

Anwendungsempfehlungen für den Nachweis von Antikörpern bei SARS- CoV-2

14. Mai 2020

1 Hintergründe für Testverfahren

Die derzeit im Krankheits- oder Verdachtsfall verwendete PCR (Polymerase-Kettenreaktion, direkter Virusnachweis) stellt eine Momentaufnahme des Infektionsstatus der getesteten Person dar. Demgegenüber kann der Nachweis einer antiviralen Immunantwort („Antikörpertest“) eine Auskunft über länger zurückliegende Infektionen mit SARS-CoV-2 geben, wenn die betroffene Person bereits wieder gesund ist. Der Antikörpertest wird im Vergleich zur PCR zeitlich verzögert positiv und eignet sich daher nicht zum Nachweis akuter Infektionen.

1.1 Ziel der serologischen Testung

Durch den Einsatz von Antikörpertests im Rahmen von wissenschaftlichen bzw. Monitoring-Untersuchungen können Information über die Dunkelziffer bzw. den Anteil an stummen oder atypisch verlaufenen Infektionen gewonnen werden. Mit diesen Daten kann die Qualität der Modellrechnungen verbessert und die Wirksamkeit der Maßnahmen überprüft werden.

Viele der derzeitig verfügbaren Antikörpertests können nur Auskunft darüber geben, ob eine positiv getestete Person schon einmal infiziert war. Aus heutiger Sicht ist es noch unklar inwieweit Antikörpernachweise eine verlässliche Aussage über eine protektive Immunität gegenüber einer spezifischen Infektion treffen können. Zudem ist die Aussagekraft eines positiven Antikörperbefundes abhängig von der Spezifität bzw. Rate an falsch positiven Testergebnissen des jeweiligen Antikörpertests und der Prävalenz der Infektion. Insbesondere nach „Point-of-Care-Testing“ (Lateral-flow Tests/immunchromatografische Tests manchmal auch als „Antikörper-Schnelltests“ bezeichnet), muss jedes positive Ergebnis durch einen Neutralisationstest rückbestätigt werden.

Dies ist bei strategischen Überlegungen zu Antikörper Tests zu beachten.

1.2 Detaillierter Hintergrund

Serologische Tests weisen eine Infektion mit SARS-CoV-2 indirekt über Antikörper im Blut von Patientinnen und Patienten nach. Diese Antikörper werden im Rahmen der Immunreaktion der mit SARS-CoV-2 infizierten Person gebildet. Der Zeitpunkt der Bildung bzw. der erstmaligen Nachweisbarkeit dieser Antikörper wird als **Serokonversion** bezeichnet.

Der Zeitraum bis zur Nachweisbarkeit von Antikörpern im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion ist unterschiedlich. Zum Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen ist der Antikörpernachweis deshalb in der Regel negativ. Meist tritt eine Serokonversion im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion **nach sieben bis zwölf Tagen** auf, wobei es vereinzelt starke Schwankungen geben kann. Aus der Serokonversion kann derzeit keine sichere Aussage abgeleitet werden, dass die Person nicht mehr infektiös ist. Es ist noch unklar, wie lange nach durchgemachter Infektion diese Antikörper nachweisbar sind.

Detaillierte Aussagen zur Dauer und Belastbarkeit einer Immunität nach durchgemachter Erkrankung sind derzeit nicht möglich.

In der Frühphase der Erkrankung ist der Goldstandard zum direkten Virusnukleinsäurenachweis eine PCR Untersuchung. Ab dem Zeitpunkt der Serokonversion eignen sich Serologische Tests am ehesten für epidemiologische Analysen.

Antikörpertests werden erst nach Induktion einer spezifischen Immunantwort positiv, ein Vorgang, der erregerspezifisch mehrere Tage bis Wochen dauern kann. Somit eignen sich Antikörpertests nicht für die Infektionsdetektion in der Frühphase der Erkrankung. Ein Antikörpertest kann daher bei der Abklärung einer akuten Infektion eine PCR-Untersuchung immer nicht ersetzen. So kann z. B. der Nachweis einer Serokonversion durch AK-Testung eine stattgehabte SARS-CoV-2 Infektion im Nachhinein nahelegen, auch wenn der Virusnachweis mittels PCR negativ war.

2 Unterschiedliche Arten Serologischer Testverfahren

Mehrere unterschiedliche Arten von Testverfahren auf Antikörper werden derzeit untersucht. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass den unterschiedlichen Test unterschiedliche Interpretationen erlauben:

1. Point-of-Care-Testing (sogenannte „Schnelltests“ / lateral flow test,) basiert Großteils auf dem Colloidal Gold Immunochromography (GICA) Verfahren: Zeigen das Vorhandensein von Antikörpern. Dabei gibt es keine quantitative und keine qualitative Erfassung der Antikörper. Je nach Qualität des Schnelltests sind auch Kreuzreaktionen mit anderen humanen Coronaviren möglich.
2. Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), Chemilumineszenz Immunoassay (CLIA) oder vergleichbare Technologie:
Zeigen das Vorhandensein von erregerspezifischen Antikörpern, diese sind auch quantifizierbar. ELISA Tests können zumeist auch keine Aussage über die Eigenschaften der gemessenen Antikörper (neutralisierend/nicht neutralisierend) und den quantitativen Anteil der verschiedenen Antikörperqualitäten in der Probe definieren.
3. Neutralisationstest (NT):
Test auf neutralisierende Antikörper können Auskunft über eine allfällige Immunantwort gegen einen spezifischen Infektionserreger geben. Neutralisierende Antikörper gelten als Surrogatmarker für Immunität i.e. ein Hinweis auf bereits gebildete Antikörper gegen den SARS-CoV-2. Derzeit ist jedoch nur eine eingeschränkte quantitative Aussage (Dauer und Belastbarkeit) über Immunität möglich. Die Durchführung von Neutralisationstests (NT) muss in speziellen Laboren (BSL II/III) erfolgen, da mit infektiösem Virus gearbeitet wird. Sie werden aus heutiger Sicht auch in Zukunft nur in sehr begrenzten Ausmaß zur Verfügung stehen und sind daher nicht für eine breite Anwendung geeignet.

Tabelle 1 Vergleich der verschiedenen Testverfahren

Test	Ort der Anwendung	Dauer	Interpretation	Was der Test nicht aussagt
Schnelltest – GICA	Point-of-care Diagnostik / dezentrale Diagnostik	10–30 Minuten	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein oder Fehlen von Antikörpern gegen das Virus im Serum eines Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • Ob diese Antikörper eine Immunität anzeigen, also einen Schutz vor zukünftigen Infektionen bedeuten oder • Ob Antikörper SARS-CoV-2 spezifisch sind
ELISA, CLIA, o.Ä.	Laborbasiert	wenige Stunden	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein oder Fehlen von Antikörpern gegen das Virus im Serum eines Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • Ob die Antikörper eine Immunität anzeigen, also einen Schutz vor zukünftigen Infektionen bedeuten.
NT	Laborbasiert, nur Speziallabore	3–5 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein von Antikörpern im Patientenserum, die das Viruswachstum in einem Zellkultursystem hemmen können. • Wirken die Antikörper gegen Viren? 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Aussage über Dauer der Immunität und deren Belastbarkeit

2.1 Rechtliche Situation zur Verkehrsfähigkeit verfügbarer serologischer Tests

Serologische Tests dürfen in Österreich und in der EU nur CE-gekennzeichnet in Verkehr gebracht werden. Entsprechend der IVD-Richtlinie 98/79/EG (In-vitro-Diagnostika Richtlinie) muss der Hersteller, um das CE-Zeichen auf COVID-19-Testsanbringen zu können, die Leistungsmerkmale der Medizinprodukte (Reagenzien bzw. Geräte zur In-vitro Diagnostik) angeben und in einer Konformitätserklärung die Einhaltung der Anforderungen der Richtlinie 98/79/EG bestätigen.

Bei Produkten zur Verwendung durch Angehörige der Gesundheitsberufe erfolgt die Beurteilung der Konformität der Produkte mit den Anforderungen der IVD Richtlinie in alleiniger Verantwortung des Herstellers. Produkte zur Verwendung durch Laien (Produkte zur Eigenanwendung oder Selbsttests) müssen zusätzlich von einer Drittstelle (einer

benannten Stelle) beurteilt werden. Während die meisten CE-gekennzeichneten Schnelltests mit dem EU-Recht im Einklang stehen, gibt es Fälle mit unvollständigen technischen Dossiers oder nicht begründbaren Angaben.

3 Screening und Monitoring mittels Antikörpertests

Die Hauptanwendung ist die Erhebung desjenigen Anteiles der untersuchten Population, die bereits eine Infektion mit SARS-CoV-2 durchgemacht haben. Nachdem es eine große Vielfalt an kommerziell erhältlichen serologischen Testverfahren gibt, ist die sorgfältige Auswahl und Evaluierung des verwendeten Tests anhand eines Standardverfahrens (z.B. Neutralisationstest) bedeutsam für die aus einer solchen Studie ableitbaren Aussagen. Hierbei sollte besonderes Augenmerk auf die Testspezifität gelegt werden, die aussagt, ob ein Test in der Lage ist gezielt nur Antikörper gegen SARS-CoV-2 (und nicht etwa Antikörper gegen andere Coronaviren) zu erkennen.

Weiters können **Antikörpertest im Rahmen ihrer technischen Grenzen auch für die Erhebung von allgemeinen Prävalenzen bei entsprechenden Populationsstudien** zum Einsatz kommen (zb. Blutspender, etc).

Bei niedriger Prävalenz der Erkrankung in der Gesamtbevölkerung und einer geringen erwartenden Anzahl an Personen, die bereits Antikörpern gebildet haben, kommt epidemiologischen Studien eine besondere Bedeutung zu. Dabei müssen beim Einsatz von bereits evaluierten Schnelltests positive Ergebnisse durch höherwertige Tests (i.e. höhere Spezifität, optimaler Weise NT) bestätigt werden, da mit einer großen Zahl an falsch positiven Ergebnissen zu rechnen ist. Höherwertige ELISA AK Test können (bei entsprechenden Evaluationsergebnissen) auch ohne Rückbestätigung (aber unter Mitberechnung der Falsch-Positivrate) zu wissenschaftlichen Zwecken eingesetzt werden. Die Durchführung von NTs kann zur Bereicherung in Seroprävalenzstudien angedacht werden.

Ein wesentlicher noch offener Punkt bei vielen Tests ist, dass deren Sensitivität und Spezifität noch nicht ausreichend und vergleichend untersucht wurden. Ein System zur unabhängigen Qualitätssicherungsmaßnahmen (beispielsweise durch Ringversuche), welche die diagnostische Qualität der Tests bzw. der die Tests durchführenden Labors laufend evaluieren, wird derzeit aufgebaut.

4 Antikörpertests und Immunität (= Schutz vor Neuinfektion)

Große Erwartungen werden in Bezug auf die Erhebung des Immunstatus in Antikörpertests gelegt. Also die Frage, inwieweit man nach einem positiven Test vor einer allfälligen Neuinfektion mit SARS-CoV-2 (verbunden mit einer Infektiosität) geschützt ist.

Tatsächlich ist die Aussagekraft von serologischen Tests (ST) in dieser Frage aber beschränkt. Derzeit geben ausschließlich sogenannten Tests auf neutralisierende Antikörper (NT) Auskunft darüber, ob eine Person Kontakt mit SARS-CoV-2 hatte. Es kann derzeit noch keine Aussage über die Dauer und Belastbarkeit eines allfälligen Schutzes vor einer Neuerkrankung getroffen werden.

Es ist wichtig zwischen Antikörperstatus und dem Vorliegen einer Immunität (= Schutz vor Neuerkrankung) zu unterscheiden. Unklar ist derzeit ob und wie effektiv im Blut nachweisbare SARS-CoV-2 Antikörper vor einer neuerlichen Infektion mit diesem Virus schützen und wie lange eine derartige protektive Wirkung auch in Abhängigkeit des spezifischen Titers anhalten würde.

5 Bedeutung der Antikörper Tests in Relation zu den PCR-Methoden

Antikörpertests sind eine wichtige Ergänzung zu PCR Testungen, um auch durchgemachte Infektionen im Nachhinein feststellen zu können, sind jedoch kein Ersatz für PCR-Methoden.

Wissenschaftliche Untersuchungen zu den Leistungsmerkmalen (wie z.B. Sensitivität und Spezifität) und klinischen Aussagen verschiedener Antikörpertests laufen derzeit in Österreich und international. Bei dieser Beurteilung der Leistungsmerkmale eines Testes ist es wesentlich, dass eine hinreichend große Anzahl von Personen zur Feststellung der Sensitivität und Spezifität getestet werden.

Die Abgabe von Point-of-care Test, insbesondere sogenannte „Schnelltests“ nach dem immunchromatografischen Verfahren, hat gemäß der IVD-Richtlinie zu erfolgen d.h. Produkte zur Verwendung durch Laien (Produkte zur Eigenanwendung oder Selbsttests) müssen zusätzlich von einer Drittstelle (einer benannten Stelle) beurteilt werden. Auch bei der Anwendung durch Gesundheitsberufe ist besondere Vorsicht geboten, da derartige Tests häufig sowohl zu falsch-positiven als auch falsch-negativen Ergebnissen führen. Somit ist (1) die Aussagekraft des Ergebnisses beschränkt und 2) daher auch keine Handlungsorientierung für Laien gegeben. Außerdem geben positive Schnelltests keinerlei Auskunft über den Immunstatus der Person, d. h. in welchem Ausmaß die gebildeten Antikörper die Immunantwort der getesteten Person bei einer neuerlichen Infektion schützen. Da somit die wohl wichtigste Frage eines Laien durch die „Schnelltests“ nicht beantwortet werden kann, sind die Ergebnisse in der privaten Verwendung dazu geeignet, Verwirrung zu stiften, ggf. Ängste auszulösen oder falsche Sicherheit vorzuspiegeln. **Eine Abgabe von sogenannten „Schnelltests“ oder anderer Probenentnahmesets für SARS-CoV-2 an Laien sollte daher derzeit nicht erfolgen.**

Weitere Informationen zum Thema Testung von der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und klinische Chemie finden Sie hier
https://www.oeglmkc.at/download/OeGLMKC%20Empfehlungen%20COVID19_20200417.pdf



**Bundesministerium für
Soziales, Gesundheit, Pflege
und Konsumentenschutz**

Stubenring 1, 1010 Wien

+43 1 711 00-0

[sozialministerium.at](https://www.sozialministerium.at)