

Antigen-Tests im Rahmen der Österreichischen Teststrategie SARS- CoV-2

Stand: 01.11.2020

Antigen-Tests im Rahmen der Österreichischen Teststrategie SARS-CoV-2

Neben PCR-Tests besteht mit Antigen-Tests eine weitere Möglichkeit eines direkten Erreger nachweises von SARS-CoV-2. Bei Antigen-Tests wird **kein Labor zur Auswertung** benötigt, das Ergebnis steht innerhalb **kurzer Zeit** (etwa 20 Minuten) fest, sie sind derzeit in großer Stückzahl **verfügbar und preiswert**, jedoch im Vergleich zu PCR-Tests **weniger zuverlässig**. Im Unterschied zu PCR-Tests wird bei Antigen-Tests nicht das Erbgut des Virus nachgewiesen, sondern dessen Protein bzw. Proteinhülle.

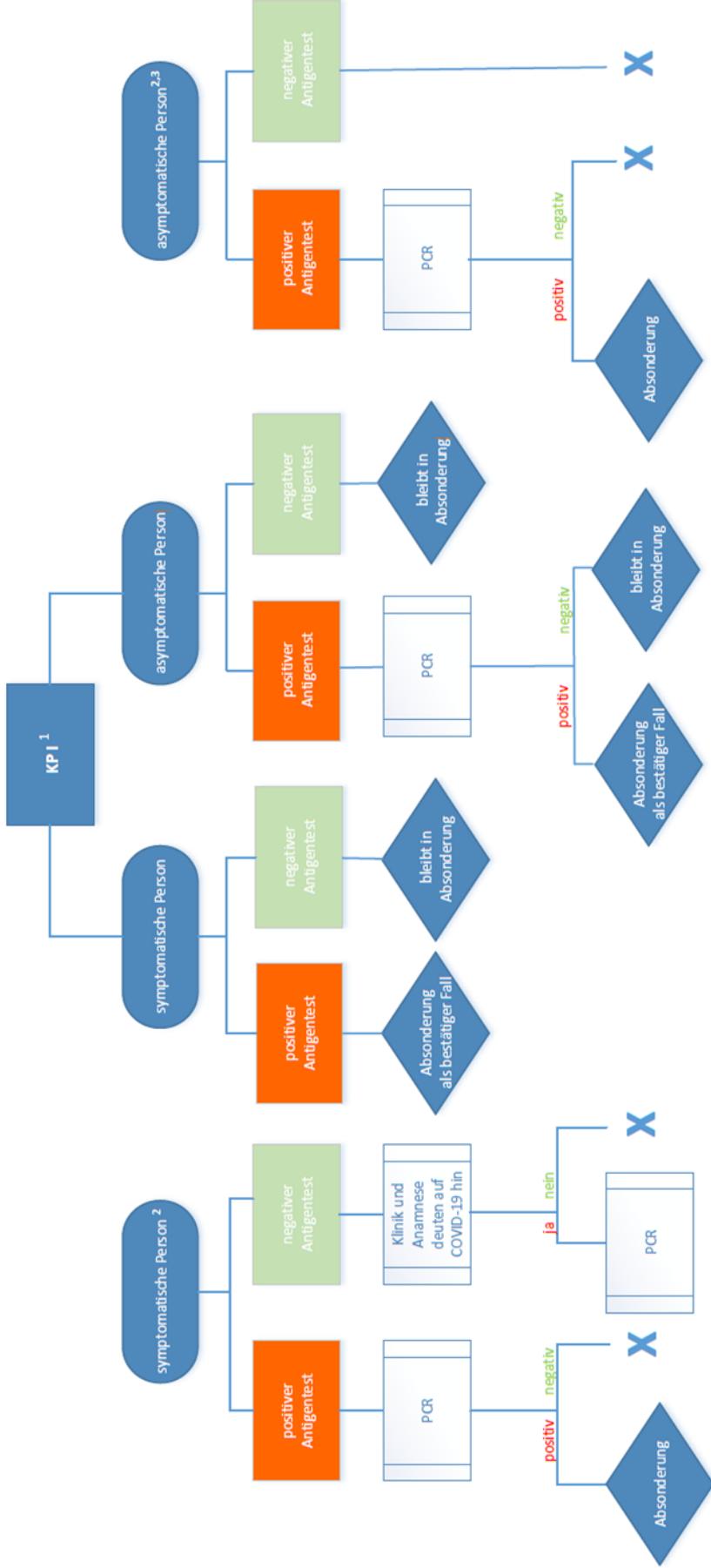
Antigen-Tests werden in der österreichischen Teststrategie derzeit für folgende **Anwendungsbereiche** empfohlen:

- für symptomatische Personen im niedergelassenen Versorgungsbereich (Hausärztin/Hausarzt), in Spitalsambulanzen, in Schulen sowie in Alten- und Pflegeheimen
- für prä- bzw. asymptomatische Personen im Rahmen von Ausbruchsmanagement, Testungen von engen Kontaktpersonen und in Screeningprogrammen bei beruflich besonders exponiertem Personal (v.a. in Gesundheits- und Pflegeeinrichtungen)

Die Probenabnahme erfolgt mittels **Nasen-Rachen-Abstrich** oder bei einigen Tests **Rachen-Abstrich**. Daher dürfen diese Tests **nur durch medizinisches Fachpersonal** angewendet werden. Ein positives Testergebnis löst die **behördliche Meldepflicht** aus (siehe dazu auch das Ablaufschema auf der nächsten Seite). Nach bisherigen Erfahrungen werden die von den Herstellern angegebenen Leistungsmerkmale der Antigen-Tests teilweise deutlich unterschritten. Das Ergebnis muss daher mit den Spezifikationen des Tests, den Krankheitszeichen und der Vorgesichte der Patientin/des Patienten in Kontext gesetzt werden. Um eine korrekte Interpretation sicherzustellen, sollen Antigen-Tests daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt ausschließlich unter ärztlicher Supervision interpretiert werden, insbesondere bei Personen, die COVID-19 verdächtige Symptome aufweisen.

Wie beim PCR-Test kann auch beim Antigentest eine mögliche Infektion nur zum Testzeitpunkt festgestellt werden. Negative Ergebnisse können ein falsches Sicherheitsgefühl vermitteln und dürfen daher nicht zur Vernachlässigung der empfohlenen Hygienemaßnahmen führen. Daher ist eine Testung ohne Anlassfall (mit Ausnahme von Screeningtestungen in Risikobereichen) nicht empfohlen.

Algorithmus zur Verwendung von Antigen-Tests



¹ lt. Dokument Behördliche Vorgehensweise bei SARS-CoV-2 Kontaktpersonen: Kontaktpersonennachverfolgung

²; ausgenommen KP1

³; im Rahmen von Screenings nach § 5a Epidemiegesetz bzw. Ausbruchsaklärungen in einem Betrieb

1. Leistungsmerkmale von Antigen-Tests:

Die Leistungsmerkmale von Tests im Allgemeinen und Antigen-Tests im Speziellen beschreiben die Eignung des Tests Infizierte von Nicht-Infizierten zu unterscheiden. Diese Eigenschaften werden durch den Hersteller in der Packungsbeilage angegeben und basieren in der Regel auf Untersuchungen des jeweiligen Herstellers.

a) Sensitivität:

Die Sensitivität eines Tests beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Infektion, die durch den Test richtig erkannt werden und ein positives Testergebnis erhalten. Die Sensitivität wird meist in % angegeben. Eine Sensitivität von 80 % bedeutet, dass 80 % der tatsächlich infizierten Personen als „positiv“ werden.

b) Spezifität:

Die Spezifität eines Tests beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Infektion, die durch den Test richtig erkannten werden und ein negatives Testergebnis erhalten. Die Spezifität wird ebenso in % angegeben. Eine Spezifität von 99 % bedeutet, dass 99 % der nicht-infizierten Personen als „negativ“ erkannt werden.

c) Kreuzreaktivität:

Unter Kreuzreaktivität versteht man die unerwünschte Interaktion des Tests mit anderen Erregern; bei hohen Konzentrationen von verwandten Erregern können unerwünschte Bindungen entstehen und es kann ein falsches Signal („falsch-positiv“) entstehen. Die Kreuzreaktivität kann ein Grund für eine geringe Spezifität bei der Durchführung immunologischer Tests sein. Zum Beispiel: Ist der Test in der Lage zuverlässig den Erreger von SARS-CoV-2 nachzuweisen oder reagiert der Test auch auf verwandte Erreger.

d) Interferenz:

Interferenzeffekte sind biochemische Störungen, die dazu führen, dass beim verwendeten Test unerwünschte Bindungen entstehen und ein falsches Signal („falsch-positiv“) entsteht. Im Unterschied zur Kreuzreaktivität, bei welcher sich Bindungen mit „verwandten“ Viren ergeben, geht die Interferenz darüber hinaus. Zum Beispiel: Ist der Test in der Lage zuverlässig den Erreger von SARS-CoV-2 nachzuweisen oder reagiert der Test auch auf andere Erreger, die ähnliche Symptome hervorrufen oder mit dem Testprinzip interferieren.

2. Mindestkriterien für die Anwendung

In Deutschland hat das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Abstimmung mit dem Robert-Koch-Institut (RKI) Mindestkriterien für Antigen-Tests zum direkten ErregerNachweis von SARS-CoV-2 festgelegt. Diese basieren auf den Angaben der Hersteller zu Leistungsdaten (Sensitivität, Spezifität, Kreuzreaktivität) sowie auf Ergebnissen von vergleichenden Evaluierungen durch verschiedene Institutionen in Deutschland. Die festgelegten Mindestkriterien stellen für die Auswahl von Antigen-Tests einen hilfreichen Richtwert dar:

PEI-Mindestkriterien für Antigen-Tests:

- Sensitivität: > 70 % von unselektierten PCR-bestätigten positiven Proben sollen durch den Antigen-Test erkannt werden
- Spezifität: Werte > 97 %
- Kreuzreaktivität: Angabe der ermittelten Kreuzreaktivitäten mit anderen humanen Coronaviren in der Packungsbeilage
- Interferenz: Angabe der ermittelten Interferenzen in der Packungsbeilage

3. Leistungsbeurteilungen

In der Praxis treten bei diagnostischen Tests aus verschiedenen Gründen Abweichungen der Leistungsmerkmale von den Herstellerangaben auf. Daher wird im Rahmen von Untersuchungen überprüft, ob die jeweiligen Tests die Leistungsmerkmale im relevanten Umfeld erreichen. Art und Umfang derartiger Leistungsbeurteilungen können hierbei unterschiedlich ausgestaltet sein. In Österreich werden – gleich wie in Deutschland oder anderen europäischen Ländern – Leistungsbeurteilungen von verfügbareren Antigen-Tests durch verschiedene Institutionen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser vergleichenden Leistungsbeurteilungen sowie international durchgeföhrten Evaluierungen durch unabhängige Institutionen (vgl. Referenzen) können als ergänzendes Entscheidungskriterium für die Anwendung von Antigen-Tests herangezogen werden. Es besteht kein Anspruch für Hersteller auf eine Einbeziehung in die zukünftig zu etablierende vergleichende Leistungsbeurteilung.

4. Interpretation von Ergebnissen eines Antigen-Tests

Die Interpretation eines Antigen-Testergebnisses ist abhängig von den oben beschriebenen Leistungsmerkmalen des verwendeten Tests sowie der sogenannten Vortestwahrscheinlichkeit. Hierbei handelt es sich um die Wahrscheinlichkeit mit der eine Person vor der Durchführung der Testung infiziert sein könnte. Diese entspricht mindestens der Häufigkeit der Erkrankung in der Bevölkerung (Prävalenz), kann sich

jedoch aufgrund verschiedener Faktoren (z.B. Symptome, Kontaktperson) erhöhen. Aus dem Zusammenspiel dieser beiden Parameter ergibt sich der sogenannte Vorhersagewert eines Tests. Der positive Vorhersagewert ist die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Infektion tatsächlich vorliegt, wenn der Test positiv ist. Bei gleichbleibenden Leistungsmerkmalen des verwendeten Tests, ist diese umso höher, je höher die Vortestwahrscheinlichkeit ist.

Umgekehrt ist der negative Vorhersagewert die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Infektion ausgeschlossen werden kann, wenn der Test negativ ausfällt. Bei gleichbleibenden Leistungsmerkmalen des verwendeten Tests ist diese umso höher, je niedriger die Vortestwahrscheinlichkeit ist. Die folgende Tabelle erläutert anschaulich den Zusammenhang zwischen Vortestwahrscheinlichkeit und den Leistungsmerkmalen eines Tests (für die Berechnungen wurden für die Sensitivität ein Wert von 80 % und für die Spezifität ein Wert von 97 % angenommen¹⁾

Tabelle 1; Vortestwahrscheinlichkeit

Vortestwahrscheinlichkeit (= Wie hoch ist die klinische Einschätzung vor dem Test, dass eine COVID-19-Erkrankung vorliegt?)	Positiver Vorhersagewert (= Wahrscheinlichkeit mit der eine Infektion tatsächlich vorliegt, wenn der Test positiv ist)	Negativer Vorhersagewert (= Wahrscheinlichkeit mit der eine Infektion ausgeschlossen werden kann, wenn der Test negativ ist)
1 % (d.h. jeder hundertste Person ist tatsächlich infiziert)	25 %	> 99 %
5 % d.h. jeder zwanzigste Person ist tatsächlich infiziert)	57 %	98 %
10 % d.h. jede zehnte Person ist tatsächlich infiziert)	72 %	97 %
25 % d.h. jede vierte Person ist tatsächlich infiziert)	90 %	93 %
50 % d.h. jede zweite Person ist tatsächlich infiziert)	97 %	83 %

Die beschriebenen Situationen veranschaulichen, dass die Vortestwahrscheinlichkeit ein maßgeblicher Parameter ist. Bei der Interpretation von Testergebnissen von Antigen-Tests

¹ In publizierten internationale Untersuchungen zu Leistungsmerkmalen sind derartige Werte für die gesamte Stichprobe erreicht worden, bei Proben mit hoher Viruslast fallen sie sogar höher aus.

sollen daher nach Möglichkeit Faktoren, welche den Wert der Vortestwahrscheinlichkeit beeinflussen, berücksichtigt werden. Bei der Testung von asymptomatischen Personen nähert sich die Vortestwahrscheinlichkeit der Prävalenz der Erkrankung an ($\sim 1\%$). In diesem Szenario wäre nur jedes vierte positive Ergebnis eines Antigentests tatsächlich richtig. Die Vortestwahrscheinlichkeit kann sich durch klinische (Symptome) oder epidemiologische Faktoren (Kontakte mit Infizierten) erhöhen, was wiederum Auswirkungen auf den Vorhersagewert hat. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass die Vortestwahrscheinlichkeit von Antigen-Test nicht über 15 % hinausgehen wird. Aufgrund dieses Intervalls der Vortestwahrscheinlichkeit (1 % - 15 %) empfiehlt es sich bei einem positiven Antigen-Testergebnisses einer symptomatischen oder asymptomatischen Person zusätzlich einen PCR-Test oder eine andere Nukleinsäure-Amplifikations-Technik (z.B. LAMP) durchzuführen. Bei einer symptomatischen Kontaktperson der Kategorie I kann bei einem positiven Antigen-Testergebnis eine Bestätigung durch einen PCR-Test entfallen, da klinische und epidemiologische Faktoren für eine Infektion sprechen. Der Hausarzt oder die Hausärztin kann jedoch bei begründetem Verdacht einen PCR-Test oder eine andere Nukleinsäure-Amplifikations-Technik (z.B. LAMP) vornehmen lassen (im Einzelfall auch bei einem negativen Antigen-Test).

Hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse wird daher empfohlen positive Testergebnisse vor dem Hintergrund der Vortestwahrscheinlichkeit zu sehen:

- Bei einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit (z.B. Person ohne Kontakt und ohne Symptome) ist das Vorliegen einer tatsächlichen Infektion weniger wahrscheinlich. Sollte das Ergebnis eines Antigen-Tests positiv ausfallen, besteht daher die Möglichkeit, dass der Patient oder die Patientin nicht mit SARS-CoV-2 infiziert ist (siehe Tabelle zur Vortestwahrscheinlichkeit oben). Zur Bestätigung des Ergebnisses wird daher zusätzlich ein PCR-Test veranlasst. Bis zum Vorliegen der Ergebnisse soll eine Absonderung erfolgen.
- Bei einer höheren Vortestwahrscheinlichkeit ist das Vorliegen einer tatsächlichen Infektion wahrscheinlicher. Ein positives Antigen-Testergebnis ist in solcher Situation ein maßgeblicher Hinweis auf eine Infektion. Eine Absonderung und Information der Kontaktpersonen soll unmittelbar erfolgen. Zur Bestätigung wird dennoch zusätzlich ein PCR-Test veranlasst (außer bei symptomatischen Kontaktpersonen der Kategorie I).
- Bei negativen Ergebnissen – sowohl unter niedriger als auch hoher Vortestwahrscheinlichkeit – kann davon ausgegangen werden, dass die getestete Person derzeit nicht mit SARS-CoV-2 infiziert ist. Es sollte jedoch beachtet werden,

dass jeder Test zum direkten Erregernachweis immer nur eine Momentaufnahme darstellt und keine zukünftige Infektion ausschließt.

Referenzen:

Weiterführende Informationen zu statistischen Kennzahlen (z.B. positiver und negativer Vorhersagewert) eines diagnostischen Tests finden sich im Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik sowie auf der Seite der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC).

Der Wiener Gesundheitsverbund hat zusammen mit dem Gesundheitsdienst (MA 15) eine Guideline zum Rationalen Einsatz von SARS-CoV-2 Antigen-Schnelltests herausgegeben. Mit einer klinisch-orientierten Entscheidungshilfe zum Einsatz von AG-Schnelltests sollen betroffene Einrichtungen bei der Eindämmung des Ausbruchsgeschehens unterstützt werden.

Eine gute Hilfestellung zur Interpretation von Testergebnissen bietet der Test-Ergebnisse Rechner des BMJ: <https://www.bmjjournals.org/content/369/bmj.m1808>

Das deutsche Robert-Koch-Institut (RKI) stellt umfangreiche Informationen zur Testung von Patientinnen und Patienten auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 zur Verfügung: RKI - Testung SARS-CoV-2

Das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BFARM) veröffentlicht eine regelmäßig aktualisierte Liste der Antigen-Tests zum direkten Erregernachweis von SARS-CoV-2. Die veröffentlichten Daten entsprechen den Angaben der Hersteller; verbindlich sind ausschließlich die Angaben in den jeweiligen Gebrauchsinformationen: BFARM - Antigen-Tests

Die Datenbank des Joint Research Center der Europäischen Kommission sammelt wissenschaftliche Artikel zu unterschiedlichen Testmethoden, u.a. Antigen-Tests: EC Joint Research Center

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlicht regelmäßig aktualisierte Handlungsempfehlungen für den Einsatz von Antigen-Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 Infektionen: WHO - Handlungsempfehlungen für Antigen-Tests

Die Non-Profit Organisation „Foundation for innovative new Diagnostic“ (FIND) bietet auf seiner Seite eine Übersicht zu Untersuchungen von Leistungsmerkmale diagnostischer Test zum Nachweis von SARS-CoV-2, welche durch unabhängige Institutionen durchgeführt wurden. Diese Informationen können in Form standardisierter Berichte (FIND - Berichte oder – sobald aufbereitet – in einem Dashboard (FIND - Dashboard) abgerufen werden.

Literatur (Auswahl):

Der Einsatz von kommerziellen Antigen-Tests wurde in verschiedenen Studien untersucht, welche in peer-reviewed Journals veröffentlicht wurden:

Cerutti, F., Burdino, E., Milia, M.G., Allice, T., Gregori, G., Bruzzone, B., and Ghisetti, V. (2020). Urgent need of rapid tests for SARS CoV-2 antigen detection: Evaluation of the SD-Biosensor antigen test for SARS-CoV-2. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104654
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220303966>

Diao, B., Wen, K., Chen, J., Liu, Y., Yuan, Z., Han, C., Chen, J., Pan, Y., Chen, L., Dan, Y., et al. (2020). Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. DOI: 10.1101/2020.03.07.20032524
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.20032524v2>

Krueger, L.J., Gaeddert, M., Koeppl, L., Bruemmer, L., Gottschalk, C., Miranda, I.B., Schnitzler, P., Kraeusslich, H.-G., Lindner, A., Nikolai, O., et al. (2020). Evaluation of the accuracy, ease of use and limit of detection of novel, rapid, antigen-detecting point-of-care diagnostics for SARS-CoV 2. DOI: 10.1101/2020.10.01.20203836
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.01.20203836v1>

Liotti, F. M., Menchinelli, G., Lalle, E., Palucci, I., Marchetti, S., Colavita, F., La Sorda, M., Sberna, G., Bordi, L., Sanguinetti, M., Cattani, P., Capobianchi, M. R., & Posteraro, B. (2020). Performance of a novel diagnostic assay for rapid SARS-CoV-2 antigen detection in nasopharynx samples. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.030
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510559/#!po=62.5000>

Mak, G.C., Cheng, P.K., Lau, S.S., Wong, K.K., Lau, C.S., Lam, E.T., Chan, R.C., and Tsang, D.N. (2020). Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104500
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220302420>

Nagura-Ikeda, M., Imai, K., Tabata, S., Miyoshi, K., Murahara, N., Mizuno, T., Horiuchi, M., Kato, K., Imoto, Y., Iwata, M., et al. (2020). Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-

Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19.

DOI: 10.1128/JCM.01438-20 <https://jcm.asm.org/content/58/9/e01438-20.abstract>

Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, et al. Evaluation of novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory sample
DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.098;

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220304057>

Weitzel T, Legarraga P, Iruretagoyena M, Pizarro G, Vollrath V, Araos R, et al. Head-to-head comparison of four antigenbased rapid detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples; DOI: 10.1101/2020.05.27.119255

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.27.119255v1.abstract>

Ergänzend zu den genannten Publikationen wurde durch die Cochrane Collaboration eine Übersichtsarbeit zur Evidenz der diagnostische Genauigkeit von Antigentests erstellt:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013705/full>

**Bundesministerium für
Soziales, Gesundheit, Pflege
und Konsumentenschutz**
Stubenring 1, 1010 Wien
+43 1 711 00-0
sozialministerium.at