

# PRESSE-WORKSHOP

## Sensitivität der Antigentests gegenüber der Omikron-Variante

Exemplarische Untersuchung vom  
Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Robert Koch-Institut (RKI),  
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr  
(InstMikroBioBw)

Herstellerabfrage des BfArM

Cichutek, Nübling, Scheiblaue  
Paul-Ehrlich-Institut  
Presse-Workshop  
Langen, 24.03.2022



*Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich  
des Bundesministeriums für Gesundheit.*

*The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the  
German Federal Ministry of Health.*

# AGENDA



## Sensitivität von Antigentests Exemplarische Untersuchung vom Paul-Ehrlich-Institut, Robert Koch-Institut, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr

- Grundlagen der exemplarischen experimentellen Prüfung  
Prof. Klaus Cichutek
- Ergebnisse  
PD Dr. Micha Nübling
- Herstellerangaben zum Testdesign  
PD Dr. Micha Nübling
- Diskussion  
Dr. Heinrich Scheiblauer et al.

# Auftreten und dominante Zirkulation der Omikronvariante in Deutschland seit Beginn 2022



## Omikron-Variante aus Botswana und Südafrika (Dez. 2021)

- **> 30** Mutationen im Spike-Protein mit Aminosäure-Austausch
  - Immunevasion, erhöhte Übertragungsrate, bessere Vermehrungsfähigkeit
- **4** Aminosäure-Veränderungen im Nukleokapsidprotein
  - 2 davon auch schon bei früher zirkulierenden Varianten aufgetreten

## Zielantigen der Antigentests

**98,8 % Nukleokapsidprotein**

**1,2 % Spikeprotein oder Spikeprotein + Nukleokapsidprotein**

# Omikron-Nachweis durch derzeitigen Antigentest in Frage gestellt?



## Diagnostische Tests und Omikron:

- **US-FDA** (Dez 2021): mögliche Unterbestimmung von Omikron
  - keine Daten zu Antigenschnelltest veröffentlicht
  - keine regulatorischen Konsequenzen bekannt (März 2022)
- **Bekliz, ..., Eckerle (2022):**  
„Sensitivität mancher Ag RDT gegenüber Omikron reduziert“
  - Zellkultur: Vergleich verschiedene SARS-CoV-2 Varianten (PFU)
  - Klinische Proben (Delta / Omikron): 4 / 7 Tests betroffen
- **Ostermann, ..., Keppler (2022):** „Unterbestimmung Omikron“
  - Zellkultur: keine Unterbestimmung
  - Klinische Proben (Delta / Omikron): 10- bis 100-fache Unterbestimmung

# Untersuchungen zur Erkennung der Omikron-Variante durch Antigentests - Prüfverfahren



- **Untersuchung** einer exemplarischen Stichprobe von 20 Antigenschnelltests, repräsentativ für Sensitivitätsbreite positiv evaluierter Tests
  - Abstrichtupfer
    - Pools aus Patientenabstrichen (RKI)
      - Delta- versus Omikron-Variante
  - Zellkulturüberstand
    - Beta-Propionlacton inaktiviert (InstMikroBioBw)
      - Wuhan- versus Omikron-Variante
- **Übertragung** der Ergebnisse auf weitere Tests („Bridging“ auf Basis ähnlichen Testdesigns)

# Delta- und Omikron-positive klinische Proben werden vergleichbar gut nachgewiesen



Klinische Proben (Abstrichtupfer-Pools; RKI), visuelle Ablesung der Antigentestresultate

- 4x Delta-Konzentrationen                      entsprechend Ct 24,4 bis 32,1
- 4x Omikron-Konzentrationen               entsprechend Ct 23,2 bis 32,6

		Antigenschnelltest																		
	Test Nr.	1	2	3	4	5	7	8	9	10	11	12	12	14	15	16	17	18	19	20
Pool #	ct E-Gen	Delta																		
Delta 1	24,39	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	(+)	(+)	+
Delta 2	25,59	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	(+)	+	+	+	(+)	(+)	-	+
Delta 3	29,19	(+)	(+)	+	+	-	-	+	-	-	(+)	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-
Delta 4	32,07	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-
		Omikron																		
Omicr A	23,18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	+	+	+	(+)	(+)	+	+
Omicr B	25,77	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	(+)	+	(+)	+	-	(+)	+	+
Omicr C	28,68	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	(+)	-	-	-	-	(+)	-	(+)	-	(+)
Omicr D	32,63	(+)	(+)	+	+	-	(+)	-	-	(+)	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-

# Wuhan- und Omikron-positive Zellkultur-Proben werden vergleichbar gut nachgewiesen

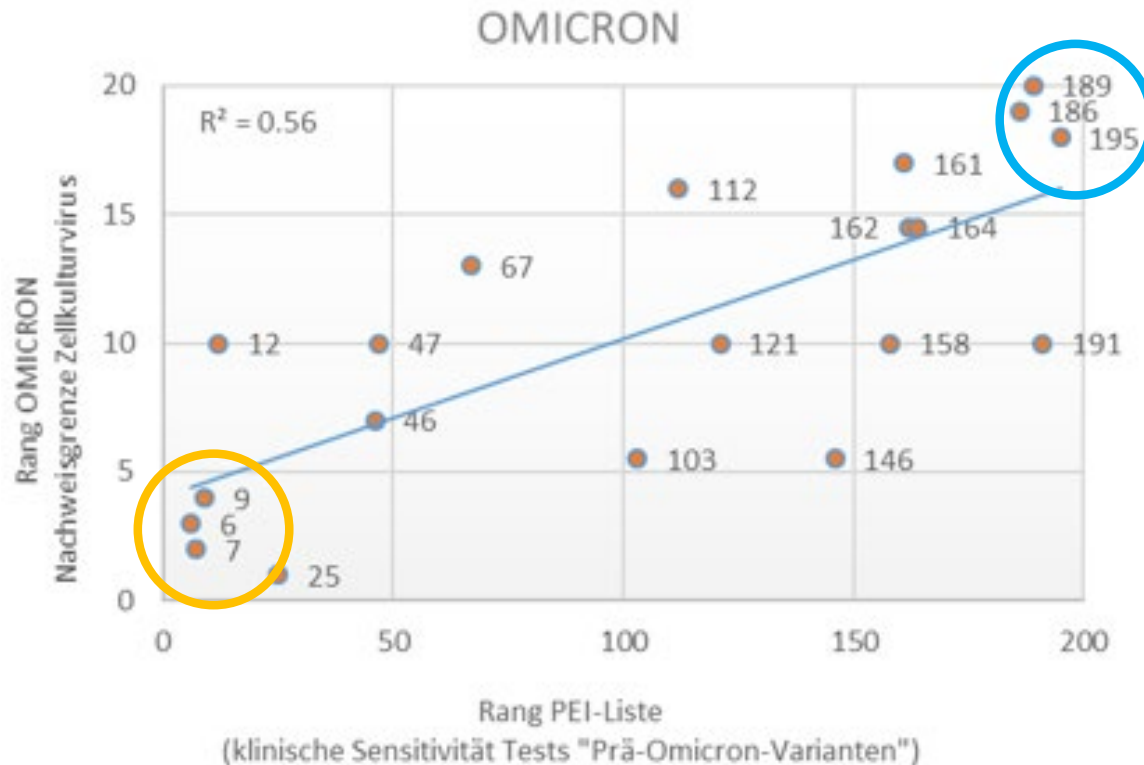


Zellkultur-Proben (RKI, PEI, InstMikroBioBw), Ablesung Banden-Intensität (Scanner)

- 6 Wuhan-Konzentrationen                      entsprechend  $10^8$  bis  $10^4$  Viruspartikel
- 6 Omikron-Konzentrationen                   entsprechend  $10^8$  bis  $10^4$  Viruspartikel

			Antigenschnelltest																			
Test Nr.			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Nr	Verd	Virus-RNA	Wildtyp-Virus (Wuhan)																			
1	8	3,5E+07	336	359	385	387	185	308	179	212	287	158	70	157	139	216	130	194	82	160	225	114
2	32	8,8E+06	231	278	287	279	88	158	87	68	86	73	44	44	41	33	16	43	18	71	102	18
3	128	2,2E+06	40	162	143	189	41	48	13	7	12	13	16	11	6	5	5	7	4	14	11	9
4	512	5,5E+05	8	17	25	52	5	9	2	0	0	0	4	4	0	2	2	0	0	4	2	2
5	2.048	1,4E+05	2	3	6	8	0	0	2	0	0	0	0	0	inv	0	0	0	0	0	0	0
6	8.192	3,4E+04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>LoD RNA</b>			<b>2,1E+05</b>	<b>1,4E+05</b>	<b>8,5E+04</b>	<b>7,3E+04</b>	<b>3,8E+05</b>	<b>2,7E+05</b>	<b>7,0E+05</b>	<b>1,3E+06</b>	<b>9,6E+05</b>	<b>9,3E+05</b>	<b>4,4E+05</b>	<b>4,4E+05</b>	<b>1,4E+06</b>	<b>1,1E+06</b>	<b>1,1E+06</b>	<b>1,3E+06</b>	<b>1,8E+06</b>	<b>4,4E+05</b>	<b>7,3E+05</b>	<b>7,8E+05</b>
			Omikron																			
Nr	Verd																					
1	8	1,9E+07	333	340	381	352	194	350	249	270	293	296	135	193	159	190	232	154	107	178	133	46
2	32	4,7E+06	211	269	333	277	121	152	102	87	77	91	60	67	37	60	60	64	16	100	37	9
3	128	1,2E+06	88	158	160	182	32	40	18	8	14	16	12	7	4	5	7	7	4	16	5	4
4	512	2,9E+05	14	41	49	24	3	5	4	0	3	0	2	3	0	1	2	2	0	3	0	1
5	2.048	7,3E+04	5	3	7	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	8.192	1,8E+04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
<b>LoD RNA</b>			<b>5,1E+04</b>	<b>7,3E+04</b>	<b>4,2E+04</b>	<b>6,0E+04</b>	<b>2,9E+05</b>	<b>2,1E+05</b>	<b>2,4E+05</b>	<b>6,2E+05</b>	<b>2,9E+05</b>	<b>4,6E+05</b>	<b>3,8E+05</b>	<b>2,9E+05</b>	<b>9,5E+05</b>	<b>7,3E+05</b>	<b>4,7E+05</b>	<b>4,7E+05</b>	<b>9,5E+05</b>	<b>2,9E+05</b>	<b>8,2E+05</b>	<b>8,8E+05</b>

# Rangfolge der Sensitivität einzelner Antigentests gegenüber Omikron entspricht der gegenüber Wuhan ermittelten Rangfolge





# Kein Hinweis auf verringerte Sensitivität von Antigentests hinsichtlich Omikron



- Untersuchungen des Paul-Ehrlich-Instituts geben keinen Hinweis auf verringerte Sensitivität von Antigenschnelltests gegenüber Omikron
  - Sensitivität gegenüber Omikron analog zu der gegenüber früheren SARS-CoV-2-Varianten (Wuhan, Delta)
  - bestätigt durch andere Veröffentlichungen
- **Ergebnisse der Untersuchung des Paul-Ehrlich-Instituts lassen sich auf weitere Tests ähnlichen Designs übertragen**

# Weitere Untersuchungen bestätigen Omikron-Erkennung durch Antigentests



- Nielsen et al (Statens Serum Institut Kopenhagen, DK)
  - 9 verschiedene Ag RDT, versch Varianten (Zellkultur)
- Goderski et al. (RIVM, NL)
  - 7 verschiedene Ag RDT, Omikron versus Wuhan (Zellkultur)
- UK Health Security Agency
  - 5 verschiedene Ag RDT, Omikron versus Wuhan (Zellkultur)
- WHO Prequalification Workshop (02/2021)
  - keine reduzierte Sensitivität bei präqualifizierten Tests bekannt
- Deerein J. et al. (2021)
  - 10 Ag RDTs ähnlich für Delta und Omicron
- Molenkamp, R & Igloi, Z.
  - 3 Ag RDTs Omikron vs Delta
- Barbara L Goodall (2022)
  - Omikron vergleichbar zu Evaluierungen mit anderen SARS-CoV-2-Stämmen



# AGENDA

## Sensitivität von Antigentests

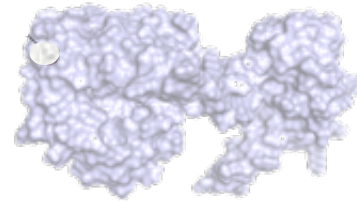
Exemplarische Untersuchung vom Paul-Ehrlich-Institut,  
Robert Koch-Institut, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr

- Grundlagen der exemplarischen experimentellen Prüfung  
Prof. Dr. Cichutek
- Ergebnisse  
PD Dr. Micha Nübling
- Herstellerangaben zum Testdesign (BfArM-Abfrage)  
PD Dr. Micha Nübling
- Diskussion  
Dr. Heinrich Scheiblaue et al.

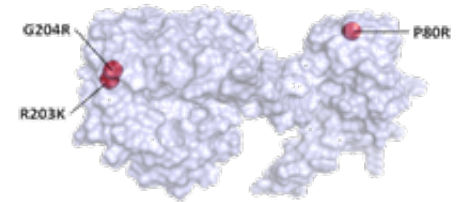
# Mutationen im Nukleokapsidprotein von SARS-CoV-2-Varianten - Design der meisten Antigentests zielt auf N-Proteinerkennung -



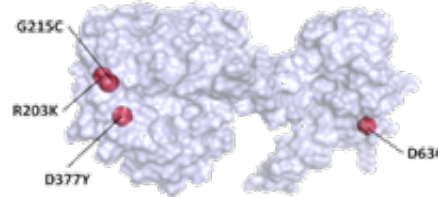
**Wuhan** – December 2019



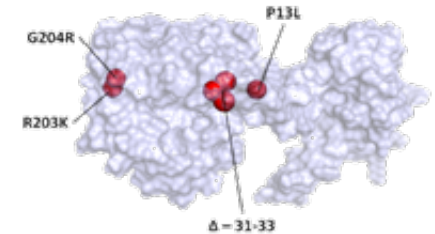
**Gamma** - December 2020



**Mutationen** im Nukleokapsidprotein  
Verschiedener SARS-CoV-2 Varianten



**Delta** - December 2020

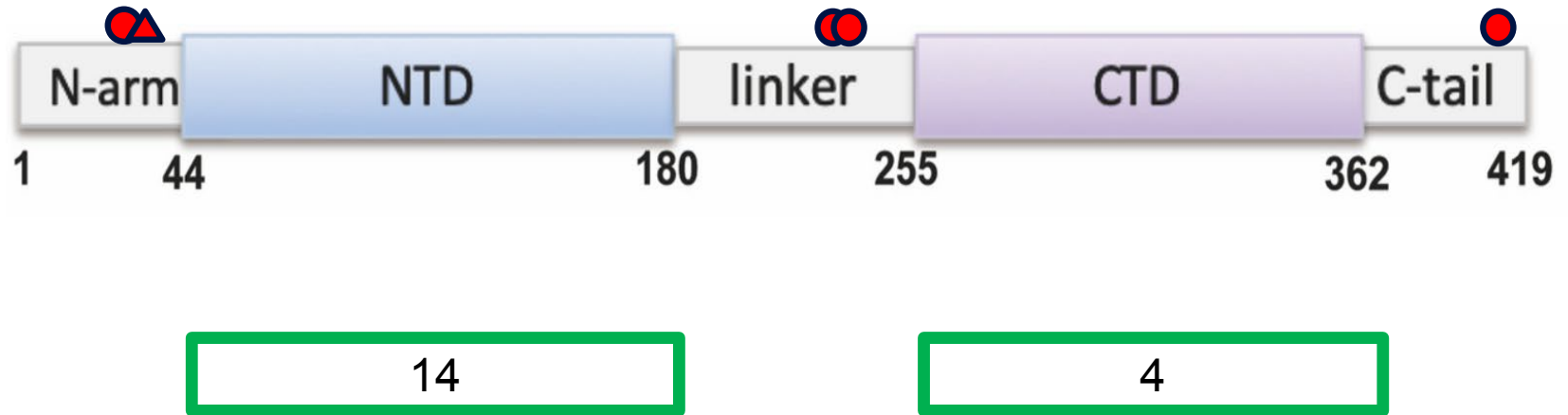


**Omicron** - November 2021

# Die am Paul-Ehrlich-Institut exemplarisch geprüften Tests nutzen konservierte Regionen des Nukleokapsidproteins



## Omikron (BA1, BA2): Mutationen im Nukleokapsidprotein



# Angaben zum Testdesign erlauben die Einschätzung der Omikron-Erkennung



## **Abfrage** des BfArM zum Design aller Antigenschnelltests

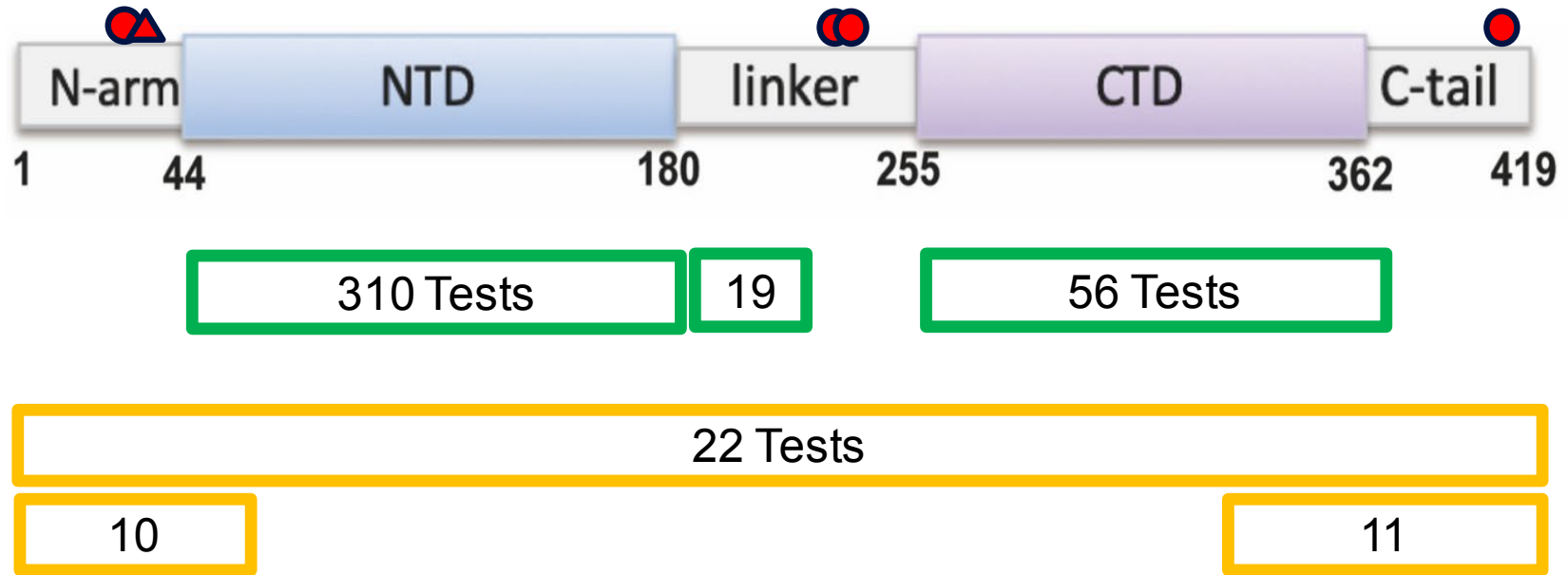
- Antikörper (i d R mAb; „Capture“, „Detection“)
  - Binderegion der Antikörper
- 428 auswertbare Antworten (23.03.2022)
  - 385 Tests (90 %) mit Ak-Binderegion ohne Omikron-Mutationen
  - 43 Tests (10 %) möglicherweise von Omikron Mutation betroffen
    - Validierung der Omikron-Erkennung durch Hersteller

# Angaben zum Testdesign erlauben die Einschätzung der Omikron-Erkennung



**Übertragung** auf weitere Tests („Bridging“ auf Basis ähnlichen Designs)

**Omikron (BA1, BA2): Mutationen im Nukleokapsidprotein**



# Überprüfung von Antigentests auf Omikron-Erkennung - Schlussfolgerungen -



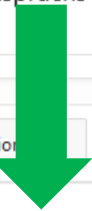
- Labor-Untersuchungen des Paul-Ehrlich-Instituts geben keinen Hinweis auf verringerte Sensitivität von Antigenschnelltests hinsichtlich Omikron
- BfArM-Abfrage ergibt Informationen zum Testdesign (Antikörper-Zielregionen in N)
  - Antikörper-Binderegion außerhalb mutierter Regionen
    - auf BfArM-Liste; erstattungsfähig
  - Antikörper-Binderegion (potenziell) überlappend mit Mutationen
    - Validierung der Omikron-Erkennung durch Hersteller
  - Streichung von Tests ohne belastbare Angaben
- BfArM-Liste (erstattungsfähige Antigentests): jetzt Information zu Testdesign enthalten
  - Bridging: „ja“ = Zielregion der verwendeten Antikörper außerhalb mutierter N-Regionen



# Die Information zur Omikron-Erkennung ist seit 23.03.2022 in der BfArM-Liste enthalten



**Antigen-Tests auf SARS-CoV-2 zur professionellen Anw**  
die Gegenstand des Anspruchs nach §1 Satz 1 Coronavirus-Testverordnung (TestV) sind („Schnelltests“)



Test-ID	Handelsname	Evaluierung PEI	Omikron-Erkennung entsprechend der Bridging-Prüfung des PEI	Name ↑≡	Stadt	Land	Name
AT025/22	SMARTTEST SARS-COV-2 NASOPHARYNGEAL ANTIGEN RAPID TEST	Nein	Nein	A PLUS DIAGNOSTICS LAB.SAN.TIC.A.S.	Ümraniye/istanbul	TR	
AT005/20	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Nasopharyngeal)	Ja	Ja	Abbott Rapid Diagnostics Jena GmbH	Jena	DE	
AT116/21	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (Nasal)	Ja	Ja	Abbott Rapid Diagnostics Jena GmbH	Jena	DE	

# Künftige Regulation von SARS-CoV-2-Diagnostika - Ausblick -



- Neue **IVD-Verordnung** mit verschärften Regelungen tritt am 26.05.2022 in Kraft
- **Zertifizierung neuer SARS-CoV-2-Diagnostika** nur nach
  - Begutachtung durch Benannte Stelle
  - Laborprüfung durch ein EU-Referenzlabor
- **Übergangsbestimmungen** erlauben zuvor (selbst)-zertifizierte SARS-CoV-2-Diagnostika bis Mai 2025



# Im Mittelpunkt steht die Gesundheit

## Our Focus is on Health

