

11.06.2021

Mindestkriterien für SARS-CoV-2 Antigentests im Sinne von § 1 Abs. 1 Satz 1 TestVO: Antigenschnelltests

Antigenschnelltests (auch als Point-of-Care-Tests, POCT bezeichnet) sind außerhalb eines Labors patientennah und schneller als die PCR (polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion) in 15-30 Minuten durchführbar. Geeignete SARS-CoV-2 POC-Antigentests können daher in Situationen eine Rolle spielen, in denen ein schnelles Ergebnis wichtig ist und in denen die Kontagiosität von Personen zeitnah und vor Ort eingeschätzt werden soll.

Da die Empfindlichkeit der aktuellen POC-Antigentests um Größenordnungen geringer ist als die der PCR/NAT, erscheinen sie sinnvoll bei Personen mit hoher Viruslast (Bereich 10⁶ Virusgenome/mL respiratorischer Probe). Dies ist in der präsymptomatischen (1-3 Tage vor Symptombeginn) und frühen symptomatischen Phase der Erkrankung innerhalb der ersten 5-7 Tage, vor Beginn der Antikörperbildung, der Fall. POCT können so zur Unterbrechung der Übertragung durch gezielte Isolierung der Infizierten und ihrer engen Kontaktpersonen beitragen. Bei Personen bei denen der Symptombeginn länger als 7 Tage zurückliegt sind eine geringere Viruslast und damit verbunden falsch negative Ergebnisse in Antigentests wahrscheinlicher¹.

Neben POCT existieren Antigenlabortests, die eine Laborinfrastruktur und für ihre Durchführung entsprechende Instrumente erfordern. Generell sind sie aufgrund ihrer Technologie empfindlicher beim Nachweis des SARS-CoV-2 als POCT und erfordern im Labor weniger Zeit als viele PCR-Methoden. Geeignete Antigenlabortests können daher auch als Alternative zur PCR angesehen werden, insbesondere dann wenn ein Mangel an molekularbiologischen Testreagenzien besteht.

An die Leistung von Antigenschnelltests und Antigenlabortests werden aufgrund ihrer jeweiligen Eigenschaften und Anwendungsgebiete die folgenden unterschiedlichen Anforderungen gestellt (Mindestkriterien).

Für die im Rahmen der Coronavirus-Testverordnung – TestV vorgesehenen Einsatzbereiche gelten folgende Mindestkriterien:

(a) Anforderungen an die Leistungsdaten

Die im Folgenden formulierten Anforderungen an die Leistungsdaten für Antigenschnelltests und Antigenlabortests, für die ein Anspruch nach § 1 Abs. 1 Satz 1 TestV besteht, spiegeln den jeweiligen Stand der Wissenschaft und Technik (Ende Oktober 2020) wider; sie werden im Verlauf – mit entsprechend frühzeitiger Bekanntgabe - an den jeweiligen Fortschritt des Standes der Wissenschaft und Technik angepasst werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt werden die unten genannten Mindestkriterien für Sensitivität und Spezifität bereits von SARS-CoV-2-Antigentests erfüllt.

¹ https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html

Voraussetzungen für die Bewertung der Sensitivität

Einschränkungen

- (1) Zur Untersuchung der analytischen Sensitivität ist ein WHO Internationaler Standard für SARS-CoV-RNA erhältlich (20/146, NIBSC, UK). Für die Bestimmung von SARS-CoV-2 Antigenen ist ein entsprechendes Referenzpräparat zwar in Vorbereitung, aber noch nicht durch die WHO etabliert worden.
- (2) Ct-Werte von PCR-Systemen bieten zwar Anhaltspunkte für die zugrundeliegende Viruskonzentration, sind aber zwischen unterschiedlichen PCR-Verfahren nur mit Einschränkungen vergleichbar, da in die Extraktion eingesetztes Probenvolumen, Anteil des Elutionsvolumens im PCR-Ansatz und Extraktions-, Elutions- und Amplifikationseffizienz sich zwischen verschiedenen PCR-Verfahren unterscheiden können. Mit dem WHO Internationalen Standard als Bezugspunkt ist testübergreifend eine Angabe der ermittelten SARS-CoV-RNA Konzentrationen in IU/ml möglich.

Bestimmung der diagnostischen Sensitivität

Methodik: Untersuchung parallel in diagnostischer PCR- und Antigentest von mindestens 100 Personen mit Covid-19-Symptomen innerhalb von sieben Tagen nach Symptombeginn.

Kriterium Antigenschnelltest: >80% von unselektierten PCR-positiven Proben positiv im SARS-CoV-2 Antigenschnelltest

Die Vergleichs-PCR findet immer an einem Abstrich aus dem Rachenraum (nasopharyngeal oder oropharyngeal) statt, die Probengewinnung für den Antigentest erfolgt gemäß der Gebrauchsanweisung des spezifischen Tests. Eine Korrelation der Antigen-positiven/PCR-positiven und der Antigen-negativen/PCR-positiven Proben mit den Ct-Werten bzw IU/ml der PCR sollte durchgeführt werden, zudem sollte der eingesetzte PCR-Test beschrieben werden. Der mittlere Ct-Wert bzw IU/ml sollte für die Antigen-positiven Proben ermittelt werden. Eine weitere Auswertung sollte die Nachweisrate des Antigentests (z. B. Nachweisrate >90%) in Relation zum ct-Wert bzw IU/ml betrachten. Es sei aber erneut darauf hingewiesen, dass die Ct-Werte bei einer gegebenen Konzentration der Ziel-RNA zwischen PCR-Tests variieren.

Spezifität

Bestimmung der diagnostischen Spezifität

Methodik: Untersuchung von mindestens 100 asymptomatischen Personen ohne konkretes Expositionsrisiko im SARS-CoV-2 Antigenschnelltest; Abklärung etwaiger reaktiver Proben mittels PCR.

Kriterium Antigenschnelltest: Spezifität >97%

Kreuzreaktivität

Methodik: Untersuchung auch von Proben mit hoher Konzentration an verwandten humanen Coronaviren (z.B. human coronavirus 229E, human coronavirus OC43, human coronavirus NL63, MERS coronavirus).

Nennung der untersuchten Marker und Angabe etwaiger ermittelter Kreuzreaktivitäten in der Packungsbeilage.

Interferenz

Methodik: Untersuchung auch von Pathogen-positiven Proben, bei denen das Pathogen analoge Symptomatik hervorrufen kann (z. B. Influenza A, B; RSV), oder mit dem Testprinzip interferieren könnte (z. B. Protein A-positive Staphylococcus aureus bei Nasenabstrichen als Probenmatrix).

Nennung der untersuchten Marker und Angabe etwaiger ermittelter Interferenz in der Packungsbeilage.

(b) Angaben zum Testdesign

Der Antragsteller muss Angaben zu den spezifischen SARS-CoV-2-Proteinen (Antigenen) machen, die durch den jeweiligen Test nachgewiesen werden. Entsprechende Angaben zur Wirkungsweise des Tests sind auch in die Packungsbeilage entsprechend den Vorgaben der IVD-Richtlinie aufzunehmen.

Wenn der betreffende Antigentest das SARS-CoV-2-Oberflächenprotein ("Spike") detektiert, muss nachgewiesen werden, dass Mutationen in SARS-CoV-2, die zu einer Variation im Spike-Antigen führen (z. B. "UK-Variante") zuverlässig erkannt werden.

(c) Testverfügbarkeit in Deutschland

Der Antragsteller muss zusichern, den Test Anwendern in Deutschland in einer dem Infektionsgeschehen angemessenen Stückzahl anzubieten. Des Weiteren sind Tests für eine etwaige vergleichende Evaluierung (siehe Punkt d) zur Verfügung zu stellen.

(d) Ergebnis einer vergleichenden Evaluierung

Die Leistungsdaten können anhand einer vergleichenden Evaluierung durch verschiedene Institutionen in Deutschland (u.a. Robert-Koch-Institut; Paul-Ehrlich-Institut; Konsiliarlabor für Coronaviren; Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr) mit Hilfe eines gemeinsamen Probenpanels und im Vergleich mit anderen Tests überprüft werden.

Stellt das RKI/Paul-Ehrlich-Institut auf Basis einer solchen vergleichenden Evaluierung fest, dass ein SARS-CoV-2 Antigenschnelltest nicht dem Stand der Technik entspricht, sind die Mindestkriterien nicht erfüllt.

Es besteht kein Anspruch auf Einbeziehung in die vergleichende Evaluierung.

Literatur

<https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>