

Labordiagnostik zum Nachweis einer Covid-19-Infektion an der Insel Gruppe

Sehr geehrte Mitglieder des Krisenstabes des Kanton Bern

Wie in der Telefonkonferenz vom 04. April gewünscht, fassen wir im Folgenden die Handhabung der RT-PCR-Testung an der Insel Gruppe zusammen und nehmen kurz Stellung zu den Antikörpertests.

Einführung

Die Labordiagnostik ist ein wichtiges Instrument im Kampf gegen die Covid-19-Infektion, die durch das Coronavirus SARS-CoV-2 ausgelöst wird. Voraussetzung für die Bewertung der zur Verfügung stehenden Laborverfahren und aktuellen Strategien ist die Beachtung der grundlegenden Prinzipien jedweder Diagnostik.

Ziel der Laboranalytik ist es, Patienten mit einer Erkrankung sicher zu diagnostizieren und von Gesunden abzugrenzen. Die Fähigkeit eines Labortests, zwischen Gesunden und Kranken zu differenzieren wird durch die Grössen **Sensitivität** und **Spezifität** beschrieben. Die **diagnostische Sensitivität** beschreibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Labortest in einer Gruppe von Kranken alle Kranken sicher identifiziert. Die **diagnostische Spezifität** gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein unauffälliges Testergebnis in einer Gruppe Gesunder gefunden wird. Im optimalen Fall betragen die diagnostische Sensitivität und Spezifität jeweils 100%. In der Realität erlauben Labortests aber keine absolut sichere Differenzierung zwischen Gesunden und Kranken. Somit werden in einem bestimmten Umfang bei Kranken normale (**falsch negative Befunde**) und bei Gesunden pathologische (**falsch positive Befunde**) Testresultate gefunden. In der Regel verhalten sich die diagnostische Sensitivität und Spezifität invers zueinander. Dies bedeutet, dass ein Labortest mit sehr hoher Sensitivität eine geringere Spezifität hat und vice versa. Dies ist bei der Auswahl des Laborverfahrens zu beachten. Bei einer **Screeninguntersuchung** ist das Ziel alle Kranken zu erfassen. Entsprechend sollte der Labortest eine sehr hohe diagnostische Sensitivität haben. Aufgrund der dadurch eingeschränkten Spezifität besteht ein erhöhtes Risiko für falsch positive Befunde. Daher sollte man nachgeschaltet einen Test mit hoher Spezifität durchführen, um die Gesunden sicher abzugrenzen und auf diese Weise den pathologischen Befund zu bestätigen.

Zu beachten ist, dass bei Angabe der **Sensitivität** und **Spezifität** die Verteilung von Kranken und Gesunden in der untersuchten Gruppe nicht berücksichtigt wird. Die Angabe der Sensitivität bezieht sich nur auf die Verteilung der Testresultate bei Kranken, die der Spezifität auf die Testresultate bei Gesunden. In der Realität werden Laboruntersuchungen aber innerhalb einer heterogenen Gruppe bestehend aus Gesunden und Kranken durchgeführt. Somit nimmt die Häufigkeit der Erkrankung (**Prävalenz**) bzw. die **Vortestwahrscheinlichkeit** (Wahrscheinlichkeit der Erkrankung vor einer Laboruntersuchung) Einfluss auf die Leistungsfähigkeit des Labortests. Dies führt zu zwei weiteren Grössen, welche die Leistungsfähigkeit eines Labortests beschreiben: Der **positiv prädiktive Wert (PPW)** gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein/e Patient/in im Falle eines pathologischen Testresultates tatsächlich erkrankt ist. Der **negativ prädiktive Wert (NPPW)** gibt hingegen die Wahrscheinlichkeit an mit bei einem unauffälligen Testresultat die/der Untersuchte tatsächlich gesund ist.

Je höher die Prävalenz einer Erkrankung bzw. die Vortestwahrscheinlichkeit umso höher ist der PPW und damit das diagnostische Potential eines Labortests. In der Praxis bedeutet dies, dass man nur dann einen Labortest durchführen sollte, wenn a priori eine gewisse Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung (z.B. typische Symptome) vorliegt, wohingegen eine Untersuchung von Gesunden mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit mit einem hohen Risiko fehlerhafter Laborresultate verbunden ist.

Covid-19 Labordiagnostik

Im Rahmen der Covid-19-Pandemie kommen zwei verschiedene Laborverfahren zum Einsatz:

- Molekularbiologische Verfahren (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR)) zum Nachweis von Virus-Ribonukleinsäure (RNA), dem Erbmateriale des Virus.
- Immunologische Methoden zum Nachweis von Antikörpern als Reaktion des Organismus auf die Infektion.

1. Molekularbiologische Verfahren (RT-PCR)

Aktuell erfolgt der Nachweis des Coronavirus SARS-CoV-2 mit Hilfe der RT-PCR. Diese molekularbiologische Methode erlaubt die direkte Detektion von Virus-RNA in verschiedenen Körperflüssigkeiten und Sekreten (bronchoalveoläre Spülflüssigkeit, Sputum, Trachelasekret, und Nasenrachen-Abstrich). Die Methode weist eine hohe Spezifität, aber reduzierte diagnostische Sensitivität auf. Damit ist sie a priori als Screeningverfahren nur bedingt einsetzbar. Ihre diagnostische Sensitivität ist zudem stark abhängig vom Untersuchungsmaterial. In einer aktuellen Publikation konnte gezeigt werden, dass die diagnostische Sensitivität bei hospitalisierten Patienten mit Covid-19-Infektion in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit 93%, im Sputum 72%, im Nasenabstrich 63% und im Rachenabstrich nur 32% betrug (1). Je niedriger die diagnostische Sensitivität, desto höher ist das Risiko für falsch negative Ergebnisse. Daher schliessen negative RT-PCR-Resultate eine Covid-19-Infektion prinzipiell nicht aus (2). Somit dürfen negative Befunde nicht als alleine Grundlage für die Behandlung oder Entscheidungen im Management der Patienten verwendet werden (2).

Die Ursachen falsch negativer Befunde sind vielfältig. Zu den wichtigsten zählen:

- Falscher Abnahmezeitpunkt (unzureichende Virusreplikation)
- Ungeeignetes Probenmaterial (zu geringe Virenlast in der Probe)
- Unsachgemäss(e) Probenentnahme und/oder Probentransport

Aufgrund dieser Limitationen kann die Entnahme mehrerer Proben von unterschiedlichen Entnahmeorten und zu unterschiedlichen Zeitpunkten notwendig sein, um das Virus sicher nachweisen zu können.

Darüber hinaus spielt die Vortestwahrscheinlichkeit eine wichtige Rolle. Je höher diese ist, umso aussagekräftiger sind die Laborresultate. Aus diesem Grund sollte eine Beprobung, wie vom BAG beschrieben, nur bei Personen mit Symptomen einer Atemwegserkrankung und/oder Fieber vorgenommen werden (3).

Untersuchung von Personen **ohne** klinische Symptomatik

Die Untersuchung von Personen ohne klinische Symptomatik führt zu einer starken Einschränkung der Aussagekraft von Laboruntersuchungen. Im Falle eines Screenings auf eine Covid-19-Infektion mittels RT-PCR muss mit einer sehr hohen Anzahl falsch negativer Befunde gerechnet werden. Daher sollte eine Untersuchung nur dann durchgeführt werden, wenn die Person wenigstens ein erhöhtes Risiko für eine Infektion hat. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn die/der Betroffene zuvor mit einem/r infizierten Patienten/in Kontakt hatte. In diesem Fall sollte sich die/der Betroffene umgehend in Quarantäne begeben und getestet werden. Im Falle eines negativen Befundes müssen eine oder mehrere Folgeuntersuchung durchgeführt werden, um mit angemessener Sicherheit eine Infektion nachweisen oder ausschliessen zu können. Dieses Screening-Konzept macht also nur dann Sinn, wenn es mit einer konsequenten Kontaktnachverfolgung von potentiellen Covid-19-Infizierten verknüpft wird, wie es in Südkorea mittel Handydaten praktiziert wird.

2. Antikörpertests

Im Verlaufe einer Covid-19-Infektion reagiert der betroffene Organismus mit der Bildung von spezifischen Antikörpern (Serokonversion) gegen das Virus, die im Blut der Infizierten mit verschiedenen Methoden nachgewiesen werden können. Die so genannten IgM-Antikörper befinden sich schon wenige Tage nach einer Infektion im Blut, IgA-Antikörper werden als frühe Marker von akuten Atemwegsinfekten beschrieben (4) und IgG-Antikörper bilden sich erst im späteren Infektionsverlauf. Letztere bleiben in der Regel mehrere Monate nachweisbar und deuten auf eine bestehende Immunität hin. Darüber hinaus können Antikörpertests eine bereits durchgemachte Infektion bei symptomfreien Patienten/innen nachweisen und somit helfen, die Ausprägung der Immunität in einer Bevölkerungsgruppe zu erfassen. Allerdings ist bisher nicht geklärt, ob die Immunität gegen das Coronavirus dauerhaft bestehen bleibt oder nur über einen kurzen Zeitraum anhält.

Aktuell werden beinahe täglich neue Antikörpertests angeboten. Hierbei ist zu beachten, dass die Tests aufgrund des Zeitdruckes nicht ausreichend evaluiert werden können. Bei den aktuellen Antikörpertests muss man prinzipiell zwischen Schnelltests und ELISA-Methoden unterscheiden. Die Tests unterscheiden sich unter anderem in den verwendeten Antigenen und damit in ihrer Sensitivität und Spezifität sowie Kreuzimmunität (d.h. Immunität gegen andere ähnliche Erreger). Daher bieten auch Antikörpertests keine 100%ige diagnostische Sicherheit. Die Tests können negativ ausfallen, wenn die Antikörperbildung noch nicht ausreichend erfolgt ist bzw. falsch positiv ausfallen, wenn es zu Kreuzreaktionen aufgrund vorausgegangener Infektionen mit anderen Coronaviren beim Betroffenen gekommen ist. Nichtsdestotrotz geht man davon aus, dass sie in Zukunft eine sinnvolle Ergänzung zur RT-PCR sein könnten (5).

Antikörper-Schnelltests

Diese Tests funktionieren ähnlich wie ein Schwangerschaftstest. Ein Tropfen Blut aus der Fingerspitze genügt, und nach kurzem Warten (ca. 10 Minuten) lässt sich das Ergebnis im Testfeld ablesen. Der Test benötigt keine Laborauswertung, sondern kann beim Patienten einfach und unkompliziert durchgeführt werden. Allerdings erlaubt der Schnelltest nur eine ja/nein Aussage und keine Quantifizierung der Serokonversion.

ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)

Mit Hilfe von ELISA-Assays lassen sich die spezifischen Anti-SARS-CoV-2-Antikörper im Blut der Patienten/innen mittels Hochdurchsatzverfahren (Laborautomaten) quantitativ nachweisen. In der Regel sind diese Verfahren präziser und verlässlicher als Schnelltests. Darüber hinaus erlauben sie die rasche Analyse zahlreicher Proben. Inzwischen sind sogar erste Tests mit einer CE-Kennzeichnung erhältlich (4).

Literatur

- (1) Wang et al., Detection of SARS-CoV-2 in Different Types; of Clinical Specimens JAMA Published online March 11, 2020
- (2) CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel, Centers for Disease Control and Prevention, Effective: 3/15/2020
- (3) <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldepflichtige-ik/meldeformulare.html>
- (4) Oba et al., SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients; <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038059>.
- (5) Guo et al., Clin Infect Dis, Mar 2020, PMID: 32198501, DOI: 10.1093/cid/ciaa310

Fazit

Aus diesen Ausführungen lassen sich für die Insel Gruppe die folgenden Konklusionen ziehen.

- 1) Die Insel Gruppe empfiehlt eine Testung mit den aktuellen molekularbiologischen Verfahren (RT-PCR) nur bei Personen/Mitarbeitenden mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit, d.h. typischer Symptomatik – sie berücksichtigt dabei die Empfehlungen des BAG.
- 2) Die Insel Gruppe rät von der RT-PCR Testung von asymptomatischen Personen oder Mitarbeitenden aufgrund der hohen Rate falsch negativer Befunde ab. Es besteht die Gefahr, dass sich Personen mit einem negativen Testergebnis in falscher Sicherheit wähnen und es so zu weiteren Übertragungen kommen kann.
- 3) Die Insel Gruppe vertritt die Haltung – wer «testet, der therapiert auch». Sie bietet deshalb diagnostische und therapeutische Spezialangebote für die COVID Testung für Mitarbeitende und die Bevölkerung an.
- 4) Die Insel Gruppe ist mit verschiedenen Anbietern von Antiköpertestverfahren in Kontakt. Sie prüft, ob diese Testverfahren den Qualitätsanforderungen entsprechen. Sie wird Antiköpertestverfahren, insbesondere für die Mitarbeitenden, so rasch wie möglich einführen, um Mitarbeitende mit Immunität gegen COVID-19 zu identifizieren bzw. asymptomatische Mitarbeitende mit aktueller COVID Infektion zu identifizieren.