



AUS DEM NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Antikörper-Tests bei COVID-19

Was uns die Resultate sagen

VON DR. KARL HORVATH, THOMAS SEMLITSCH UND DR. KLAUS JEITLER IM AUFTRAG DES NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E. V. (WWW.EBM-NETZWERK.DE)



Aktuell werden zunehmend Testsysteme zum Nachweis von Antikörpern gegen das SARS-CoV-2-Virus kommerziell angeboten. Das Vorhandensein solcher Antikörper (IgM, IgG oder IgA) lässt darauf schließen, dass die Person bereits mit diesem Virus in Kontakt ist bzw. war [1]. Verschiedene Aussagen und Berichte in den Medien erwecken auch die Erwartung, dass mit Hilfe dieser Tests Personen mit einer bestehenden Immunität bzw. mit akuten Infektionen identifiziert werden können. Antikörper-Tests werden auch von offiziellen Stellen immer wieder im Kontext von Überlegungen zu zukünftigen Teststrategien und Maßnahmen im weiteren Verlauf der COVID-19-Pandemie angesprochen.

VERLÄSSLICHKEIT VON TESTERGEBNISSEN

Wie bei allen diagnostischen Maßnahmen ist die Verlässlichkeit der Testergebnisse von den Testeigenschaften Sensitivität (Wie gut erkennt der Test erkrankte Personen als erkrankt?) und Spezifität (Wie gut erkennt der Test nicht erkrankte Personen als nicht erkrankt?) sowie von der Vortestwahrscheinlichkeit (d.h. der Wahrscheinlichkeit, mit der die gesuchte Erkrankung / die Infektion vor Durchführung des Tests bei der zu testenden Person vorliegt) abhängig. Über die Bedeutung von positiven und negativen Testresultaten für die jeweils betroffene Person geben der positiv bzw. negativ prädiktive Wert Auskunft. Der positiv prädiktive Wert (PPW) beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der bei einem positiven Testresultat davon ausgegangen werden kann, dass die Erkrankung tatsächlich vorliegt. Der negativ prädiktive Wert (NPW) gibt darüber Auskunft, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass eine Person mit einem negativen Testresultat tatsächlich nicht erkrankt ist.

Neben prinzipiellen Limitationen müssen aber auch weitere, vom Test unabhängige Einschränkungen bedacht werden. Antikörper können fehlen, weil tatsächlich keine Infektion stattgefunden hat oder weil zwar eine Infektion vorliegt, diese jedoch noch nicht lange genug besteht. Die Bildung von Antikörper-

pern benötigt Zeit, deshalb sind sie in der Frühphase der Infektion noch nicht nachweisbar. Entsprechend einer Untersuchung erfolgt die Serokonversion bei 50% der mit SARS-CoV-2 infizierten Personen innerhalb der ersten 7 Tage. Erst nach 14 Tagen kann bei allen Infizierten mit einem Antikörper-Nachweis gerechnet werden [2]. Auch die Möglichkeit, dass zu wenige Antikörper für einen Nachweis vorhanden sind oder dass der Test fehlerhaft durchgeführt wurde, muss bei der Interpretation der Testresultate berücksichtigt werden. Selbst bei einem korrekten Nachweis von Antikörpern kann nicht sicher auf eine durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion geschlossen werden. Potenzielle Fehlerquellen inkludieren, dass es sich bei den nachgewiesenen Antikörpern nicht um SARS-CoV-2-spezifische, sondern um mit anderen Coronaviren kreuzreagierende Antikörper handelt oder dass selbst bei vorhandenen Antikörpern kein verläSSLicher und anhaltender Schutz gegen eine neuerliche Infektion besteht.

TESTGÜTE VON SARS-COV-2-ANTIKÖRPER-TESTS

Verschiedene Hersteller und Distributoren von SARS-CoV-2-Antikörper-Testsystemen geben Sensitivitätswerte zwischen 80% und 100% und Spezifitätswerte zwischen 92,5% und 100% an [3-8]. Damit würden die Testeigenschaften der Antikörper-Tests zu SARS-CoV-2 in einem vergleichbaren Rahmen wie etablierte Antikörper-Tests zu anderen Virusinfekten (z.B. Epstein-Barr-Virus, Cytomegalie-Virus, Herpes-simplex-Viren) liegen [9]. In einer rezenten Untersuchung zu den Testeigenschaften von neun kommerziell erhältlichen SARS-CoV-2-Antikörper-Testsystemen – sowohl Enzyme-linked Immuno-

sorbent Assay (ELISA) als auch Point-of-Care-Testing – konnten für die Sensitivität hingegen Werte von 67% bis 93% und für die Spezifität Werte von 80% bis 100% ermittelt werden [10]. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit gibt für ELISA Testsysteme Sensitivitätswerte von 72,2% bis 94,4% und Spezifitätswerte von 96,7% bis 99,5% an. Für Point-of-Care Testsysteme werden Werte von 52,8% bis 82,8% für die Sensitivität bzw. Werte von 91,4% bis 99,4% für die Spezifität angeführt [11].

HÄUFIGKEIT VON SARS-COV-2-INFEKTIONEN

Die Prävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen in unterschiedlichen Personengruppen kann aus derzeit verfügbaren Daten nur abgeschätzt werden. Aus den Resultaten einer Querschnittsstudie in Österreich kann abgeleitet werden, dass die Prävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen in der allgemeinen Bevölkerung im Zeitraum 1. bis 4. April 2020 wahrscheinlich bei rund 1%, zumindest aber unter 5% liegt (abgesehen von regionalen Ausnahmen z.B. in Tirol) [12]. Für Deutschland kann von einer ähnlichen Prävalenz ausgegangen werden. Diese Annahmen gelten auch für die Prävalenz aller bisher durchgemachten Infektionen, die für die Überlegungen zur Bedeutung der Testergebnisse zum Nachweis von IgG-Antikörpern relevant ist. In der letzten Märzwoche betrug der Anteil positiv getesteter Personen an der Zahl aller getesteten Personen (jeweils PCR-Test) in Österreich rund 20% [13]. Es ist wahrscheinlich, dass zu diesem Zeitpunkt Testungen vorwiegend bei Personen mit COVID-19-kompatiblen Symptomen, Personen mit Kontakt zu einem COVID-19-Fall, bei Personen in SARS-CoV-2-Hotspots oder bei Personen aus Risikobereichen erfolgten. Diese Personengruppe würde dann



einer Population mit erhöhter Prävalenz für eine SARS-CoV-2-Infektion entsprechen.

ANTIKÖRPER-TESTUNG BEI SARS-COV-2: BEDEUTUNG VON POSITIVEN UND NEGATIVEN TESTERGEBNISSEN

In der Tabelle (siehe rechte Seite) werden der positive und negative prädiktive Wert von zwei Antikörper-Tests für jeweils unterschiedliche Vortestwahrscheinlichkeiten dargestellt. Grundlage waren die verfügbaren Angaben zu den Testeigenschaften in der rezent publizierten systematischen Übersichtsarbeit [11], wobei für die Berechnung einerseits ein Testsystem (ELISA) mit den höchsten Sensitivitäts- und Spezifitätswerten (Best-Case: 93,5% bzw. 98,7%) und andererseits ein Testsystem (Point-of-Care) mit den niedrigsten Sensitivitäts- und Spezifitätswerten (Worst-Case: 53,7% bzw. 91,4%) herangezogen wurden.

Bei Verwendung eines Testsystems mit hoher Testgüte und einer Vortestwahrscheinlichkeit von 1% bis maximal 5% – dies entspricht der geschätzten aktuellen Prävalenz von SARS-CoV-2-Infektionen in der Bevölkerung in Österreich oder Deutschland – beträgt der PPW 42,1% bzw. 79,1%. Dies bedeutet, dass zumindest bei jeder zweiten bis jeder fünften Person mit positivem Testresultat tatsächlich keine Antikörper vorliegen, obwohl dies vom Test angezeigt wird. Mit zunehmender Vortestwahrscheinlichkeit steigt die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem positiven Testresultat tatsächlich Antikörper vorhanden sind. Für jene Gruppe von Personen mit erhöhter Vortestwahrscheinlichkeit, angenommene Prävalenz einer SARS-CoV-2-Infektion 20%, beträgt der PPW bereits 94,7%,

bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 80% liegt er bei 99,7%. Die Bedeutung eines positiven Testresultats für eine symptomlose Person, die sich nicht in einer Region mit hoher Durchseuchung aufhält (und für die beides auch in der Vergangenheit nicht der Fall war) und die auch nicht der Gruppe der Risikoberufe angehört, unterscheidet sich somit deutlich von der Bedeutung eines ebenfalls positiven Testresultats für eine Person mit COVID-19-kompatiblen Symptomen in einem Risikogebiet (jeweils aktuell und in der näheren Vergangenheit) und/oder Tätigkeit in einem Risikoberuf.

Für eine Population mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit bis maximal 5%, beträgt der NPW für das Testsystem mit hoher Testgüte zumindest 99,7%. Für eine Person, die ein negatives Testresultat erhält, beträgt daher die Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich keine Antikörper vorliegen, nahezu 100%. Mit steigender Vortestwahrscheinlichkeit nimmt die Sicherheit eines negativen Testresultats ab. In der Gruppe von Personen mit erhöhter Vortestwahrscheinlichkeit, angenommene Prävalenz einer SARS-CoV-2-Infektion 20%, beträgt der NPW 98,4%, bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 80% beträgt der NPW 79,1%. Allerdings kann auch bei hoher Verlässlichkeit eines negativen Testresultats eine akute Infektion nicht sicher ausgeschlossen werden, da Antikörper in der Frühphase einer Infektion (zumindest 3-6 Tage) noch nicht nachweisbar sind.

Bei Verwendung eines Testsystems mit geringerer Testgüte ändert sich die Aussagesicherheit der Testresultate deutlich. Für Personen mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit ist dann damit zu rechnen,

dass die Wahrscheinlichkeit, dass trotz positivem Testergebnis keine SARS-CoV-2-Infektion vorliegt, zumindest drei- bis sechzehnmal so hoch ist wie die Wahrscheinlichkeit, dass eine Infektion vorliegt. Für Personen mit erhöhter Vortestwahrscheinlichkeit sinkt die Aussagekraft negativer Testergebnisse (siehe Tabelle).

POSITIVER (PPW) UND NEGATIVER PRÄDIKTIVER WERT (NPW) IN ABHÄNGIGKEIT VON SPEZIFITÄT, SENSITIVITÄT UND VORTESTWAHRSCHEINLICHKEIT

Testeigenschaften	Prävalenz	PPW	NPW
hohe Testgüte: 93,5% Sensitivität/ 98,7% Spezifität	1%	42,1%	99,9%
	5%	79,1%	99,7%
	20%	94,7%	98,4%
	50%	98,6%	93,8%
	80%	99,7%	79,1%
geringe Testgüte: 53,7% Sensitivität/ 91,4% Spezifität	1%	5,9%	99,5%
	5%	24,7%	97,4%
	20%	61,0%	88,8%
	50%	86,2%	66,4%
	80%	96,2%	33,0%

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Bei einer Testung von Personen, bei denen keine Hinweise auf eine Infektion und keine Risikofaktoren (enger Kontakt mit infizierten Personen, Aufenthalt in einem Risikogebiet, Risikoberuf) vorliegen, ist mit

einer hohen Zahl an falsch positiven Ergebnissen zu rechnen. Bei Personen mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit ist die Aussagekraft mit einem geringeren potenziellen Fehler behaftet.

Abhängig von der anzunehmenden Prävalenz für eine SARS-CoV-2-Infektion zeigen sich somit wesentliche Unterschiede in der Bedeutung eines konkreten Testresultats für die jeweils betroffenen Personen.

Auch bei richtig positiven Ergebnissen kann aus dem Vorliegen von Antikörpern derzeit nicht sicher auf eine Immunität geschlossen werden. Einerseits ist es unklar, ob mit den aktuell verfügbaren Tests immunisierende Antikörper nachgewiesen werden können, andererseits besteht auch Unsicherheit darüber, ob nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion überhaupt ein verlässlicher und anhaltender Schutz gegen eine neuerliche Infektion besteht.

Negative Testresultate sind bei Personen mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit weitgehend verlässlich. Sie bringen aber keine wesentliche zusätzliche Sicherheit, da die Wahrscheinlichkeit, dass keine SARS-CoV-2-Infektion vorliegt, schon vor Durchführung des Tests hoch ist. Eine restlose Sicherheit ist aber dennoch nicht gegeben, da Antikörper in der Frühphase einer Infektion noch nicht nachweisbar sind.

Um die Möglichkeiten eines sinnhaften Einsatzes von Antikörper-Tests besser beurteilen zu können, müssen die Tests ausreichend evaluiert und ihre Testeigenschaften gesichert werden. Ebenso sind weitere Studien zur Prävalenz einer SARS-CoV-2-Infektion in unterschiedlichen Populationen notwendig.

Eine unkontrollierte Anwendung von Antikörper-Tests zum aktuellen Zeitpunkt kann zu unerwünsch-



ten Effekten führen, wenn aus den Testresultaten falsche Schlussfolgerungen und daraus abgeleitete Handlungen resultieren. Personen, bei denen fälschlicherweise eine Immunität angenommen wird, können z.B. aus einem falschen Sicherheitsgefühl wieder vermehrt Kontakte aufnehmen oder die Hygieneregeln weniger beachten. Das kann in Folge zu einer Gefährdung anderer und der eigenen Person führen und die Verbreitung von COVID-19 wieder erhöhen. Ebenso kann z.B. der fälschliche Ausschluss einer akuten Infektion bei Personen in Pflegeberufen zu weitreichenden negativen Konsequenzen führen. Anwendungen von Antikörper-Tests sind derzeit nur im Rahmen von organisierten, strukturierten Testprogrammen zu spezifischen Fragestellungen mit begleitender Evaluation der Daten zu empfehlen. ■

PD Dr. Karl Horvath

Institut für Allgemeinmedizin und
evidenzbasierte Versorgungsforschung (IAMEV),
Medizinische Universität Graz,
Auenbruggerplatz 2/9, 8036 Graz
karl.horvath@medunigraz.at

Mag. Thomas Semlitsch

Institut für Allgemeinmedizin und
evidenzbasierte Versorgungsforschung (IAMEV),
Medizinische Universität Graz

Dr. Klaus Jettler

Institut für Allgemeinmedizin und
evidenzbasierte Versorgungsforschung (IAMEV),
Medizinische Universität Graz

Literatur:

1. Murin CD, Wilson IA, Ward AB. Antibody responses to viral infections: a structural perspective across three different enveloped viruses. *Nat Microbiol.* 2019;4(5):734-47. DOI: 10.1038/s41564-019-0392-y
2. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x
3. Wang A, Yang S, Distributor: technomed GmbH. Clinical Data for Sample correlation Study in house [https://technomed.at/rest/DO/Default.GetMediaStreamDOKUMENT\(pi_DO_NR='139057'\)](https://technomed.at/rest/DO/Default.GetMediaStreamDOKUMENT(pi_DO_NR='139057')), 2020 (Zugriff am 16.04.2020)
4. Hersteller: InTec PRODUCTS INC, Distributor: NanoRepro AG. SARS-CoV-2 Antikörper-Schnelltest (IgM/IgG). Rev. 03 https://www.nanorepro.com/media/pdf/Coronavirus_Schnelltest_PB_DE.pdf, 2020 (Zugriff am 16.04.2020).
5. Hersteller: Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Distributor: Szabo-Scandic HandelsgmbH. WANTAI SARS-CoV-2 Ab Rapid Test. Rapid Test for Detection of Total Antibodies to SARS-CoV-2. IFU VER: 20/01 https://www.szabo-scandic.com/shop/media/product_data/datasheet/WAN/WAN-DATA-WANWJ-2750.pdf, 2020 (Zugriff am 16.04.2020).
6. Hersteller: Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Distributor: Szabo-Scandic HandelsgmbH. WANTAI SARS-CoV-2 Ab ELISA. Diagnostic Kit for Total Antibody to SARS-CoV-2 (ELISA). V. 2020-01 https://www.szabo-scandic.com/shop/media/product_data/datasheet/WAN/WAN-DATA-WANWS-1096.pdf, 2020 (Zugriff am 16.04.2020).
7. Hersteller: Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Distributor: Szabo-Scandic HandelsgmbH. WANTAI SARS-CoV-2 IgM ELISA. Diagnostic Kit for IgM Antibody to SARS-CoV-2 (ELISA). V. 2020-01 https://www.szabo-scandic.com/shop/media/product_data/datasheet/WAN/WAN-DATA-WANWS-1196.pdf, 2020 (Zugriff am 16.04.2020).
8. EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG. Anti-SARS-CoV-2-ELISA (IgA). Testanleitung. <https://www.coronavirus-diagnostics.com/antibody-detection-tests-for-covid-19.html> (Zusendung auf Anfrage), 2020 (accessed 17.04.2020).
9. VIDIA Ltd. Product Catalogue http://www.vidia.cz/uk/images/katalog/Catalogue_2019_ENG_web.pdf, 2019 (accessed 21.04.2020).
10. Lassaunière R, Frische A, Harboe ZB, Nielsen ACY, Fomsgaard A, Krogfelt KA, et al. Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays. *medRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.09.20056325
11. Kontou PI, Braliou GG, Dimou NL, Nikolopoulos G, Bagos PG. Antibody tests in detecting SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *medRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.22.20074914
12. Ogris G, Hofinger C. COVID-19 Prevalence https://www.sora.at/uploads/media/Austria_COVID-19_Prevalence_BMBWF_SORA_20200410_EN_Version.pdf, 2020 (accessed 21.04.2020).
13. Österreichischer Rundfunk (ORF). Coronavirus in Österreich: Daten und Karten <https://orf.at/corona/stories/3157533/>, 2020 (accessed 21.04.2020).