

## Antikörpertests gegen SARS-CoV-2:

Warum ein guter Test nicht immer gute Ergebnisse produziert!

### Das Wichtigste vorweg:

- Eine Testung auf Antikörper (ELISA/SCHNELLTEST) gegen das SARS-CoV-2-Virus ist nicht dazu geeignet, eine akute Infektion sicher nachzuweisen oder auszuschließen.
- Ein Test auf Antikörper kann einen hohen Anteil falsch positiver Ergebnisse bringen, falls die Häufigkeit der Erkrankung in der Bevölkerung gering ist.
- Ein positiver Antikörpernachweis für das SARS-CoV-2-Virus bedeutet im Einzelfall nicht notwendigerweise, dass die getestete Person immun ist.
- Der Antikörpertest (ELISA) ist kein geeignetes Verfahren für ein breites Screening, sondern kann die Diagnostik höchstens ergänzen.

Im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie werden zunehmend Antikörpernachweissysteme zur Unterstützung der Diagnostik von COVID-19 verfügbar. Die Idee dabei ist, dass dadurch Personen identifiziert werden können, die bereits Kontakt mit dem Virus hatten und daher höchstwahrscheinlich gegen eine erneute Infektion mit SARS-CoV-2 immun sind.

Im Folgenden gehen wir auf die Chancen und Risiken dieser Antikörpertests ein.

Zur Beurteilung einer Testung sind **statistische Testgütekriterien** (Sensitivität und Spezifität) wichtig.

- **Sensitivität** ist der Anteil aller Infizierten, die mithilfe des Tests korrekt als infiziert identifiziert werden.
- **Spezifität** ist der Anteil aller Nicht-Infizierten, die mithilfe des Tests korrekt als nicht-infiziert identifiziert werden.

Sensitivität und Spezifität alleine sind in der konkreten klinischen Situation aber nicht direkt aussagekräftig. Vielmehr interessieren die Fragen:

- Wie sicher eine positiv getestete Person auch wirklich infiziert und immun gegen SARS-CoV-2 ist (**positiver Vorhersagewert**) bzw.
- wie sicher es ist, dass eine negativ getestete Person auch wirklich nicht infiziert ist (**negativer Vorhersagewert**).

Um diese beiden Fragen zu beantworten, braucht man eine Abschätzung, wie häufig die Infektion in der Bevölkerung ist (**Prävalenz**).

Für den *Euroimmun IgA/IgG-ELISA-TEST*, der hier als „pars pro toto“ für die neuen Antikörper-Tests gelten soll, wurden eine Sensitivität von 100% (IgA/IgG) und eine Spezifität von 98,5% (nur IgG) berichtet [1,2]. Dazu wurden

neun Proben von acht Patienten mit PCR-bestätigter Infektion und 200 Proben von SARS-CoV-2-negativen Patienten mit verschiedenen anderen viralen Antikörpern und Rheumafaktoren getestet. Zusätzlich wurden 400 Proben von erwachsenen Blutspendern aus den Jahren 2010 und 2017 und 100 Proben von Kindern untersucht.

Bisher fehlt eine externe Überprüfung der Firmenangaben. Dazu wären Studien nötig, die diese beiden Werte an größeren Gruppen von sicher infizierten Patienten- und Personen ohne SARS-CoV-2-Infektion, aber mit anderen Erkrankungen bzw. Normalpersonen testen. Studien, die eine Sensitivität von 100% belegen, sind derzeit noch nicht veröffentlicht. Für die weiteren Betrachtungen gehen wir aber einfach davon aus, dass die Herstellerangaben zu Sensitivität und Spezifität korrekt sind.

Sowohl Sensitivität als auch Spezifität sind auf den ersten Blick eindrucksvoll hoch. Tatsächlich besitzen viele Labor-Tests, die in der Medizin eingesetzt werden, eine schlechtere Spezifität als 98,5%, werden aber dennoch verwendet (Beispiele: CRP, Rheumafaktor, Ferritin usw.). Um diesen Einsatz korrekt bewerten zu können, müssen positiver und negativer Vorhersagewert berechnet werden und zwar mit Hilfe der **Vortest-Wahrscheinlichkeit**. Darunter versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass die gesuchte Erkrankung vorliegt, bevor man einen Test vornimmt: Die geschätzte Prävalenz in der Bevölkerung.

## 1. Bevölkerungs-Screening in der aktuellen Infektionslage

Die Vortest-Wahrscheinlichkeit entspricht der **Prävalenz** der Erkrankung in der Bevölkerung, wenn man daraus eine zufällig ausgewählte Person untersucht. Diese Prävalenz kennen wir zwar nicht, können sie aber aus den vorhandenen Zahlen schätzen:

Deutschland hat 83 Millionen Einwohner/innen und ca. 107.000 positiv auf SARS-CoV-2 getestete Personen (8. April 2020). Wenn wir diese Zahl mit dem Faktor 10 (für die Dunkelziffer der nicht bekannten Fälle) multiplizieren, ergibt sich eine Prävalenz von  $1.070\ 000\ \text{Fälle}/83\ \text{Millionen Einwohner} = 1,3\%$ .

Bei einer Prävalenz von 1,3% und den oben genannten Werten für Sensitivität und Spezifität ergibt sich ein positiver Vorhersagewert von 47%. Also sind 53% aller Personen, bei denen der Test eine durchgemachte Infektion anzeigt, in Wirklichkeit nicht infiziert. Das bedeutet: Von 10 positiven Tests sind 4(-5) korrekt und zeigen die durchgemachte Infektion richtig an, (5-)6 sind hingegen falsch. Die Berechnungen zeigt Abbildung 1.

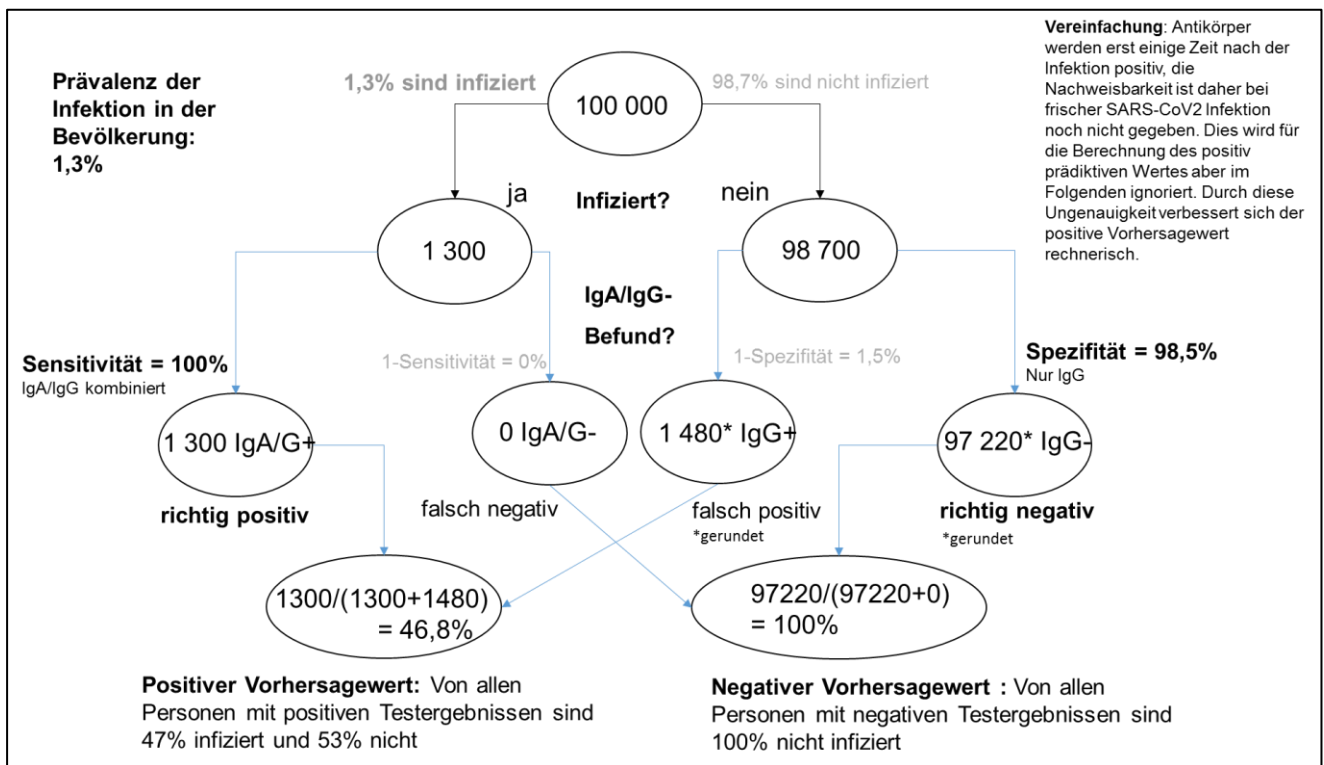


Abb. 1: Testsituation für eine relative Häufigkeit der Infektion in der Bevölkerung von 1,3%.

### Fazit 1

- Bei einer niedrigen Durchseuchung (niedrige Prävalenz = niedrige Vortest-Wahrscheinlichkeit) produziert ein Antikörper-Screening mit dem ELISA derzeit ebenso viele falsch wie richtig positive Testergebnisse.
- Eine sichere Aussage für den individuellen Patienten, ob er die Erkrankung durchgemacht hat, und ob vielleicht sogar eine Immunität vorliegt, ist nicht möglich.
- Die Gefahr ist erheblich, dass durch falsch positive Testergebnisse Schaden verursacht wird, weil Arzt/Patient die falschen Schlüsse ziehen

In anderen Testsituationen würde ein positives Screening-Ergebnis stets einen weitergehenden diagnostischen Test nach sich ziehen, um das Ergebnis zu bestätigen (z.B. nach Mammographie eine Biopsie oder nach einem HIV-ELISA einen Western-Blot). Für die Bestätigung eines SARS-CoV-2-IgA/IgG-Antikörpertest gibt es jedoch bislang kein weitere Testverfahren, um den gefundenen Wert zu bestätigen oder zu widerlegen. Aus genau diesem Grund können wir für das individuelle Ergebnis nicht erkennen, welcher positive Test richtig und welcher falsch ist.

Durch die falsche Annahme, der positive Test zeige eine durchgemachte Erkrankung oder Infektion also Immunität (von ungewisser Dauer) an, könnte falsches Verhalten ausgelöst werden.

## 2. Bevölkerungs-Screening bei steigenden Prävalenzen (Durchseuchung)

Wenn im Lauf der Pandemie die Zahl der durchgemachten Infektionen steigt, wird auch die Prävalenz steigen. Nimmt man eine Prävalenz von 10% (statt 1.3%) an, sind von allen positiven Testergebnissen 88% richtig positiv und 12% falsch positiv (siehe Abbildung 2).

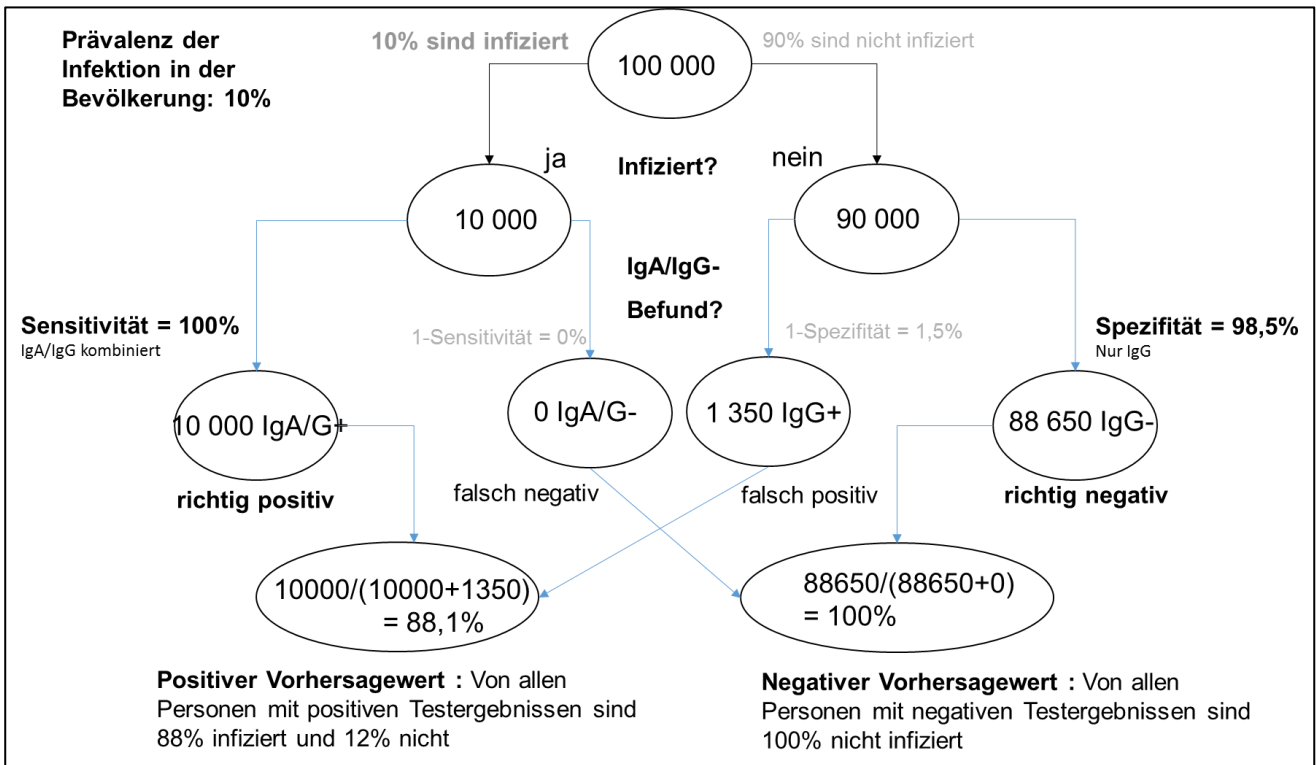


Abb. 2: Testsituation für eine relative Häufigkeit der Infektion in der Bevölkerung von 10%.

Man sieht an den beiden Beispielen (1,3% vs. 10% Prävalenz), dass der positive Vorhersagewert immer besser wird, je größer die Prävalenz in der Bevölkerung ist. Dennoch gibt es weiterhin falsch positive Ergebnisse, was bei der Bewertung des Testergebnisses immer berücksichtigt werden muss. Einschränkend sollte man berücksichtigen, dass die Vortest-Wahrscheinlichkeit der Infektion natürlich höher ist, wenn die zu testende Person in der Vorgeschichte einschlägige Symptome hatte oder Kontakt zu einer bestätigt infizierten Person hatte.

## Fazit 2

- Bei einer steigenden Durchseuchung (höherer Vortestwahrscheinlichkeit) produziert ein Antikörper-Screening mit dem ELISA immer weniger falsch positive Testergebnisse.
- Eine sichere Aussage für den individuellen Patienten, ob er die Erkrankung durchgemacht hat und möglicherweise Immunität besteht, ist weiter nicht möglich.
- Es besteht immer noch die Gefahr, dass durch falsch positive Testergebnisse Schaden verursacht wird, weil Arzt/Patient die falschen Schlüsse ziehen.

## 3. Testung eines individuellen Patienten nach klinisch apparenter Erkrankung [3]

Bei der Testung eines individuellen Patienten lässt sich nur *schätzen*, wie hoch dessen Vortest-Wahrscheinlichkeit sein könnte.

Patienten-Beispiele für eine höhere Vortest-Wahrscheinlichkeit (geschätzt):

1. Vor 5 Wochen Halsschmerzen, aber keine weiteren Erkrankungszeichen. Theoretisch kommen mehrere ursächliche Erreger in Frage, bei fallender Häufigkeit zirkulierender Influenza- bzw. Erkältungsviren dürfte die Wahrscheinlichkeit, dass eine SARS-CoV2-Infektion vorlag, etwas höher sein, als das Basisrisiko der Bevölkerung: 5%
2. Vor 5 Wochen Atemwegsinfektion, ungewöhnlich langes und schweres Krankheitsgefühl, seit einer Woche wieder gesund. Wahrscheinlichkeit für SARS-CoV-2 deutlich höher (kann aber immer noch z.B. eine Influenza gewesen sein): 40%
3. Vor 5 Wochen nach Zeichen eines Atemwegsinfektes negativer SARS-CoV-2 Abstrich, im CT aber eine Woche später typische Zeichen einer beidseitigen Virus-Pneumonie, Gesundung nach zehn Tagen. Wahrscheinlichkeit für SARS-CoV2 erheblich höher: 90%

Die positiven Vorhersagewerte betragen bei den drei Beispielen:

1. 5 Prozent: PPW = 77,8%
2. 40 Prozent: PPW = 97,8%
3. 90 Prozent: PPW = 99,8%

Mit weiterer Vortest-Wahrscheinlichkeit (Prävalenz) steigt auch der positive Vorhersagewert, so dass man mit besserer klinischer Einschätzung fragen könnte, ob ein AK-Test dann überhaupt noch nötig ist.

## 4. Negativer Vorhersagewert

Der negative Vorhersagewert entspricht der Anzahl der richtig negativen unter allen negativen Testergebnissen. Bei einer Sensitivität von 100% ist dieser immer 1. Wenn also der Antikörper-Test negativ ist, lag bisher keine Infektion vor.

Ist die Sensitivität aber kleiner, z.B. 99%, dann ergeben sich mit *steigender Prävalenz* der Erkrankung zunehmend falsch negative Befunde.

## 5. Erkennung einer akuten COVID-Erkrankung durch Antikörper-Testung

Naturgemäß eignen sich Antikörper nicht für eine Frühdiagnostik, da sie erst im Laufe der Erkrankung langsam auftreten. Sie können den Direkt-Nachweis (PCR) aber ergänzen.

## 6. Einsatz im Rahmen von epidemiologischen Fragestellungen

Unter der Voraussetzung, dass sich die angegebenen Testgütekriterien bestätigen, ist der Test gut geeignet, bevölkerungsmedizinische Fragestellungen zu bearbeiten. Epidemiologen untersuchen Erkrankungen in großen Gruppen von Menschen. Testergebnisse können dafür verwendet werden, realistische Werte z.B. für die Infektionshäufigkeit und damit für die zunehmende Herdenimmunität zu berechnen.

Der isolierte Antikörpertest in der aktuellen Form kann jedoch nicht für sichere Aussagen über eine durchgemachte Infektion und auch nicht zu Entscheidungen über die Immunität einer einzelnen Person herangezogen werden.

### Literatur:

- [1] EUROIMMUN: Anti-SARS-CoV-2-ELISA (IgA) Testanleitung. Den Autoren freundlicherweise zur Verfügung gestelltes Dokument des Herstellers (liegt als PDF-Datei vor).
- [2] EUROIMMUN: Anti-SARS-CoV-2-ELISA (IgG) Testanleitung. Den Autoren freundlicherweise zur Verfügung gestelltes Dokument des Herstellers (liegt als PDF-Datei vor).
- [3] Donner-Banzhoff N, Abholz HH. Epidemiologische und biostatistische Aspekte der Allgemeinmedizin. In: Kochen MM (Hrsg). Allgemeinmedizin und Familienmedizin (Duale Reihe), 5. Auflage. Thieme, Stuttgart 2017: 558-74

### **Autoren** (in alphabetischer Reihenfolge):

**Dr. med. Hannes Blankenfeld, MPH**, Facharzt für Innere und Allgemeinmedizin. Seit 2009 als Hausarzt in München Schwabing niedergelassen. AG Infektiologie und Mit-Autor S1-Leitlinie Neues Corona-Virus der DEGAM.

**Prof. Dr. Eva Grill, MPH**, Epidemiologin, Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE), LMU München.

**Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP**, Facharzt für Innere Medizin, Facharzt für Allgemeinmedizin. Bis 2011 Direktor der Abteilung Allgemeinmedizin, Universität Göttingen, ehrenamtlicher Lehrauftrag Allgemeinmedizin, Universität Freiburg. AG Infektiologie und Mit-Autor S1-Leitlinie Neues Corona-Virus der DEGAM

**Prof. Dr. med. Hanna Kaduszkiewicz**, Seit 2014 Leiterin des Instituts für Allgemeinmedizin Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, seit 2015 Mitherausgeberin der Zeitschrift für Allgemeinmedizin (ZFA). AG Infektiologie und Mit-Autor S1-Leitlinie Neues Corona-Virus der DEGAM

**Dr. med. Josef Pömsl**, Facharzt für Innere Medizin, Hausärzteezentrum Kaufering. AG Infektiologie und Mit-Autor S1-Leitlinie Neues Corona-Virus der DEGAM