische Sensitivität der Schnelltests konnte in einer nachfolgend in Frankreich durchgeführten Studie bestätigt werden, in der anhand der Analyse von ca. 4000 Proben aus der Routinediagnostik (HBsAg-Prävalenz 2,1%) die Sensitivität für drei HBsAg-Schnelltests 90,5% (Quick Profile), 93,6% (Determine) und 96,5% (Vikia) betrug [19]. Die Spezifität war mit 99,7% bis 100% für alle drei Tests sehr hoch. Ein anderer HBsAg-Schnelltest (NanoSign, Bioland), mit dem die HBV-Genotypen A-H ab einer Antigen-Konzentration von 50 IU/ml nachgewiesen werden können, erwies sich in der Untersuchung von 297 Blutproben vietnamesischer Patienten als weniger sensitiv. Im Vergleich zu einer stationären Diagnostik (Roche Elecsys) erga-

ben sich eine Sensitivität von 73,7% und eine Spezifität von 97,8% [20].

HBsAg-Tests basieren in der Regel auf dem Nachweis der a-Determinante des Antigens (aa 98–161). Mutationen in dieser Region (sog. Escape-Mutationen) können den Nachweis durch kommerzielle Tests beeinträchtigen [21]. In zwei Studien, die die Bedeutung dieser Varianten für die Schnelltestdiagnostik untersucht haben, wurden fast alle der ausgewählten HBsAg-Mutanten detektiert [18, 22]. In beiden Studien kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die untersuchten Escape-Varianten keine relevante Beeinträchtigung der evaluierten Schnelltests verursachen würden. Allerdings repräsentieren die analysierten Varianten nur teilweise die in Deutschland vorkommenden Escape-Varianten.

Nur wenige HBV-Schnelltests basieren auf dem Nachweis von Antikörpern. Im Internet werden einige Schnelltest für Anti-HBs-Antikörper (aHBs) zur Messung der Immunität angeboten, die aber keiner ausreichenden Evaluierung unterzogen worden sind. Ein Multiplex-Schnelltest (MedMira), mit dem neben Anti-HBc-Antikörpern gleichzeitig auch Antikörper gegen HIV, HCV und *T. pallidum* detektiert werden können, hatte in einer in Indien durchgeführten Studie eine sehr niedrige Sensitivität. Nur 10/75 Patienten (13,3%) mit bestätigter replizierender HBV-Infektion konnten mit dem Schnelltest identifiziert werden [23]. Zudem können aHBc-AK-Schnelltests nicht zwischen replizierender und klinisch ausgeheilte Infektion differenzieren.

Wichtigster Test zur Bestimmung der Infektiosität und um Patienten zu identifizieren, die eine antivirale Therapie benötigen, ist die Quantifizierung der viralen DNA im Blut, die mit verschiedenen NAATs durchgeführt werden kann. Im Gegensatz zu HIV befinden sich molekulare Schnelltests für HBV größtenteils noch in der Entwicklung [24]. Von Bedeutung ist die Quantifizierung von HBV-DNA mit POCTs in erster Linie in Ländern mit schlechter Infrastruktur, um Patienten in entlegenen Gebieten zu versorgen. In Deutschland besteht gegenwärtig kaum Bedarf an POCTs für die HBV-DNA-Quantifizierung, da die HBV-DNA-Konzentration nicht zum Screening schwer erreichbarer Patienten eingesetzt wird, sondern im Rahmen des Managements von Patienten mit bekannter Infektion, die in der Regel in spezialisierten Einrichtungen betreut werden, die ihre Labordiagnostik in entsprechend qualifizierten Laboren durchführen lassen.

Alle zurzeit verfügbaren HBV-Schnelltests können aufgrund der zu niedrigen Sensitivität nicht für die Diagnostik von HBV-Infektionen empfohlen werden.

HCV

Schnelltests zum Nachweis von HCV basieren auf dem Nachweis von Antikörpern gegen Antigene aus der Core-, NS3-, NS4- und in einigen Fällen zusätzlich auch der NS5-Region in Serum, Plasma, Vollblut (Kapillarblut) und oralen Flüssigkeiten. Infolge der erheblich variierenden Sensitivität und Spezifität einzelner Tests [25, 26] besteht eine große Unsicherheit bzgl. der Vertrauenswürdigkeit von HCV-Schnelltest-Ergebnissen. Für einige Schnelltests ist jedoch eine gute Testqualität beschrieben worden. Basierend auf den Resultaten aus 4 Studien beträgt die Sensitivität und Spezifität des Ora Quick Rapid HCV-Test beispielsweise 97,8–99,9% bzw. 99,6–99,9% im Serum, 95,7% – 97,4% bzw. 99,9% – 100% im Kapillarblut und 92,9% – 98,1% bzw. 97,2–100% in oraler Flüssigkeit [27–30]. Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse bezog 30 Studien ein, in denen Schnelltests mit etablierten Referenztests verglichen wurden [26]. Für 7 der Assays lagen jeweils mindestens 3 Evaluationen vor. Unter Berücksichtigung ausschließlich dieser Arbeiten ergab sich für die Untersuchung

Tab. 1 NAAT-basierte HIV-Schnelltests

Test	Methode	Volumen	Dauer	LOD
SAMBA semi Q (DRW) Ritchie et al. 2014 [12]	Isothermale Target und Signalamplifikation qualitativ und semi-quantitativ; HIV-1	200–500 µl Plasma 100 µl WB	90–120 min	100 cp/ml (500 µl Pl.) 400 cp/ml (100 µl WB) </> 1000 cp/ml
Alere q HIV1/2 Detect (Alere) Jani et al. 2014 [11]	Qualitative RT-PCR, HIV-1 und HIV-2	25 µl WB 25 µl Plasma	60 min	k.A. (> 1000 cp/ml)
Liat HIV 1 Quant (Roche) Scott et al. 2015 [13]	Quantitative und qualitative HIV-1 RT-PCR	150 µl Plasma 75 µl WB	30 min	80 cp/ml (150 µl Plasma) Linearer Bereich: 100–1.5x10 ⁶
Xpert HIV 1 VL (Cepheid) Mor et al. 2015 [14] Ceffa et al. 2016 [15]	Quantitative und qualitative HIV-1 RT-PCR	1 ml Plasma 100 µl WB	90 min	20 cp/ml (Plasma) 200 cp/ml (WB) Linearer Bereich 40–10 ⁷

WB whole blood, Pl plasma, cp copies

von Gesamtblut (Kapillarblut), Serum oder Plasma die höchste aggregierte Sensitivität und Spezifität für den OraQuick Rapid HCV Test, gefolgt von HCV TriDot Rapid und ChemBio DPP HCV. Mit dem OraQuick und ChemBio Test können auch orale Flüssigkeiten analysiert werden, allerdings mit deutlich niedrigerer Sensitivität und Spezifität (siehe [Tab. 2](#)). Ein weiterer HCV-Schnelltest (ImmunoFlow, HCV Rapid, Core-Diagnostics), der in der o. g. Meta-Analyse nicht berücksichtigt wurde, ist kürzlich vom PEI in Zusammenarbeit mit Ärzten ohne Grenzen (Médecins sans frontières, MSF) evaluiert worden. Der Test hat eine mit dem OraQuick-Test vergleichbare Sensitivität und Spezifität, die notwendige Präzisionspipette für die erforderliche exakte Applikation von 5 µl Serum repräsentiert allerdings eine praktische Einschränkung für den POC-Einsatz [31].

Hinsichtlich der Brauchbarkeit von HCV-Schnelltests müssen neben der Sensitivität und Spezifität weitere Faktoren wie der Einfluss von Ko-Infektionen und des Genotyps, sowie das diagnostische Fenster berücksichtigt werden. Falsch negative HCV-Schnelltests bei Patienten mit HIV/HCV Ko-Infektion sind bekannt [27,32]. In einer amerikanischen Studie wurden 1100 Blutproben von IVDA mit 3 HCV-Schnelltests untersucht (ChemBio, Multiplo und OraQuick). Das Probenkollektiv enthielt 43 Proben von HIV-positiven Patienten, wovon 26 zusätzlich mit HCV infiziert waren. Signifikante Unterschiede im Vergleich zur Referenzdiagnostik (3.-Generations-EIA und Bestätigung mit RIBA) wurden für den Multiplo und ChemBio Test beschrieben, bei denen in 16,3% bzw.

9,3% der Fälle falsche Ergebnisse auftraten. Der OraQuick-Test ergab nur ein von der Referenz abweichendes Ergebnis [27].

Die Bedeutung des HCV-Genotyps für die Genauigkeit von Schnelltests ist in nur wenigen Studien untersucht worden, in denen keine nennenswerte Beeinflussung der Testeigenschaften festgestellt wurde [25, 26]. Große Unterschiede bestehen dagegen hinsichtlich der Diagnostik akuter Infektionen. Basierend auf der Analyse von Serokonversionspanels können mit dem OraQuick-HCV-Test Infektionen teilweise früher nachgewiesen werden als mit den als Referenztests verwendeten EIAs der 3. Generation (zwischen 0.6 und 10 Tage) [26]. Bei allen anderen Schnelltests trat das erste positive Ergebnis später auf als beim Referenztest (in einzelnen Fällen betrug der Abstand über 20 Tage) [26]. Generell sind bei klinischem Verdacht auf eine HCV-Infektion und negativem Schnelltest weitere Untersuchungen mit konventionellen Antikörpertests oder NAATs zur Absicherung erforderlich.

Wie für HIV und HBV sind Schnelltests, die auf NAAT basieren, auch für HCV entwickelt worden, um durch eine dezentrale, patientennahe Diagnostik aktive Infektionen zu detektieren. Der Xpert-HCV viral load-Test von Cepheid ist seit 2015 in Europa für die quantitative HCV-RNA-Messung im Blut zugelassen, bislang ist aber noch keine Evaluation dieses Tests publiziert worden. Weitere molekulare Schnelltests sind in der Entwicklung, ebenso wie Schnelltests mit denen HCV-core-Antigen detektiert werden kann.

Der OraQuick-Rapid HCV-Test besitzt die besten analytischen Kenndaten aller der-

zeit verfügbaren HCV-Schnelltests und erscheint zur Untersuchung von Blutproben in „niedrigschwelligen Beratungs-Settings“ anwendbar. In Europa und den USA zugelassen, darf er allerdings nicht zum HCV-Screening in der Allgemeinbevölkerung, sondern nur bei Personen eingesetzt werden, die Risikofaktoren für eine HCV-Infektion oder klinische Symptome einer Hepatitis aufweisen.

T. pallidum

Die Labordiagnostik der Syphilis erfolgt in erster Linie durch serologische Untersuchungen, die als Stufen-Diagnostik durchgeführt werden [33]. Zunächst wird eine Blutprobe mit einem Suchtest (Screeningtest) untersucht. Bei positivem Reaktionsausfall ist ein Bestätigungstest erforderlich, sowie ggf. die Messung von Aktivitätsmarkern (IgM- und Lipoid-Antikörper). Als Suchtests werden der *T. pallidum* Hämagglutinations- oder Partikelagglutinationstest (TPHA/TPPA), EIAs oder Chemilumineszenz-Immunoassays (CLIA) eingesetzt. Entsprechend der aktuellen AWMF Leitlinie ist ein Screening auch mit immunochromatographischen Schnelltests möglich, wenn diese eine den herkömmlichen Suchtests vergleichbare Sensitivität und Spezifität haben [33].

In klinischen Studien evaluierte Schnelltests zeigen aber in der Regel eine niedrigere Sensitivität und Spezifität als vom Hersteller angegeben. In einer Meta-Analyse von 33 Studien, die insgesamt 18 verschiedene Schnelltests untersuchten, lag die zusammengefasste Sensitivität und Spezifität der 4 am häufigsten verwendeten Tests zwischen 74,3% und 90,0%, bzw.

Tab. 2 Sensitivität und Spezifität von HCV-Schnelltests: Ergebnisse einer Meta-Analyse (nach: Khuroo et al. 2015 [26])

Assay	Studien (N)	Aggregierte Sensitivität (%) (95 % KI)	Aggregierte Spezifität (%) (95 % KI)
Vollblut, Serum, Plasma			
OraQuick Rapid HCV	12	99,5 (98,9–99,8)	99,8 (99,6–99,9)
HCV TriDot Rapid	6	98,2 (95,7–99,3)	98,4 (90,8–99,7)
ChemBio DPP HCV	3	95,1 (89,8–97,8)	98,6 (95,0–99,6)
SD Bioline HCV	4	93,5 (73,2–98,7)	99,5 (97,7–99,9)
Genedia HCV Rapid LF	3	93,4 (63,5–99,1)	98,8. (96,9–99,5)
Multiplo Rapid HIV/HCV	4	85,9 (75,7–92,2)	96,1 (85,8–99,0)
GLD HCV Spot	5	75,4 (14,1–98,3)	95,2 (91,9–97,1)
Orale Flüssigkeit, Speichel			
OraQuick Rapid HCV	6	95,9 (92,1–97,9)	99,4 (98,1–99,8)
ChemBio DPP HCV	3	88,0 (81,6–92,4)	94,0 (74,2–98,8)

94,2 % und 99,6 % [34]. Als Test mit höchster Sensitivität erwies sich der Determine-Syphilis-TP-Test (Inverness/Alere). Die vergleichsweise höhere Sensitivität konnte durch weitere Studien belegt werden, in denen der Test mit verschiedenen anderen Syphilis-Schnelltests direkt verglichen wurde [35, 36]. In der Evaluierung des Tests im Konsiliarlabor für Treponemen und zwei weiteren Einrichtungen unter Routinebedingungen ergab sich ebenfalls eine hohe Sensitivität und Spezifität von 99,2 % bzw. 99,3 % bezogen auf die Standard-Serologie als Referenztest [37]. Allerdings waren nicht alle positiven Ergebnisse bereits nach 15 Minuten ablesbar; 2,2 % der Proben wurden erst nach 24 Stunden als positiv bewertet [37]. Probleme bei der Ergebnisinterpretation ergeben sich darüber hinaus durch die visuelle Auswertung. So können bei ungünstigen Lichtverhältnissen schwache Testreaktionen übersehen werden. Bei positiver Reaktion ist eine Differenzierung zwischen abgelaufener und therapiebedürftiger Infektion nicht möglich. Dies schränkt den Nutzen des Tests in einer Population mit hoher Prävalenz von abgelaufenen Infektionen, etwa Männern, die Sex mit Männern haben, stark ein. Bei besagter Studie wurden in den beiden Einrichtungen trotz einer entsprechenden anamnestischen Frage nach vorausgegangen Syphilis-Infektionen, die eine Serumnarbe möglichst ausschließen sollte, 58,1 % bzw. 74,2 % aller positiven Schnelltest-Ergebnisse aufgrund von Serumnarben gestellt und waren daher von keinem diagnostischen Zusatznutzen [37].

Mit dem Ziel der Identifizierung behandlungsbedürftiger Treponemen-Infektionen sind Schnelltests entwickelt worden, die gleichzeitig Treponemen-spezifische Antikörper und Lipoid-Antikörper erfassen. Ein solcher dualer Test (DPP Syphilis Screen and Confirm assay, ChemBio Diagnostic Systems, NY) wurde hinsichtlich der Differenzierung aktiver und abgelaufener Infektionen in Australien evaluiert. Im Rahmen der vergleichenden Analyse von 1005 archivierten Seren und der Verwendung von EIA, CLIA und TPPA als Referenztests und des Rapid Plasma Reagin (RPR)-Tests zur Messung von Lipoid-Antikörpern ergab sich eine Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Treponemen Antikörpern von 89,8 % bzw. 99,3 % und für den Nachweis von Lipoid Antikörpern von 94,2 % und 64,2 % [38]. Der Schnelltest detektierte 93,3 % der 525 aktiven Infektionen (Treponemen-Antikörper und Lipoid-Antikörper positiv) und erfasst somit den Großteil der aktiven Infektionen. Allerdings waren ca. 50 % der zurückliegenden Infektionen (105/211) in der Lipoid-Antikörper-Komponente reaktiv und würden als aktive Infektion fehlinterpretiert werden und zu unnötigen Therapien führen.

Vor dem Hintergrund der in Deutschland stetig steigenden Anzahl von Syphilis-Infektionen (zuletzt 6834 gemeldete Infektionen im Jahr 2015) ist eine schnellere Diagnostik bei Risikopatienten von zunehmender Bedeutung, die in bestimmten Beratungsstellen mit Schnelltests durchgeführt werden könnte, um Personen außerhalb der Regelversorgung zu erreichen. Grundsätzlich ist bei Verwendung

von Syphilis-Schnelltests aber zu beachten, dass sie wie die Standardserologie in der Frühphase der Infektion negativ ausfallen können, da Antikörper in der Regel frühestens 2–3 Wochen nach Infektionsbeginn nachweisbar sind. In dieser Phase, in der die Infektiosität besonders hoch ist, kann ein negativer Schnelltest eine falsche Sicherheit verursachen. Die Möglichkeit einer seronegativen Frühphase sollte im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung geprüft werden (die aber nicht in allen Beratungssituationen gegeben ist) und ggf. durch eine serologische Kontrolluntersuchung abgeklärt werden. Andererseits kann bei positivem Schnelltest nicht zwischen aktiver und latenter/abgelaufener Infektion differenziert werden, auch nicht mit den derzeit verfügbaren dualen Schnelltests. Bei positiven Schnelltest-Ergebnissen sollten Patienten zur diagnostischen Abklärung und ggf. Einleitung therapeutischer Maßnahmen in die Regelversorgung vermittelt werden.

Nur wenige Treponemen-Schnelltests erreichen die notwendige Sensitivität und Spezifität. Der Determine Syphilis TP (Inverness/Alere) hat sich in klinischen Studien als geeignet erwiesen und kann als POCT empfohlen werden.

Chlamydia trachomatis

Als Methode der Wahl in der Diagnostik von Infektionen mit *C. trachomatis* gelten NAATs. Da die Proben in entsprechend qualifizierte Labore transportiert werden müssen, liegen die Ergebnisse in der Regel erst am nächsten Tag oder später vor. Durch eine Testung mit POCTs könnten potentiell

**Tab. 3** In Studien evaluierte, Antigen-basierte Gonokokken-Schnelltests

Test Referenz	Anzahl	Referenz Test*	Proben-material	Prävalenz (%)	Sensitivität (%) (95 % KI)	Spezifität (%) (95 % KI)	PPV (%) (95 % KI)	NPV (%) (95 % KI)
GC Check (PATH) Alary et al. 2006 [48]	1084	PCR ¹	Zervix-abstrich	4,6	70 (55–82)	97 (96–98)	55 (50–76)	98,7 (98–99)
GC Check (PATH) Alary et al. 2006 [48]	759	PCR ¹	Vaginal-abstrich	4,9	54 (37–71)	98 (98–99)	61 (42–76)	97,7 (96–98)
GC OIA (BioStar) Benzaken et al 2006 [49]	326	Kultur ²	Zervix-abstrich	15,0	60 (46–74)	89 (86–94)	56 (42–69)	92,6 (89,5–95,7)
Binax NOW gonorrhoea Suzuki et al. 2004 [50]	58	Kultur ²	Urin (Männer)	58,6	94 (80–99)	96 (79–100)	97 (84–100)	92 (75–98)
Acon NG Nunez-Forero 2016 [41]	491	PCR	Zervix-abstrich	1,4	12,5 (0–41,7)	99,8 (99,3–100)	Keine Angabe	Keine Angabe

*1 positiv in 2 PCR Tests (NG AmpliCor (Roche) und 16SrRNA PCR (in house))

*2 Anzucht auf Thayer-Martin Medium und biochemische Bestätigung (Oxidase, Katalase, Zuckeroxidation)

mehr Personen therapiert und mehr Übertragungen verhindert werden. Modellrechnungen basierend auf einer hypothetischen Kohorte einer amerikanischen STI-Klinik zeigen, dass die Kosteneffektivität eines Schnelltests in erster Linie davon abhängt, wie sensitiv und wie teuer der Schnelltest ist, und wie lange die Patienten bereit sind, auf das Ergebnis zu warten. Liegt die Sensitivität des Schnelltestes über 93 %, die Reaktionsdauer unter 40 Minuten, kostet der Test weniger als 30 € und warten mehr als 50 % der untersuchten Personen das Ergebnis ab, ist der Schnelltest effektiver als die NAAT Standarddiagnostik bei einer Prävalenz von etwa 10 % [39].

Überwiegend handelt es sich bei den Chlamydien-Schnelltests um immunochromatographische Tests, die Chlamydien-LPS in Abstrichproben oder Urin detektieren. Diese Antigen-basierten Schnelltests haben aber eine im Vergleich zur Kultur und PCR deutlich niedrigere Sensitivität und Spezifität. Für 3 Chlamydien Schnelltests, die in einer in Maastricht durchgeführten Studie mit selbst entnommenen Vaginalabstrichen von 772 Patienten mit PCR verglichen wurden, betrug die Sensitivität 11,6 %, 17,3 % und 27,3 % [40]. Diese niedrige Sensitivität könnte auf der bei asymptomatischen Infektionen in der Regel geringen Bakterienkonzentration beruhen, aber auch in der Untersuchung endozervikaler Abstrichproben von symptomatischen Frauen lag die Sensitivität des QuickVue-Schnelltests, der in der Maastrichter Studie am besten abschnitt, nur bei 37,7 % [41]. Für einen kürzlich an der Universität Cambridge entwickelten Schnelltest für

Urin- und Abstrichproben, der von Diagnostics for the Real World (DRW) vertrieben wird, ist eine bessere Leistungsfähigkeit beschrieben worden. Basierend auf den zusammengefassten Daten aus 4 Studien, die allerdings vom Hersteller gesponsert wurden, betrug die Sensitivität 77 % und 80 % für Urin bzw. Vaginalabstriche und die Spezifität jeweils 99 % [42]. Der gleiche Test schnitt in Hersteller-unabhängigen Studien wesentlich schlechter ab [43, 44]. Demzufolge sind Antigen-basierte Schnelltests aufgrund unzureichender Sensitivität weder im Screening asymptomatischer Personen noch bei klinischen Verdachtsfällen für die Chlamydien-Diagnostik geeignet.

Mit einem molekularen Schnelltest (GeneXpert, Cepheid) ist die Untersuchung einzelner Proben auf Chlamydien (und Gonokokken) in ca. 90 Minuten möglich. Der Test basiert auf einer real-time-PCR in einem geschlossenen System, in dem nach Applikation der Probe in eine Kartusche alle Schritte (Probenextraktion, Amplifikation und Detektion) automatisiert ablaufen. Dieser PCR-basierte Schnelltest unterscheidet sich von Antigen-basierten Schnelltests in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit und ist den Standard-NAATs hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität nicht unterlegen [45]. Weitere molekulare Schnelltests werden in Kürze verfügbar sein, mit denen Ergebnisse noch schneller vorliegen [39].

Generell sind alle Antigen-Schnelltests für die Chlamydien-Diagnostik ungeeignet. Dagegen sind molekulare NAAT-basierte Schnelltests wie GeneXpert der Standard NAAT-Diagnostik gleichwertig und können für die POC-Testung eingesetzt werden.

Neisseria gonorrhoeae

Ein relativ schnelles Verfahren zum Nachweis von Gonokokken-Infektionen ist die mikroskopische Untersuchung Gram- oder Methylen-Blau gefärbter Abstrichproben, die aber aufgrund der erforderlichen technischen Ausstattung nur bedingt als POCT geeignet ist. Zudem ist die Mikroskopie nur bei erfahrenem Untersucher und symptomatischen urogenitalen Infektionen bei Männern ausreichend sensitiv. Bei rektalen und pharyngealen Infektionen ist die Sensitivität der Mikroskopie unzureichend und hat aufgrund der an diesen Lokalisationen häufig vorkommenden apathogenen Neisserien auch nur begrenzte Spezifität [46, 47]. Vergleichbar zur Testung bei *C. trachomatis* existieren auch für Gonokokken eine Reihe von Antigen-Schnelltests, die aber nur in wenigen Fällen in Studien evaluiert worden sind. Für drei untersuchte immunochromatographische Tests wurde eine Sensitivität zwischen 54 % und 94 % und eine Spezifität zwischen 89 % und 98 % beschrieben [48–50] (siehe **Tab. 3**). Tatsächlich dürfte die Sensitivität der Schnelltest jedoch noch niedriger sein, da die verwendeten Referenzmethoden nur suboptimale Sensitivität besitzen [46]. Die in den Studien beschriebenen hohen positiven Prädiktivwerte (**Tab. 3**) sind auf Europa/Deutschland nicht übertragbar, da hier von einer deutlich niedrigeren Prävalenz ausgegangen werden muss. Unter der Annahme von 1 % positiver Proben und einer Sensitivität und Spezifität des Schnelltests von 94 % von 96 % (entsprechend der Studie von Suzuki et al. [50]) würde der po-

sitive Prädiktwert nur 19% betragen und eine unakzeptabel hohe Anzahl unnötiger antibiotischer Therapien nach sich ziehen.

Wie bereits für *C. trachomatis* beschrieben, haben PCR-basierte Schnelltests dagegen eine deutlich höhere Genauigkeit. Der GeneXpert CT/NG-Kombinationstests (Cepheid) ist hinsichtlich der diagnostischen Eigenschaften mit den Standard-NAATs für Chlamydien und Gonokokken vergleichbar. Der Nachweis von Gonokokken basiert auf der Amplifikation von 2 hoch-konservierten chromosomalen Targets, die dem Test eine hohe Spezifität verleihen, da ein positives Ergebnis die Amplifikation beider Zielstrukturen erfordert [51]. In einer Studie zur klinischen Leistungsfähigkeit wurden Gonokokken mit sehr hoher Sensitivität (98–100%) und Spezifität (99,9–100%) in Vaginalabstrichen, Zervikalabstrichen und Erststrahlurin von Männern nachgewiesen [45]. Eine Modellrechnung aus England hat gezeigt, dass die Implementierung eines NAAT-basierten POCT mit diesen Eigenschaften kosteneffektiv ist (günstiger als die Standard-Diagnostik), da eine große Anzahl unnötiger Behandlungen eingespart wird und infolge der schnellen Diagnose und Therapie Folgeerkrankungen und Erregerübertragungen verhindert werden [52]. Die unmittelbare Initiierung einer antibiotischen Therapie setzt, wie unter *C. trachomatis* beschrieben, allerdings eine Wartezeit von mindestens 90 Minuten voraus. Eine Limitation der Testung mit PCR-basierten Schnelltests ist die Untersuchung extragenitaler Proben, für die der GeneXpert CT/NG nicht zugelassen ist. In der Evaluierung des Tests wurden zwar keine Kreuzreaktion mit kommensalen Neisserien der oberen Atemwege beschrieben [51], im Vergleich zu einem Standard-NAAT (APTIMA) erwies sich der GeneXpert aber als weniger sensitiv für pharyngeale und rektale Abstrichproben [53]. Des Weiteren liefert die NAAT-Diagnostik keine Informationen zur Antibiotika-Resistenz, die im Hinblick auf die weltweite Zunahme von Gonokokken mit Resistenz gegen zahlreiche Antibiotika inkl. Cephalosporinen der dritten Generation von großer Bedeutung ist [54].

Wie bei *C. trachomatis* sind Antigen-Schnelltests auch für Gonokokken aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität ungeeignet. PCR-basierte Schnelltests, wie Xpert

CT/NG, sind den konventionellen NAATs gleichwertig und können für die POC-Diagnostik eingesetzt werden, liefern jedoch keine Ergebnisse zur Antibiotikaresistenz.

Fazit

Seit der ersten gemeinsamen Stellungnahme des RKI, PEI und der DSTIG zur Schnelltestdiagnostik im Februar 2012 [55] hat die Anzahl der verfügbaren Schnelltests für STI-Erreger weiter zugenommen. Ein großer Teil dieser Produkte ist gar nicht oder nur unzureichend evaluiert. Einige Tests haben allerdings durchaus eine in Studien überprüfte hohe diagnostische Leistungsfähigkeit. Zurzeit existieren mehrere gut evaluierte HIV-Schnelltests, deren Genauigkeit bei Verwendung von Blut oder Plasma mit den Suchtests der Standarddiagnostik vergleichbar ist. Auch die Qualität der Schnelltests für HCV und Syphilis ist in den letzten Jahren verbessert worden, und inzwischen sind einige Tests mit hoher Sensitivität und Spezifität verfügbar. Diese in klinischen Studien evaluierten Schnelltests für HIV, HCV und Treponemen können im Sinne eines niedrigschwelligen Testangebots für eine Patienten-nahe Diagnostik in HIV/AIDS-Beratungsstellen oder Gesundheitsämtern eingesetzt werden (siehe **Infobox 1**). Da die Tests in der Regel auf dem Nachweis von Antikörpern basieren (nur einzelne HIV-Schnelltests detektieren zusätzlich auch Antigene), können in der Frühphase der Infektionen falsch negative Ergebnisse auftreten und, z. B. nach kürzlich erfolgtem Risikokontakt eine falsche Sicherheit bei den Getesteten auslösen, auch wenn in den Packungsbeilagen darauf hingewiesen wird, in diesen Fällen den Verlauf zu kontrollieren. Bei reaktiven Ergebnissen ist in jedem Fall eine weiterführende Diagnostik erforderlich. Bei positivem Syphilis-Schnelltest kann nicht zwischen einer Seronarbe und bestehender Infektion differenziert werden. Die Interpretation der Schnelltest-Ergebnisse sollte daher durch geschultes Fachpersonal erfolgen.

Keine Verbesserungen sind in den letzten fünf Jahren bei den Antigen-Schnelltests für *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* erreicht worden. Diese Tests können aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität weiterhin nicht empfohlen werden. NAAT-basierte Schnelltests für Chlamy-

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
cp	copies
DSTIG	Deutsche STI Gesellschaft
EIA	Enzym-Immunoassay
FDA	Food and Drug Administration
HbC	Hepatitis-B-Core
HbS	Hepatitis-B-Ssurface
HbSag	Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IVDA	intravenöser Drogenabusus
LPS	Lipopolysaccharid
MPG	Medizinproduktegesetz
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NAAT	Nukleinsäureamplifikationstest
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
POCT	Point-of-care-Test
PCR	Polymerase Chain Reaction
RIBA	rekombinanter Immunoblot Assay
RILIBÄK	Richtlinien der Bundesärztekammer
RKI	Robert Koch Institut
RPR	Rapid-Plasma-Reagin-Test
STD	sexually transmitted disease
STI	sexually transmitted infection
TPHA	Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest
TPPA	Treponema-pallidum-Partikelagglutinationstest

dien und Gonokokken sind dagegen der Standarddiagnostik nicht unterlegen und können grundsätzlich als POCT eingesetzt werden. Zurzeit sind diese Systeme aufgrund der notwendigen Geräteplattformen und laufender Kosten (Wartung) relativ teuer. Durch Weiterentwicklungen der Amplifikationstechniken, wie isothermale Verfahren und die Miniaturisierung durch mikrofluide Systeme, wird zukünftig eine schnellere Durchführung mit hoher Sensitivität und geringeren Kosten erwartet [24].

Infolge der verbesserten Leistungsfähigkeit und sinkender Kosten der Schnelltestsysteme kann von einer steigenden Nachfrage in der STI-Diagnostik in nied-

rigschwelligen Einrichtungen ausgegangen werden. Auch wenn Schnelltests relativ einfach und unabhängig vom Labor durchzuführen sind, unterliegen sie, wie alle labormedizinischen Analysen, einer Qualitätssicherung. Die RiLiBÄK [56] sehen bei qualitativen Tests für die sog. patientennahe Sofortdiagnostik mit unit-use-Reagenzien vor, interne Kontrollen nach Herstellerangaben mitzuführen. Für alle Tests, die Antikörper gegen HIV, HCV oder Treponemen nachweisen, ist zudem eine externe Qualitätssicherung durch die Teilnahme an Ringversuchen nachzuweisen. Ebenso sind entsprechend RiLiBÄK Teil B3 auch für NAAT-basierte Schnelltests interne und externe Qualitätskontrollen erforderlich. Darüber hinaus besteht eine Dokumentationspflicht und die Durchführung muss mit geschultem Personal erfolgen. Die Feststellung einer Infektionskrankheit und deren Übermittlung müssen nach IfSG durch einen Arzt erfolgen. Ggf. ist eine Meldung der Befunde gem. §§ 6/7 IfSG an das RKI oder das zuständige Gesundheitsamt erforderlich. Diese Anforderungen werden durch spezialisierte Labore/Institute erfüllt, sind aber außerhalb dieser Einrichtungen nur mit relativ hohem Aufwand umsetzbar.

Danksagung. Die Autoren danken allen Teilnehmern des Treffens für die konstruktiven Diskussionsbeiträge

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Thomas Meyer ist als Referent für die Firma Cepheid tätig. Christian G. Schüttler, Eberhard Straube, R. Stefan Roß, Martin Stürmer, Klaus Jansen, Susanne Buder, Sigrid Nick, Hans-Jochen Hagedorn, Viviane Bremer, Norbert H. Brockmeyer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Korrespondenzadresse

PD Dr. rer. nat. Thomas Meyer
 Institut für Medizinische Mikrobiologie,
 Virologie und Hygiene
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Martinistrasse 52
 20246 Hamburg
 Tel: 040/741052145
 Fax: 040/741058420
 E-mail: th.meyer@uke.de

Literatur

1. Peeling RW, Holmes KK, Mabey D, Ronald A (2006) Rapid tests for sexually transmitted infections (STIs): the way forward. *Sex Transm Infect* 82(Suppl 5):v1–v6
2. Gaydos C, Hardick J (2014) Point of care diagnostics for sexually transmitted infections: perspectives and advances. *Expert Rev Anti Infect Ther* 12:657–672
3. RICHTLINIE 98/79/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTES UND DES RATES vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika. <http://data.europa.eu/eli/dir/1998/79/oj>. Zugegriffen: 07. Oktober 2016
4. RKI (2015) Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland, Stand Ende 2014. *Epidemiol Bull* 45:475–486
5. U.S Food and Drug Administration (2016) Complete List of Donor Screening Assays for Infectious Agents and HIV Diagnostic Assays. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBlood-Products/ApprovedProducts/LicensedProducts-BLAs/BloodDonorScreening/InfectiousDisease/UCM080466> (Erstellt: 17. August 2016)
6. Rosenberg NE, Kamanga G, Phiri S et al (2012) Detection of acute HIV infection: a field evaluation of the determine® HIV-1/2 Ag/Ab combo test. *J Infect Dis* 205:528–534
7. Jaspard M, Le Moal G, Saberan-Roncato M et al (2014) Finger-stick whole blood HIV-1/2 home-used tests are more sensitive than oral fluid-based in-home HIV tests. *PLOS ONE* 9:e101148. doi:10.1371/journal.pone.0101148
8. Scheiblaue H (2016) Zulassung und Konformitätsbewertung von HIV-, HBV- und HCV-Tests. *JDDG* 14(Suppl3):52–53
9. Conway DP, Holt M, McNulty A et al (2014) Multi-centre evaluation of the Determine HIV Combo assay when used for point of care testing in a high risk clinic-based population. *PLOS ONE* 9:e94062
10. Rabenau HF, Bannert N, Berger A (2015) Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis. *Bundesgesundheitsbl* 58:877–886
11. Jani IV, Meggi B, Mabunde N et al (2014) Accurate early infant HIV diagnosis in primary health clinics using a point-of-care nucleic acid test. *J Acquir Immune Defic Syndr* 67:e1–e4
12. Ritchie AV, Ushiro-Lumb I, Edemaga D et al (2014) SAMBA HIV semiquantitative test, a new point-of-care viral-load-monitoring assay for resource-limited settings. *J Clin Microbiol* 52:3377–3383
13. Scott L, Gous N, Carmona S, Stevens W (2015) Laboratory evaluation of the Liat HIV Quant (IQuum) whole-blood and plasma HIV-1 viral load assays for point-of-care testing in South Africa. *J Clin Microbiol* 53:1616–1621
14. Mor O, Gozlan Y, Wax M et al (2015) Evaluation of the RealTime HIV-1, Xpert HIV-1, and Aptima HIV-1 Quant Dx Assays in Comparison to the NucliSens EasyQ HIV-1 v2.0 Assay for Quantification of HIV-1 Viral Load. *J Clin Microbiol* 53:3458–3465
15. Ceffa S, Luhanga R, Andreotti M et al (2016) Comparison of the Cepheid GeneXpert and Abbott M2000 HIV-1 real time molecular assays for monitoring HIV-1 viral load and detecting HIV-1 infection. *J Virol Methods* 229:35–39
16. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y et al (2012) Rapid point-of-care first-line screening tests for hepatitis B infection: a meta-analysis of diagnostic accuracy (1980–2010). *Am J Gastroenterol* 107:1306–1313
17. Scheiblaue H, El-Nageh M, Diaz S et al (2010) Performance evaluation of 70 hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) assays from around the world by a geographically diverse panel with an array of HBV genotypes and HBsAg subtypes. *Vox Sang* 98:403–414
18. Servant-Delmas A, Ly TD, Hamon C et al (2015) Comparative Performance of Three Rapid HBsAg Assays for Detection of HBs Diagnostic Escape Mutants in Clinical Samples. *J Clin Microbiol* 53:3954–3955
19. Bottero J, Boyd A, Gozlan J et al (2013) Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort. *France J Hepatol* 58:473–478
20. Gish RG, Gutierrez J, Navarro-Cazarez N et al (2014) A simple and inexpensive point-of-care test for hepatitis B surface antigen detection: serological and molecular evaluation. *J Viral Hepat* 21:905–908
21. Ly TD, Servant-Delmas A, Bagot S et al (2006) Sensitivities of four new commercial hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) assays in detection of HBsAg mutant forms. *J Clin Microbiol* 44:2321–2326
22. Hirzel C, Pfister S, Gorgievski-Hrisoho M et al (2015) Performance of HBsAg point-of-care tests for detection of diagnostic escape-variants in clinical samples. *J Clin Virol* 69:33–35
23. Pai NP, Dhurat R, Potter M et al (2014) Will a quadruple multiplexed point-of-care screening strategy for HIV-related co-infections be feasible and impact detection of new co-infections in at-risk populations? Results from cross-sectional studies. *BMJ Open* 4:e005040. doi:10.1136/bmjopen-2014-005040
24. Liu YP, Yao CY (2015) Rapid and quantitative detection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 21:11954–11963
25. Scheiblaue H, El-Nageh M, Nick S et al (2006) Evaluation of the performance of 44 assays used in countries with limited resources for the detection of antibodies to hepatitis C virus. *Transfusion* 46:708–718
26. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS (2015) Diagnostic accuracy of Point-of-Care Tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 10:e0121450 (doi: 10.1371)
27. Smith BD, Drobeniuc J, Jewett A et al (2011) Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus. *J Infect Dis* 204:825–831
28. Smith BD, Teshale E, Jewett A et al (2011) Performance of premarket rapid hepatitis C virus antibody assays in 4 national human immunodeficiency virus behavioral surveillance system sites. *Clin Infect Dis* 53:780–786
29. Larrat S, Bourdon C, Baccard M et al (2012) Performance of an antigen-antibody combined assay for hepatitis C virus testing without venipuncture. *J Clin Virol* 55:220–225
30. Lee SR, Kardos KW, Schiff E et al (2011) Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *J Virol Methods* 172:27–31
31. Kosack CS, Nick S, Shanks L (2014) Diagnostic accuracy evaluation of the ImmunoFlow HCV rapid immunochromatographic test for the detection of hepatitis C antibodies. *J Virol Meth* 204:6–10
32. Nyirenda M, Beadsworth MB, Stephany P et al (2008) Prevalence of infection with hepatitis B and C virus and coinfection with HIV in medical inpatients in Malawi. *J Infect* 57:72–77

33. AWMF (2014) Diagnostik und Therapie der Syphilis. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-002l_S2k_Diagnostik_Therapie_Syphilis_2014_07.pdf. Zugegriffen: 29. Okt 2016
34. Jafari Y, Peeling RW, Shivkumar S et al (2013) Are *Treponema pallidum* specific rapid and point-of-care tests for syphilis accurate enough for screening in resource limited settings? Evidence from a meta-analysis. PLOS ONE 8:e54695. doi:10.1371/journal.pone.0054695
35. Causer LM, Kaldor JM, Fairley CK et al (2014) A laboratory-based evaluation of four rapid point-of-care tests for syphilis. PLOS ONE 9:e91504. doi:10.1371/journal.pone.0091504
36. Bocoum FY, Ouédraogo H, Tarnagda G et al (2015) Evaluation of the diagnostic performance and operational characteristics of four rapid immunochromatographic syphilis tests in Burkina Faso. Afr Health Sci 15:360–367
37. Jansen K, Brockmeyer N, Nitschke H et al (2015) Good sensitivity and specificity of Determine RP rapid test under real-life conditions, but limitations due to residual antibodies and test duration. Int J STD&aids 26(Supplement1):32–33
38. Causer LM, Kaldor JM, Conway DP et al (2015) An evaluation of a novel dual *Treponema*/nontreponemal point-of-care test for syphilis as a tool to distinguish active from past treated infection. Clin Infect Dis 61:184–191
39. Huang W, Gaydos CA, Barnes MR et al (2013) Comparative effectiveness of a rapid point-of-care test for detection of *Chlamydia trachomatis* among women in a clinical setting. Sex Transm Infect 89:108–114
40. van Dommelen L, van Tiel FH, Ouburg S et al (2010) Alarmingly poor performance in *Chlamydia trachomatis* point-of-care testing. Sex Transm Infect 86:355–359
41. Nunez-Foreno L, Moyano-Ariza L, Gaitan-Duarte H et al (2016) Diagnostic accuracy of rapid tests for sexually transmitted infections in symptomatic women. Sex Transm Infect 92:24–28
42. Hislop J, Quayyum Z, Flett G et al (2010) Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of rapid point-of-care tests for the detection of genital chlamydia infection in women and men. Health Technol Assess 14(29):1–97. doi: 10.3310/hta14290
43. Van der Helm JJ, Sabajo LOA, Grunberg AW et al (2012) Point-of-care test for detection of urogenital chlamydia in women show low sensitivity. A performance evaluation study in two clinics in Surinam. PLOS ONE 7:e32122
44. Hurlly DS, Buhler-Skinner M, Badman SG et al (2014) Field evaluation of the CRT and ACON chlamydia point-of-care tests in a tropical, low-resource setting. Sex Transm Infect 90:179–184
45. Gaydos CA, van der Pol B, Jett-Gohenn M et al (2013) Performance of the Cepheid CT/NG Xpert rapid test for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. J Clin Microbiol 51:1666–1672
46. Gaydos CA, Quinn TC (2005) Urine nucleic acid amplification tests for the diagnosis of sexually transmitted infections in clinical practice. Curr Opin Infect Dis 18:55–66
47. Bignell C, Ison CA, Jungmann E (2006) Gonorrhoea. Sex Transm Infect 82(Suppl IV):iv9–iv6
48. Alary M, Gbenafa-Agossa C, Aina G et al (2006) Evaluation of a rapid point of care test for the detection of gonococcal infection among female sex workers in Benin. Sex Transm Infect 82(Suppl V):v32–v29
49. Benzaken AS, Galban EG, Antunes W et al (2006) Diagnosis of gonococcal infection in high risk women using a rapid test. Sex Transm Infect 82(Suppl V):v28–v26
50. Suzuki K, Matsumoto T, Murakami H et al (2004) Evaluation of a rapid antigen detection test for *Neisseria gonorrhoeae* in urine sediment for diagnosis of gonococcal urethritis in males. J Infect Chemother 10:208–211
51. Tabrizi SN, Unemo M, Golparian D et al (2013) Analytical evaluation of GeneXpert CT/NG, the first genetic point-of-care assay for simultaneous detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*. J Clin Microbiol 51:1945–1947
52. Turner KM, Round J, Horner P et al (2014) An early evaluation of clinical and economic costs and benefits of implementing point of care NAAT tests for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in genitourinary medicine clinics in England. Sex Transm Infect 90:104–111
53. Geiger R, Smith DN, Little SJ, Metha SR (2016) Validation of the GeneXpert CT/NG assay for use with male pharyngeal and rectal swabs. Austin J Hiv Aids Res 3(1):1021–1021
54. Unemo M, Shafer WM (2014) Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution and future. Clin Microbiol Rev 27:587–613
55. RKI, PEI, DSTIG (2012) Schnelltests in der Diagnostik sexuell übertragbarer Infektionen. Epidemiol Bull 5:37–41
56. - (2014) Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“. Dtsch Arztebl 111:A1583–1618