

Deutsche Übersetzung¹ der Kurzfassung des EUnetHTA-Berichts vom 23.06.2020²:

BEWERTUNG VON ANTIKÖRPERTESTS FÜR DAS NEUE CORONAVIRUS SARS-COV-2

Hinweise

Die deutsche Übersetzung der englischsprachigen Kurzfassung im Originalbericht wurde gestrafft und für deutschsprachige Leser*innen angepasst, ist also keine wortwörtliche Übersetzung des Berichtstextes.

Die Seitenverweise bei den Textabschnitten beziehen sich auf das englischsprachige Original:

Rapid Collaborative Review on the Current Role of Antibody Tests for Novel Coronavirus SARS-COV-2 in the Management of the Pandemic (Project ID: RCR OT 01): <https://eunethta.eu/rcr-ot-01/>

Einführung [S. 8]

Auf der Vollversammlung des Europäischen Netzwerks für Gesundheitstechnologiebewertungen (EUnetHTA) am 1. und 2. April 2020 verständigten sich die Partner darauf, in Reaktion auf die COVID-19-Pandemie dem dringenden Bedarf der Entscheidungsträger an zuverlässigen wissenschaftlichen Daten über die Sicherheit und Effektivität von Gesundheitstechnologien zum Umgang mit der Erkrankung nachzukommen. Daraufhin trat ein internationales Bewertungsteam zusammen, um den vorliegenden Rapid Collaborative Review zur aktuellen Rolle von Antikörpertests auf das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 bei der Bewältigung der Pandemie zu verfassen und die dringendsten gesundheitspolitischen Fragen zu Antikörpertests im Zusammenhang mit Screening, Diagnose und Monitoring des Krankheitsverlaufs von COVID-19 zu klären. Initiator des Berichts ist Regione Emilia-Romagna (RER), die Gesundheitsagentur der Region Emilia Romagna in Bologna/Italien. Sie wird

¹ *The content of this translated and adapted executive summary represents the views of the author only and is his/her sole responsibility; it can not be considered to reflect the views of the European Commission and/or the Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency or any other body of the European Union. The European Commission and the Agency do not accept any responsibility for use that may be made of the information it contains.*

² EUnetHTA RCRC01 Authoring Team. The current role of antibody tests for novel coronavirus SARS-CoV-2 in the management of the pandemic. Collaborative Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020 23rd of June. N^o144 pages. Report No.:RCR01. Available from: <https://www.eunethta.eu>;

unterstützt durch die Gesundheitsagentur Health Technology Wales im Vereinigten Königreich und vom deutschen Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Die Corona-Pandemie begann Ende 2019 und erfasste sukzessive den größten Teil der Welt. Die durch SARS-CoV-2 ausgelöste Erkrankung COVID-19 beginnt in der Regel als Infektion der oberen Atemwege mit unspezifischen Symptomen wie Fieber und Husten, gefolgt von Halsschmerzen, Müdigkeit, Nasenlaufen, Kopfschmerzen, Brust- und Rückenschmerzen. Viele Fälle weisen jedoch andere Erscheinungsformen auf, z.B. gastrointestinale Symptome (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust), neurologische Anzeichen und Symptome (Verlust von Geschmacks- und/oder Geruchssinn), Ohnmacht, gerötete Augen und Ausschlag.

Diese Symptome stehen im Zusammenhang mit der Entwicklung einer viralen Lungenentzündung, die durch zusätzliche virale und bakterielle Infektionen, Herzprobleme und das akute Atemnotsyndrom (ARDS) schwere Verläufe annehmen kann, die Intensivbetreuung erfordern und bei einem hohen Anteil der Patienten zum Tode führen. Bei einem geringen Teil der Patienten folgt auf die Lungenentzündung eine systemische Hyperinflammation, die lebensbedrohliche Komplikationen wie Vaskulitis, Multiorganversagen, Blutgerinnsel und Schock zur Folge hat.

2019 wurde SARS-CoV-2 zum ersten Mal beim Menschen nachgewiesen, daher verfügt niemand über eine erworbene Immunität. Somit ist die gesamte Menschheit potenziell anfällig für eine entsprechende Infektion und Krankheit. Die enorme Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 und die Anfälligkeit der Weltbevölkerung führten vom 31. Dezember 2019 bis Mitte Juni 2020 weltweit zu über 7 Millionen bestätigten Infektionsfällen und in der Folge zu über 400.000 Todesfällen. Die Länder der Europäischen Union (EU) und des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) waren die ersten, die von einer hohen lokalen Ausbreitung außerhalb Chinas betroffen waren. Hier kam es im gleichen Zeitraum zu über 1,5 Millionen bestätigten Fällen, mehr als 170.000 Menschen starben.

Die genauen Inkubations- und Infektionszeiträume von SARS-CoV-2 sind weiterhin unklar. Aktuelle Erkenntnisse weisen auf einen potentiellen Übertragungszeitraum von 2 Tagen vor Symptombeginn bis zu 7-12 Tagen in moderaten Fällen oder bis zu durchschnittlich 2 Wochen in schweren Fällen nach Symptombeginn hin. Die Übertragung durch asymptomatische Personen bleibt ebenfalls ungewiss.

Ziele und Umfang [S. 8-10]

Dieser EUnetHTA Rapid Collaborative Review soll eine evidenzbasierte Synthese einer Reihe von klinischen Anwendungen von Antikörpertests bereitstellen. Der Bericht bewertet den klinischen Nutzen und die Sicherheit von Antikörpertests zur Bewältigung der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie.

Zentrale Fragen des Berichts sind:

Können Antikörpertests zuverlässig eingesetzt werden, und wenn ja, mit welchen Teststrategien:

1. zur Überwachung des Infektionsgeschehens im Sinne von frühzeitiger Entdeckung neuer asymptomatischer Fälle einer akuten SARS-CoV-2-Infektion in der Allgemeinbevölkerung und/oder in spezifischen Bevölkerungsgruppen?
2. zur Diagnose einer akuten SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Symptomen, die auf eine SARS-CoV-2-Infektion hindeuten?

Deutsche Übersetzung der Kurzfassung zum EUnetHTA-Bericht vom 23.06.2020:
Bewertung von Antikörpertests für SARS-COV-2.

Wie können Antikörpertests zu folgenden Zwecken eingesetzt werden:

3. zur Messung der Seroprävalenz in der Bevölkerung?
4. zum Ausschluss des Übertragungsrisikos bei Patienten, die eine SARS-CoV-2-Infektion überstanden haben?
5. um einen Immunitätsschutz von Personen mit einer zurückliegenden SARS-CoV-2-Infektion zu erfassen?

Der Review bewertet nicht die analytische Testgüte von Antikörpertests und überprüft keine Studien zur analytischen Bewertung von Testmethoden und -geräten für COVID-19. Diesbezügliche Informationen finden sich in dem am 16. April 2020 von der Expertengruppe der Gemeinsamen Forschungsstelle (Joint Research Centre [JRC], eingerichtet von der EU) veröffentlichten Arbeitsdokument und in der JRC COVID-19 In Vitro Diagnostic Devices and Test Methods Database, die eine ständig aktualisierte Liste von auf dem Markt eingeführten oder in Entwicklung befindlichen Diagnostika enthält (<https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu>).

Für die unter „Ziele und Umfang“ genannten fünf Fragen wurden jeweils unterschiedliche PICO-Fragen (betreffen **P**atient, **I**ntervention, **C**omparison, **O**utcome) sowie der entsprechende Anwendungsbereich entwickelt.

Tabelle 0-1: Anwendungsbereich der Bewertung

Beschreibung	Anwendungsbereich – Frage 1 (Überwachung)
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische Personen der Allgemeinbevölkerung <ul style="list-style-type: none"> ○ Subpopulation: asymptomatische Beschäftigte im Gesundheitswesen
Index-Test/Teststrategie	<ul style="list-style-type: none"> • Antikörpertests (IgM and IgG): <ul style="list-style-type: none"> ○ als eigenständige Tests ○ Triage ○ als Zusatz
Referenzstandard	<ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR-Tests • RT-PCR-Tests kombiniert mit klinischer Bewertung und/oder CT-Bildgebung
Endpunkte	Primäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität, Spezifität, positiver/negativer prädiktiver Wert, Fläche unter der ROC-Kurve.
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorten- und Querschnittstudien zur diagnostischen Testgüte
Beschreibung	Anwendungsbereich – Frage 2 (Diagnose einer akuten Infektion)
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Personen mit Symptomen einer akuten SARS-CoV-2-Infektion
Index-Test/Teststrategie	<ul style="list-style-type: none"> • Antikörpertests (IgM and IgG): <ul style="list-style-type: none"> ○ als eigenständige Tests ○ Triage ○ als Zusatz

Beschreibung	Anwendungsbereich – Frage 2 (Diagnose einer akuten Infektion)
Referenzstandard	<ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR-Tests • RT-PCR-Tests kombiniert mit klinischer Bewertung und/oder CT-Bildgebung
Endpunkte	Primäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität, Spezifität, positiver/negativer prädiktiver Wert, Fläche unter der ROC-Kurve
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorten- und Querschnittstudien zur diagnostischen Testgüte <i>Wenn keine oder nur sehr begrenzte Daten aus Kohorten- und Querschnittstudien verfügbar sind, werden auch Fall-Kontroll-Studien berücksichtigt.</i>

Beschreibung	Anwendungsbereich – Frage 3 (Seroprävalenz)
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeinbevölkerung <ul style="list-style-type: none"> ◦ Subpopulationen: z.B. Beschäftigte im Gesundheitswesen, Blutspender
Teststrategie	<ul style="list-style-type: none"> • Beliebige Antikörpertests
Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz der SARS-CoV-2-Infektion (akute und zurückliegende Infektion) vor der Seroprävalenzstudie
Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Seroprävalenz • Unterschied in der geschätzten Prävalenz der SARS-CoV-2-Infektion in derselben Stichprobe oder Population zu verschiedenen Zeitpunkten
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Querschnittsstudien zur Prävalenz • Kohortenstudien

Beschreibung	Anwendungsbereich – Frage 4 (Übertragungsrisiko)
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Personen, die eine SARS-CoV-2-Infektion überstanden haben (RT-PCR negativ)
Teststrategie	<ul style="list-style-type: none"> • Antikörpertests (IgM und IgG) in Verbindung mit RT-PCR
Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Virusübertragung aufgrund von erneuter RT-PCR-Positivität für akute SARS-CoV-2-Infektion
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Kohortenstudien

Beschreibung	Anwendungsbereich – Frage 5 (Immunität)
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische Personen mit einer zurückliegenden und überstandenen SARS-CoV-2-Infektion
Teststrategie	<ul style="list-style-type: none"> • Antikörpertests (IgM und IgG)
Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Wiederauftreten einer akuten SARS-CoV-2-Infektion
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Längsschnitt-Kohortenstudien

Deutsche Übersetzung der Kurzfassung zum EUnetHTA-Bericht vom 23.06.2020:
Bewertung von Antikörpertests für SARS-COV-2.

Methoden [S. 11-12]

Eine systematische Recherche nach relevanten Studien oder Dokumenten in den folgenden Quellen lieferte umfassende Informationen: MEDLINE, U.S. National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov, World Health Organization, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Die Qualitätsprüfung von Suchstrategien in bibliographischen Datenbanken wurde anhand der Checkliste PRESS (Peer Review of Electronic Search Strategies) vorgenommen. Die letzte Suche fand am 7. Mai 2020 statt.

Die Auswahl relevanter Studien wurde von zwei Personen unabhängig mit Hilfe des Screening-Programms Covidence vorgenommen, Diskrepanzen wurden durch Diskussion geklärt. Die Einschlusskriterien für die einzelnen Forschungsfragen sind im Folgenden aufgeführt.

Tabelle 0 - 2: Einschlusskriterien für die Suchanfragen

Eigenschaften	Frage 1: Überwachung	Frage 2: Diagnose	Frage 3: Seroprävalenz	Frage 4: Infektiosität	Frage 5: Immunität
Population	Asymptomatische Personen (in der Allgemeinbevölkerung und/oder in Subgruppen wie z.B. Beschäftigte im Gesundheitswesen)	Personen mit Symptomen einer akuten SARS-CoV-2-Infektion	Allgemeinbevölkerung und Subgruppen (z.B. Beschäftigte im Gesundheitswesen, Blutspender)	Patientinnen und Patienten, die eine SARS-CoV-2-Infektion überstanden haben (NAAT/PCR negativ)	Asymptomatische Personen mit einer zurückliegenden und überstandenen SARS-CoV-2-Infektion
Index-Test / Teststrategie	Beliebige Antikörpertests, einschließlich laborgestützter und Point-of-Care-Tests, quantitativer und qualitativer Tests				
Referenzstandard	Alle Teststrategien einschließlich NAAT; oder NAAT in Kombination mit klinischen Befunden oder klinischem Follow-up		Nicht anwendbar		
Endpunkt	2x2-Tabelle zur Darstellung von Sensitivität und Spezifität	2x2-Tabelle zur Darstellung von Sensitivität und Spezifität	Seroprävalenzschätzungen	Virusübertragung nach erneuter Positivität für akute Infektion	Wiederauftreten einer akuten SARS-CoV-2-Infektion
Studiendesign	Querschnittstudien, Kohortenstudien	Querschnittstudien und Kohortenstudien (Fall-Kontroll-Studien)	Querschnittstudien, Kohortenstudien	Kohortenstudien	Längsschnittkohortenstudien

Deutsche Übersetzung der Kurzfassung zum EUnetHTA-Bericht vom 23.06.2020:
Bewertung von Antikörpertests für SARS-COV-2.

Eigenschaften	Frage 1: Überwachung	Frage 2: Diagnose	Frage 3: Seroprävalenz	Frage 4: Infektiosität	Frage 5: Immunität
Stichproben- größe	Einschluss von mindestens 10 Personen (oder deren Blutproben)				
Analyseeinheit	Einzelne Person				
Sprache	Volltext-Referenzen in Englisch, Italienisch oder Deutsch				
NAAT: Nucleic Acid Amplification Test (Nukleinsäure-Amplifikationstest), PCR: Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)					

Während der COVID-19-Pandemie wurde der schnellstmögliche globale Austausch wissenschaftlicher Informationen zur obersten Priorität, und der größte Teil der wissenschaftlichen Literatur wurde in großer Eile und ohne Begutachtung durch Fachkollegen (Peer Review) zur Verfügung gestellt. Um alle potenziell relevanten Daten zu erfassen, wurden auch weniger geeignete Studiendesigns in diese erste Version des Reviews aufgenommen, z.B. Fall-Kontroll-Studien und retrospektive Kohortenstudien. Im Bericht finden sich entsprechende Hinweise und Kommentare zur Qualität der Informationen und zum Verzerrungspotential. Bei den nachfolgenden Updates werden strengere Einschlusskriterien gelten, da mit qualitativ hochwertigerer Evidenz zu rechnen ist.

Für die Qualitätsbewertung von Studien zur diagnostischen Testgüte wurde das QUADAS-2-Tool verwendet.

Einzelheiten zur statistischen Analyse finden sich im Haupttext des vollständigen Berichts.

Ergebnisse [S. 12-14]

Insgesamt wurden 40 Primärstudien in diese Bewertung einbezogen und den entsprechenden Fragen zugeordnet. Die Ergebnisse werden im Folgenden im Rahmen der einzelnen Fragen dargestellt.

Frage 1: Überwachung des Infektionsgeschehens im Sinne von frühzeitiger Entdeckung neuer Fälle einer SARS-CoV-2-Infektion in der Allgemeinbevölkerung und/oder in spezifischen Bevölkerungsgruppen

Die meisten Länder starteten die Überwachungsmaßnahmen zum Infektionsgeschehen von SARS-CoV-2 entweder in Subgruppen der Allgemeinbevölkerung oder bei Beschäftigten im Gesundheitswesen. Die Evidenz zur Diagnosesicherheit von Antikörpertests ist jedoch immer noch spärlich. Bei einem Screening-Programm mit zwei aufeinanderfolgenden Tests sollte der erste („Triage“-) Test eine sehr hohe Sensitivität aufweisen, um eine akute SARS-CoV-2-Infektion bei asymptomatischen Personen nachzuweisen zu können. Solange Ergebnisse adäquater Studien fehlen, liefern Resultate aus Testgütestudien mit symptomatischen Patienten Hinweise bezüglich der Genauigkeit von

Antikörpertests über den Krankheitsverlauf hinweg (siehe detaillierte Ergebnisdarstellung zu Frage 2 im Originalbericht). Die Metaanalyse zeigt, dass die Sensitivität mit der Zeit ab Beginn der Infektion/Symptome zunimmt. Dieser Befund deckt sich mit dem, was über die Immunantwort auf eine Infektion bekannt ist. Aufgrund der unterschiedlichen Prätestwahrscheinlichkeiten lassen sich die Punktschätzer der Sensitivität und Spezifität in der symptomatischen Population nicht auf eine asymptomatische Population extrapolieren. Dennoch geht man davon aus, dass der beobachtete Trend einer mit der Zeit von der Infektion bis zum Test zunehmenden Sensitivität auch für asymptomatische Personen gilt.

Somit ist selbst bei fehlender Evidenz zu erwarten, dass die Sensitivität von Antikörpertests auch bei asymptomatischen Probanden, die in einer späten Phase der Infektion getestet werden, höher sein wird als in einer frühen Phase der Infektion. Diese zeitliche Abhängigkeit der Testsensitivität bedeutet, dass der Test asymptomatische Personen in jenen Zeitfenstern präziser identifizieren kann, zu welchen Isolationsmaßnahmen verspätet erfolgen würden. Im Gegensatz dazu könnte der Test sich bei der Identifikation frisch infizierter Personen, die über eine längere Zeit hinweg ein Infektionsrisiko für andere Menschen darstellen, möglicherweise als weniger treffsicher erweisen, was eine frühzeitige Erkennung und sofortige Isolierung neuer Fälle zu Beginn der Infektion verhindert. Darüber hinaus werden Screening-Programme, die Wochen oder Monate nach Beginn der Epidemie stattfinden, eine wachsende Zahl von Probanden mit zurückliegender und abgeklungener Infektion identifizieren, was sich auf die Spezifität der Tests auswirkt.

Frage 2: Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion bei symptomatischen Patienten

Zur Untersuchung der Rolle von Antikörpertests bei der Diagnose von SARS-CoV-2-Infektionen bei symptomatischen Patienten wurden 19 Studien eingeschlossen und analysiert. Bei einem Großteil der Studien wurde das Design als nicht adäquat bewertet, und die Gesamtqualität der gewonnenen Evidenz wird als sehr gering eingeschätzt (Table A3 – Appendix 3 im Originalbericht). Dennoch gab es eine ausreichende Anzahl von Studien zur Berechnung gepoolter Schätzer, bei denen allerdings eine hohe Heterogenität festgestellt wurde.

Für Woche 1 ab Symptombeginn wurden folgende gepoolte Schätzer für Sensitivität und Spezifität berechnet (IgG und IgM kombiniert; alle Angaben in %):

- Sensitivität 33,8 (KI: 27 - 41,4) und Spezifität 92 (KI: 84,7 - 96) für Schnelltests;
- Sensitivität 83,3 (KI: 50,9 - 97,1) und Sp 80 (KI: 69,3 - 87,8) für CLIA-basierte Tests;
- Sensitivität 37,8 (KI: 27 - 49,9) und Sp 95,4 (KI: 8,6 - 100) für ELISA-basierte Tests.

Für Woche 2 ab Symptombeginn wurden folgende gepoolte Schätzer für Sensitivität und Spezifität berechnet (IgG und IgM kombiniert):

- Sensitivität 71,5 (KI: 65,7 - 76,6) und Spezifität 90,2 (KI: 75,9 - 96,4) für Schnelltests;
- Sensitivität 87,9 (KI: 70,9 - 96) und Spezifität 80 (KI: 69,3 - 87,8) für CLIA-basierte Tests;
- Sensitivität 84,8 (KI: 70,3 - 92,9) und Spezifität 95,4 (KI: 8,6-100) für ELISA-basierte Tests.

Übereinstimmend mit dem erwarteten Verlauf der Bildung und dem Nachweis von Antikörpern wiesen die Tests ab der zweiten Woche nach Symptombeginn sowohl IgM als auch IgG adäquat nach. Der kombinierte Nachweis von IgM und IgG scheint die diagnostische Leistung der serologischen Tests zu verbessern.

Keine der Studien berichtete Endpunkte zur klinischen Wirksamkeit. Daher wurden Berechnungen durchgeführt, um Vorteile zu beleuchten (d.h. symptomatische Patienten, die korrekt mit COVID-19 diagnostiziert oder korrekt als nicht mit SARS-CoV-2 infiziert eingestuft wurden) und Risiken aufzuzeigen (d.h. symptomatische Patienten, die fälschlicherweise als COVID-19-Patienten eingestuft wurden oder COVID-19-Patienten, die fälschlicherweise als von einer anderen Erkrankung betroffen eingestuft wurden). Die Berechnungen wurden anhand von Daten für die erste und zweite Woche nach Symptombeginn durchgeführt; das sind die Zeitfenster, in denen Patienten in der Regel medizinische Versorgung in Anspruch nehmen und eine Diagnose gestellt wird.

Die Berechnungen zeigen, dass das Risiko von Antikörpertest-basierten Fehldiagnosen in Woche 1 höher ist als in Woche 2, wobei die molekulare Diagnostik mittels RT-PCR besser abschnitt als jeder serologische Test in beiden Zeitfenstern.

Frage 3: Messung der Seroprävalenz in Bevölkerungsgruppen?

Um zu erfassen, wie sehr sich das Virus während der Pandemie ausgebreitet hat, um Basisschätzungen für die epidemiologische Überwachung anhand von regelmäßig wiederholten Erhebungen bereitzustellen und um darüber zu informieren, ob eine Form der Immunität gegen eine erneute Infektion festgestellt werden sollte, wurden Seroprävalenzstudien empfohlen. Aktuell laufen mehrere Erhebungen in verschiedenen Zielgruppen (Allgemeinbevölkerung, Beschäftigte im Gesundheitswesen, Blutspender usw.) und wir berichten vorläufige Daten aus 17 bisher veröffentlichten Studien. Das Verzerrungspotential wurde lediglich bei drei Studien als gering eingestuft, in den meisten Studien ging es um Fragen der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse für die Zielpopulation aufgrund der Stichprobenauswahl. Die vorläufigen Daten wurden nur deskriptiv dargestellt, da die Heterogenität der Studien keine Rückschlüsse zulässt (vgl. S. 45 im Bericht).

Frage 4: Wie können Antikörpertests eingesetzt werden zum Ausschluss des Übertragungsrisikos bei Patienten, die eine SARS-CoV-2-Infektion überstanden haben?

Wir haben keine zum Einschluss geeigneten Studien für diese Frage identifiziert, die Daten darüber liefern könnten, ob Antikörpertests angemessen sind, um das Risiko einer Virusübertragung bei genesenen COVID-19-Patienten auszuschließen. Die koreanischen Centers for Disease Control and Prevention (Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention) kamen nach der Durchführung einer epidemiologischen und Kontakt-Untersuchung bei erneut positiv getesteten Fällen und deren Kontakten zu dem Schluss, dass es keine Hinweise auf eine Infektiosität bei erneut festgestellten positiven Fällen gibt. Leider wurde die Rolle von Antikörpertests in dieser Studie nicht untersucht.

Frage 5: Wie können Antikörpertests eingesetzt werden, um einen Immunitätsschutz von Personen mit einer zurückliegenden SARS-CoV-2-Infektion zu erfassen?

Bisher wurden keine Studien gefunden, die einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein oder den Konzentrationen von Antikörpern und einer schützenden Immunität untersuchten. Es wurden keine Belege dafür gefunden, dass das Vorhandensein von Antikörpern eine Immunität oder eine andere Form des Schutzes vor einer erneuten Infektion durch SARS-CoV-2 gewährleisten kann.

Während bei 3 der 4 verbreiteten Coronaviren, die mildere Atemwegserkrankungen verursachen, das Auftreten erneuter Infektionen bekannt ist, bestehen bei der Immunantwort auf COVID-19 weiterhin Unsicherheiten hinsichtlich der erforderlichen Konzentration und der Langlebigkeit neutralisierender Antikörper sowie der Korrelation zwischen IgG-Antwort und Immunität. Personen, die von COVID-19 genesen sind, werden angehalten und gebeten, weiterhin die Ratschläge und Maßnahmen der Gesundheitsbehörden zu befolgen um die Übertragung und Ausbreitung des Virus einzudämmen.

Diskussion [S. 14-15]

Aufgrund der spärlichen Datenlage zu Immunität und zum Übertragungsrisiko lag der Fokus des vorliegenden Berichts auf der Testgüte serologischer Tests sowie auf Ergebnissen zur Seroprävalenz. Generell waren die Daten heterogen und die Validität der Primärstudien recht dürftig. Darüber hinaus ist die Testgüte von Antikörpertests nicht ausreichend, um auf Basis der Ergebnisse zu entscheiden, wie Isoliermaßnahmen am besten umgesetzt oder reduziert werden können. Derzeit sind nur wenige Daten zur Übertragung von SARS-CoV-2 durch genesende Patienten verfügbar (Frage 4 dieses Berichts). Außerdem lässt sich anhand der verfügbaren gesicherten Erkenntnisse nicht abschätzen, ob eine zurückliegende Infektion Immunität verleiht (Frage 5). Antikörpertests können die Diagnose von SARS-CoV-2 unterstützen (Frage 2), aber die verzögerte Bildung von IgM- und IgG-Antikörpern nach einer Infektion schränkt die praktische Nutzung dieser Tests stark ein. Aus ähnlichen Gründen werden sich serologische Untersuchungen zur frühzeitigen Diagnose wahrscheinlich als ungeeignet erweisen (Frage 1). Die aktuelle Rolle von Antikörpertests bleibt daher derzeit im Wesentlichen auf die Schätzung der Seroprävalenz beschränkt (Frage 3).

Wie erwartet, nehmen Sensitivität und Spezifität der Antikörpertests in den ersten Wochen nach der Infektion oder dem Auftreten von Symptomen zu. Für eine vollständige Beurteilung der Serokonversion im Zeitverlauf sind Studien am sinnvollsten, die wiederholte Tests an infizierten Patientinnen und Patienten durchführen. Eine weitere offene, für Überlegungen zur Immunität höchst relevante Frage betrifft die Dauer der Antikörperreaktion auf SARS-CoV-2. Neben dem Zeitfaktor beeinflussen offensichtlich auch andere Faktoren die Testgenauigkeit, da die Ergebnisse heterogen sind. Es war nicht möglich, spezifische Eigenschaften von Studien, Tests oder Studienteilnehmern zu ermitteln, die die Testgenauigkeit beeinflussen. Angesichts der schnellen Entwicklung in diesem Bereich werden Optimierung und Standardisierung von einzelnen Tests wahrscheinlich zu homogeneren und zuverlässigeren Testergebnissen führen.

Die aktuellen Daten zur Testgenauigkeit sind wahrscheinlich zu optimistisch, da die Mehrzahl der beitragenden Studien ein Fall-Kontroll- und kein Kohortendesign aufwiesen. Da die Fälle aus symptomatischen Patientinnen und Patienten (oder sogar der Patientinnen und Patienten mit schweren Symptomen) ausgewählt wurden und die Kontrollen von gesunden Freiwilligen stammten, waren bei diesen Studien asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen und Patientinnen und Patienten mit anderen Viruserkrankungen oder Symptomen, die für CoViD-19 typisch sind, meist nicht eingeschlossen. Dieser Auswahlprozess führt zu einem „Spektrum-Bias“ und in der Folge zu überschätzten Testgüteregebnissen. Insbesondere schließt die Nichteinbeziehung anderer Viruserkrankungen den Nachweis einer Kreuzreaktivität in diesen Studien aus. In Kohortenstudien kann dieses Problem vermieden werden, diese würden aber wiederum zu einem mangelhaften Referenzstandard führen, da es keinen gültigen Test gibt, der eine vorangegangene Infektion bei einer Person mit negativem Antikörpertest ausschließen kann. Theoretisch könnten Virusneutralisationstests als unabhängige Referenztests dienen; solche Prüfungen erfordern allerdings ein Höchstmaß an Biosicherheit im Labor. Obwohl die vorläufigen Ergebnisse vielversprechend zu sein scheinen, ist es daher wahrscheinlich, dass die Ergebnisse zur Testgüte in den nächsten Wochen und Monaten etwas unsicher bleiben werden.

Aufgrund der Dringlichkeit der Lage wurden sowohl die vorliegende Bewertung als auch die eingeschlossenen Primärstudien sehr zügig durchgeführt. Diese Eile erhöht das Risiko von Ungenauigkeiten. Um das Problem zu kompensieren, wird eine Aktualisierung der vorliegenden Bewertung erfolgen. Dies geschieht nicht nur zur Korrektur potenzieller Mängel, sondern auch, um neue Studienergebnisse zu berücksichtigen, die in der Zwischenzeit publiziert worden sind.

Fazit [S. 15]

Es besteht ein breiter Konsens darüber, dass sich Antikörpertests zur Abschätzung der Seroprävalenz und zur Bestätigung einer zurückliegenden Infektion mit SARS CoV-2 eignen. Recht unklar ist jedoch die potenzielle Rolle serologischer Tests bei der Diagnose akuter und asymptomatischer Fälle, bei der Ermittlung von Immunität (sowohl auf individueller als auch auf Bevölkerungsebene), bei der Abschätzung der Übertragbarkeit, bei der Auswahl von Plasmaspendern aus Covid-19-Rekonvaleszenten oder bei der Bewertung künftiger Impfstoffe gegen SARS CoV-2. In jedem Fall ist davon auszugehen, dass Antikörpertests aufgrund ihrer zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten in den kommenden Monaten besondere Beachtung finden werden.

Aufgrund der geringen Qualität und der begrenzten Anzahl von relevanten Studien bestätigt die vorliegende Bewertung eine fortbestehende Unsicherheit über die Rolle von Antikörpertests bei der Diagnose von und beim Umgang mit SARS-CoV-2. Da derzeit noch viele Studien laufen, mit deren Ergebnissen in naher Zukunft zu rechnen ist, wird diese Bewertung aktualisiert, sobald geeignete Studienergebnisse mehr Klarheit verschaffen.