

Positionspapier des Netzwerk *B-FAST* im Nationalen Forschungsnetzwerk der Universitätsmedizin zu COVID-19 zur Anwendung und Zulassungspraxis von Antigen-Schnelltests zum Nachweis des neuen Coronavirus, SARS-CoV-2

- SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests können bei korrekter Abstrich-Entnahme und Testdurchführung hochinfektiöse Personen rasch identifizieren.
- Die diagnostische Sensitivität der Antigen-Schnelltests ist limitiert. Ein negatives Testergebnis kann deshalb kein „Freifahrtschein“ sein: alle Hygienemaßnahmen müssen weiter eingehalten werden. Dies gilt besonders in Risikobereichen, wo ein hoher Schutz gefährdeter Personen benötigt wird!
- Zum Nachweis des SARS-CoV-2 sollen nur Antigen-Schnelltests zum Einsatz kommen, die in unabhängigen, publizierten Validierungsstudien die vom Paul-Ehrlich-Institut, der WHO und der ECDC geforderten Mindestkriterien (Sensitivität >80%, Spezifität >97%) erfüllen.
- Antigen-Schnelltests sollten unter bzw. nach Anleitung von fachlich geschultem, medizinischem Personal (in der Regel Laborpersonal, Pflegekräfte, Hygienefachkräfte, oder Ärzte) durchgeführt und ausgewertet werden. Ein positives Ergebnis muss durch einen PCR-Test bestätigt werden.
- Bei Ausbruchsgeschehen in Risikobereichen sollte eine Testung immer mittels RT-PCR erfolgen, ggf. zusätzlich zu Antigen-Schnelltests.

Präzise, zuverlässige Virusnachweisverfahren ermöglichen eine erfolgreiche Eindämmung der SARS-CoV-2-Pandemie. Der Goldstandard ist der Nachweis des RNA-Genoms des neuen Coronavirus, SARS-CoV-2, in respiratorischen Untersuchungsmaterialien mittels RT-PCR. Die Viruslast in einer Probe kann mit einer PCR mit Hilfe von quantitativen Bezugsproben abgeschätzt werden. In den letzten Wochen und Monaten sind SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests als Ergänzung oder Alternative zur PCR wegen der Möglichkeit einer raschen und kostengünstigen Vor-Ort-Testung („*point of care test*“) in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt und haben Einzug in die nationale Teststrategie des *Bundesministeriums für Gesundheit* vom 14.10.2020 und einzelner Bundesländer gefunden.

SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests können bei korrekter Abstrich-Entnahme und Testdurchführung hochinfektiöse Personen rasch identifizieren. Aber, Antigen-Tests beinhalten keine Amplifikation von Virusbestandteilen und sind daher weniger empfindlich als die PCR Testung. In der vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlichten Liste [4] sind Daten zur Leistungsfähigkeit von in Deutschland zugelassenen SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests aufgeführt, die derzeit ausschließlich auf den Herstellerangaben basieren. Antigen-Schnelltests sind Medizinprodukte, die aktuell von den Herstellern selbst zertifiziert und mit einem CE-Label gekennzeichnet werden können. Hierbei werden für die bisher ca. 200 gelisteten SARS-CoV-2-Antigen-Testsysteme von den Herstellern

Sensitivitäten von 88,9% bis 98,7% und Spezifitäten von 97,1% bis 100% angegeben [4]. Erste Untersuchungen mit in Deutschland zugelassenen SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests verschiedener Hersteller [5] durch unabhängige, universitäre Diagnostiklabore zeigen allerdings zum Teil eine deutlich niedrigere Leistungsfähigkeit [6,7]. So lag die diagnostische Sensitivität bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten und Mitarbeitern in Krankenhäusern der Maximalversorgung im Bereich von 45,4% bis 71,7% [6,7]. Andere z.T. unveröffentlichte Studien haben bei der Evaluation von symptomatischen Personen früh in der Erkrankung höhere Sensitivität (~bis 83%) gezeigt (<https://diagnosticsglobalhealth.org/>). Im Kontext der Testung asymptomatischer Patienten berichtet das Robert-Koch-Institut (RKI), dass ein in Deutschland häufig verwendeter SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltest nur 39% der 18 asymptomatisch Infizierten in der Notaufnahme eines Großklinikums erkannt hat [7].

Eine besonders große Bedeutung hat die Nachweisempfindlichkeit (diagnostische Sensitivität) eines Tests bei der Anwendung in Risikobereichen (u.a. Krankenhäuser, Alten- und Pflegeheime, Reha-Einrichtungen, Kontakt zu Personen >70 Jahre, Kontakt zu vulnerablen Gruppen). Das Paul-Ehrlich Institut (PEI) [1] hat ebenso wie die Weltgesundheitsorganisation (WHO) [2] und das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) [3] für die Zulassung eines SARS-CoV-2-Antigentests eine diagnostische Sensitivität von >80% (bei mindestens 100 unselektierten, SARS-CoV-2-PCR-positiven Abstrichproben innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn) und eine Spezifität von >97 bzw. 98% (bei 300 Abstrichproben) festgelegt.

Wir erachten es für erforderlich, dass SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests bei stationären Patienten, bei Bewohnern von Alten- und Pflegeheimen sowie in Ausbruchssituationen unter Anleitung von Fachkräften (in der Regel Laborpersonal, Hygienefachkräfte oder Ärzte, ggf. geschultes Pflegepersonal) durchgeführt werden, um Fehldurchführungen und Fehlinterpretationen zu vermeiden. Eine unsachgemäße Abnahme des respiratorischen Abstriches bei einem Test mit per se sub-optimaler Sensitivität erhöht das Risiko falsch-negativer Ergebnisse zusätzlich.

Begründete Verdachts-, Krankheits- und Todesfälle im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 sind nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) dem örtlichen Gesundheitsamt zu melden. Der direkte oder indirekte Erreger-Nachweis ist zu melden, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen. Entsprechend sind positive Antigen-Schnelltest-Ergebnisse meldepflichtig. Laut Robert-Koch-Institut müssen diese Ergebnisse in der Folge durch einen positiven PCR-Test bestätigt werden.

Die Sensitivität von SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests hängt wie auch bei der PCR [8] von mehreren klinischen Faktoren ab: von der Viruslast im Nasen-Rachenraum, vom Vorhandensein von Symptomen, vom Zeitpunkt der Abstrich-Entnahme vor bzw. nach Auftreten von Symptomen und nicht zuletzt von der Qualität eines Abstrichs. Da sich diese

B-FAST

bundesweites forschungsnetz
angewandte surveillance und testung

Parameter im Verlauf einer Infektion sehr schnell ändern können, und Antigen-Schnelltests nur bei hoher Viruslast anschlagen, stellen sie nur eine Momentaufnahme dar. Daher hat das Ergebnis nur eine Aussagekraft für einen limitierten Zeitraum von ca. 24 Stunden. Ein negatives Testergebnis schließt das Risiko, andere anzustecken, nicht aus.

Insbesondere in einer Pflegesituation oder bei engem Kontakt mit Angehörigen kann deshalb auch bei negativem Ergebnis eines SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests ein Infektionsrisiko verbleiben, d.h. es kann trotz Testung zu einem unerkannten Eintrag des Virus in Risikokollektive kommen. Einzelfallbeobachtungen in klinischen Einrichtungen und Pflegeheimen und frühere Erfahrungen zum Einsatz von wenig sensitiven Antigen-Schnelltests bei Influenza-Infektionen [9] lassen befürchten, dass als Trugschluss aus einem negativen Antigen-Schnelltestergebnis Hygienemaßnahmen evt. nicht mehr so konsequent angewendet werden. Damit besteht die Gefahr, dass folgenreiche Infektionsketten in Risikobereichen entstehen können. Ein negatives Testergebnis ist daher kein „Freifahrtschein“ und entbindet nicht von der strengen Einhaltung der Hygienemaßnahmen und dem Schutz vulnerabler Personengruppen in Hochrisikobereichen, z.B. durch das Tragen zertifizierter FFP2-Masken für Pflegekräfte, Ärzte und Besucher, sowie - soweit umsetzbar – für die Risikopersonen selbst. Dies gilt insbesondere auch für Zusammenkünfte mit vertrauten Personen, der Familie oder Freunden. Wichtig ist also, dass neben dem Nutzen der Antigen-Schnelltests auch auf deren Limitationen hingewiesen und dies deutlich kommuniziert wird.

Falsch-positive Befunde fallen vor allem bei Reihentestungen gesunder Menschen (z. B. Krankenhauspersonal, Schülerinnen und Schüler) mit niedriger Inzidenz ins Gewicht. In einer Gruppe asymptomatischer Personen kann die Anzahl falsch-positiver Ergebnisse in Antigen-Schnelltests die Anzahl richtig-positiver Ergebnisse übertreffen [9]. Ergebnisse aus der Anwendung in einem großen Screening Programm mit einem in Deutschland häufig verwendeter SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltest, lassen aber erhoffen, dass die Anzahl der falsch-positiven Ergebnisse gering ist.

Wir erachten es für erforderlich, dass die SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests - parallel zur ihrer derzeitigen Anwendung - unter Beibehaltung der notwendigen Hygiene-Maßnahmen - validiert werden. Diese Validierung sollte in kontrollierten Studien erfolgen, in denen parallel der positive und der negative Vorhersagewert der Antigen-Schnelltests durch vergleichende Untersuchungen mit SARS-CoV-2-PCR-Testungen durch unabhängige Wissenschaftler oder behördliche Prüfstellen ermittelt wird. Zum Qualitätsnachweis und zur Qualitätssicherung sollten nationale Ringversuche mit definierten Kontrollproben durchgeführt werden. Sowohl die WHO [2] als auch das RKI [10,11,12] haben sich bereits kritisch-differenziert zu der noch fehlenden unabhängigen Prüfung und dem möglichen Einsatz der SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests geäußert. Die Implementierung sollte durch Studien in verschiedenen medizinischen, öffentlichen und privaten Bereichen begleitet werden, und Untersuchungen zur Frage von Verhaltensänderungen, z.B. in Bezug auf die Einhaltung aller

Hygienemaßnahmen, einschließen. Die aktuelle Diskussion zur Leistungsfähigkeit von Antigen-Schnelltests macht deutlich, dass die Zulassung wichtiger, diagnostischer Medizinprodukte zukünftig wieder auf einem Hersteller-unabhängigen Validierungsprozess basieren muss.

Zusammenfassend kann der Einsatz von Antigen-Schnelltests bei Beibehaltung der etablierten Hygienemaßnahmen eine sinnvolle, ergänzende Diagnostik darstellen. Validierte Antigentests können bei korrekter Anwendung infizierte Personen erkennen, von denen ein hohes Risiko für eine Verbreitung des Virus ausgeht. Ein negatives Ergebnis hat jedoch nur für einen limitierten Zeitraum (<24 Stunden) Gültigkeit. Auch ist ein Ausschluss einer SARS-CoV-2 Infektion mittels der aktuell verfügbaren Antigentests nicht sicher möglich. Positive Testergebnisse müssen nach Vorgaben des RKI durch einen PCR-Test bestätigt werden. Anwendungsbeispiele für Antigen-Schnelltests könnten die Testung von Kategorie-1-Kontakten nach 5-tägiger Quarantäne, die initiale Erkennung von Ausbrüchen in Alten- und Pflegeheimen, die Testung von Patienten mit respiratorischen Symptomen in Arztpraxen, sowie die Verkürzung der Quarantäne bei Schulkindern auf 7 Tage sein. Auch eine Anwendung der SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests im Rahmen des Entlass-Managements bzw. der Entisolierung von COVID-19-Patienten im Zusammenspiel mit den vom RKI definierten klinisch-anamnestischen Kriterien als Alternative zur PCR-Diagnostik denkbar [12].

Literatur

1. <https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/testsysteme.html>
2. <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
3. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/options-use-rapid-antigen-tests-covid-19-eueea-and-uk>
4. <https://antigentest.bfarm.de/ords/antigen/r/antigentests-auf-sars-cov-2/liste-der-antigentests?session=14323548487292&tz=1:00>
5. Dinnes J, *et al.*, Malcolm J Price, Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 Aug 26;8:CD013705. doi: 10.1002/14651858.CD013705.
6. Osterman A, Baldauf H, *et al.*, Protzer U, Kaderali L, Keppler OT. Evaluation of two rapid antigen tests to detect SARS-CoV-2 in a hospital setting. *Med Microbiol Immunol* 2020, im Druck.
7. Paul *et al.* *Epid Bull* 2021;3:13-18.
8. Wikramaratna PS, *et al.*, Lourenço J. Estimating the false-negative test probability of SARS-CoV-2 by RT-PCR. *EuroSurveillance* 2020 25(50). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.50.2000568.
9. Green DA, StGeorge K. Rapid Antigen Tests for Influenza: Rationale and Significance of the FDA Reclassification. *J. Clin. Microbiol.* 56(10): e00711-18 DOI: 10.1128/JCM.00711-18
10. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/217093/Antigentests-auf-SARS-CoV-2-Es-zaehlt-auch-die-Schnelligkeit>



B-FAST

bundesweites forschungsnetz
angewandte surveillance und testung

11. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Infografik_Antigentest_Ta
b.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Infografik_Antigentest_Ta
b.html)
12. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Teststrategie/Nat-
Teststrat.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Teststrategie/Nat-
Teststrat.html)
13. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement-
Infografik.pdf?__blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement-
Infografik.pdf?__blob=publicationFile)

Unterzeichnende:

Für das *Netzwerk B-Fast* zu Surveillance und Testung:

Prof. Dr.med. Ulrike Protzer, Prof. Dr.med. Oliver Keppler, Prof. Dr. Harald Renz und die Mitglieder des Arbeitspaket 2 - Testung

zusammen mit dem B-FAST Arbeitsbereich des Netzwerks Universitätsmedizin und der Lenkungsgruppe

Prof. Dr. med. Dirk Busch, Dr. med. Claudia Denking, Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer, Prof. Dr. med. Florian Klein, Prof. Dr. med. Hans-Georg Kräusslich, Prof. Dr. Dagmar Krefting, Prof. Dr. med. Simone Scheithauer

Datum 2021-01-05