

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

COVID-19-Labordiagnostik //

COVID-19-Laboratory diagnostics

Irsara C, Egger AE, Griesmacher A

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2020; 27

(5), 171-176

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

COVID-19-Labordiagnostik

C. Irsara, A. E. Egger, A. Griesmacher

Kurzfassung: Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Manuskripts (17.04.2020) sind weltweit über zwei Millionen Menschen nachgewiesen mit SARS-CoV-2 infiziert, wobei die Dunkelziffer wahrscheinlich um ein Vielfaches höher ist. Mehr als 137.000 Patienten sind bereits verstorben. Die COVID-19-Pandemie stellt das Gesundheitssystem als Ganzes und die Labormedizin im Speziellen vor bisher einzigartige Herausforderungen. Im Eiltempo werden neue Testsysteme entwickelt, von diversen Herstellern in extrem hohen Stückzahlen produziert und vertrieben, um möglichst viele Menschen testen zu können und so eine weitere Ausbreitung des Virus hinauszuzögern, bis ein effektiver Impfstoff und/oder eine Therapie verfügbar ist. Aufgrund des Zeitdrucks werden Leistungsdaten von neuen Testkits in Schnellverfahren erhoben und müssen aus diesem Grund von den anwendenden Labors umso kritischer und genauer hinterfragt und überprüft werden. Während der Goldstandard zur Primärdiagnostik von COVID-19, die virusspezifische rRT-PCR aus Atemwegs-Abstrichen, relativ einfach zu etablieren und durchzuführen ist, ist die Entwicklung und Interpretation von

serologischen Tests um einiges komplizierter und gerade erst in den Anfängen. Letztere sollten aus derzeitiger Sicht primär zu epidemiologischen Zwecken verwendet werden. Allgemeine Veränderungen von Laborparametern sind nicht spezifisch für COVID-19. Eine im Verlauf zunehmende Lymphopenie, Leukozytose, Erhöhung von Entzündungswerten, Ferritin, D-Dimer, kardiales Troponin, LDH und Kreatinin gehen mit einem schwereren Verlauf und einer schlechteren Prognose einher.

Schlüsselwörter: COVID-19, SARS-CoV-2, neuartiges Coronavirus, Labordiagnostik, PCR, Serologie

Abstract: COVID-19-Laboratory diagnostics. At the time of writing (April 17, 2020), two million people were tested positive for SARS-CoV-2 whereby the true number of infected persons is many times higher. More than 137 thousand patients have died so far. The COVID-19 pandemic poses enormous challenges for the healthcare

system. Diverse manufacturers develop and distribute high numbers of new SARS-CoV-2 test kits, so as many persons as possible can be tested to help keeping the virus spreading at bay, until effective vaccines and/or therapies are available. Due to enormous time pressure, companies gather performance characteristics of the tests in fast track trials and these have to be proved and scrutinised by the applying laboratories with particular accuracy. The gold standard for the primary diagnosis of a single patient is virus specific rRT-PCR from respiratory tract swabs. The establishment and interpretation of serologic tests is more complex and currently should be used primarily for epidemiologic purposes. Alterations in routine laboratory parameters are not specific for the disease and are usually associated with a worse outcome. They include lymphopenia, leukocytosis, elevation of inflammation parameters, ferritin, D-dimer, cardiac troponin, LDH and creatinine. **J Kardiol 2020; 27 (5): 171–6.**

Key words: novel coronavirus disease-2019, laboratory diagnostics, serology

■ Einleitung

Am 12. März 2020 hat die WHO die weltweite „Coronavirus disease 2019“ (COVID-19-) Pandemie ausgerufen. Aufgrund der globalen Bedeutung werden permanent neue Daten generiert und veröffentlicht. Dieser Artikel repräsentiert den aktuellen Stand des Wissens und soll einen groben Überblick über die derzeitigen Möglichkeiten der Labordiagnostik von COVID-19 liefern. Neue entscheidende Erkenntnisse können jederzeit erscheinen.

Die Rolle der Labormedizin in der COVID-19-Diagnostik liegt in der epidemiologischen Bewertung der Pandemie, der Primärdiagnostik und Verlaufskontrolle, sowie der therapeutischen und prognostischen Beurteilung von einzelnen Patienten (Tab. 1, Tab. 2). Infizierte Patienten müssen so rasch als möglich identifiziert werden, um eine entsprechende Isolation und Umgebungsuntersuchung einleiten und somit die weitere Ausbreitung des Virus eindämmen zu können.

COVID-19 wird durch das „severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) verursacht, welches über ein einzelsträngiges Ribonukleinsäure-(RNA-) Genom verfügt und aufgrund seiner Hülle anfällig gegenüber Umwelteinflüssen ist. Die Krankheit wurde erstmalig im Dezember 2019 in China beschrieben. Das Virus ist am engsten verwandt mit

dem Erreger von SARS, aber auch mit dem Erreger von MERS („middle east respiratory syndrome“). Im Vergleich zu den SARS- und MERS-Viren ist SARS-CoV-2 deutlich infektiöser, geht aber mit einer viel niedrigeren Mortalität einher [1]. Wie das SARS-Virus verwendet auch SARS-CoV-2 hauptsächlich das Angiotensin-Converting-Enzyme- (ACE) 2 als Rezeptor für den Eintritt in die Wirtszelle. Die Inkubationszeit ist interindividuell sehr unterschiedlich und beträgt im Schnitt 5–6 Tage [2], wobei Patienten schon während der Inkubationszeit ansteckend sein können. Die klinische Symptomatik ist sehr heterogen und reicht von völlig asymptomatischen Verläufen bis hin zu schwersten, intensivpflichtigen akuten Atemwegs-Syndromen [3]. Aufgrund der teilweise sehr milden Symptomatik ist die tatsächliche Zahl an Infizierten vermutlich um ein Vielfaches höher als die Zahl der positiv Getesteten [3]. Eine erste Prävalenzstudie in Österreich auf Basis von direktem Erregernachweis mit einer Zufallsstichprobe von 1544 Personen zwischen 1. und 4. April lieferte eine geschätzte Prävalenz von 0,33% (95%-CI: 0,12–0,75 %) [4].

Die Entscheidung, wer getestet werden soll, hängt im Wesentlichen von folgenden Faktoren ab: klinische Vortestwahrscheinlichkeit (Symptome, bildgebende Befunde der Lunge), Epidemiologie (lokale Prävalenz), möglicher Kontakt zu einem bestätigten COVID-19-Fall, Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe (hohes Lebensalter, chronische Vorerkrankungen) und Arbeit in einem Hochrisiko- bzw. systemrelevanten Bereich (jegliche Gesundheitseinrichtungen, Altersheime, Hospize etc.). Konkret sei hierbei auf die Empfehlungen der EU-Kommission und der WHO verwiesen, welche regelmäßig aktualisiert werden [2, 5]. Der positive Nachweis eines anderen respiratorischen Erregers soll eine zusätzliche SARS-CoV-2-Testung *nicht* verzögern.

Eingelangt am 17.04.2020; angenommen am 20.04.2020

Aus dem Zentralinstitut für Medizinische & Chemische Labordiagnostik (ZIMCL), Landeskrankenhaus Innsbruck – Universitätskliniken

Korrespondenzadresse: Dr. Christian Irsara, Zentralinstitut für Medizinische & Chemische Labordiagnostik (ZIMCL), Landeskrankenhaus Innsbruck – Universitätskliniken, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: Christian.irsara@tirol-kliniken.at

Tabelle 1: Stellenwert der Labordiagnostik bei COVID-19

Test	Beschreibung	Derzeitige Bedeutung (Stand 04/2020)
PCR und andere NAT	Direkter Erregernachweis durch SARS-CoV-2-spezifische Amplifikation von viraler RNA mittels Standard-PCR oder POCT-Methoden Spezimen: – Naso-/Oropharynx-Abstriche – Endotracheale Aspirate – Bronchoalveoläre Lavage	– Primärdiagnostik (Goldstandard) und Verlaufskontrolle von einzelnen Patienten – Entscheidungskriterium für die Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. aus der Quarantäne (2× negative PCR im Abstand von mindestens 24 Stunden) – Epidemiologie – Wissenschaft
Viruskultur	Direkter Nachweis lebensfähiger Viren	– Wissenschaft
Serologie	Immunologischer Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischen Antikörpern (IgM, IgA, IgG) Spezimen: – Serum, Plasma Methoden: – Schnelltests – ELISA-Kits für die Abarbeitung von Blutproben in Labors	– Epidemiologie – Wissenschaft – Beim einzelnen Patienten unterstützend in der Primärdiagnostik: v.a. wertvoll als Verlaufskontrolle (serielle Abnahmen im Abstand von 2–4 Wochen) – Identifikation von potentiellen Plasma-Spendern – Bedeutung für Immunität derzeit nicht abschließend geklärt
Routinelabor	Labortests, die nicht spezifisch für SARS-CoV-2 sind	– Management des einzelnen Patienten

Ig: Immunglobulin, NAT: Nukleinsäureamplifikationstechniken, PCR: Polymerase-Kettenreaktion, POCT: „Point-of-care“-Test, RNA: Ribonukleinsäure

Tabelle 2: Relevante Ursachen von falsch negativen und falsch positiven COVID-19-Befunden

Test	falsch positiv	falsch negativ
PCR	– Extrem selten und von geringer praktischer Relevanz – Theoretisch ist eine Kontamination im Rahmen der Probengewinnung und des Probenhandlings nicht völlig ausgeschlossen.	– Fehlerhafte Probenabnahme – Falsche Probenlagerung/-transport – Abnahme zu spät im Krankheitsverlauf
Serologie	– Kreuzreaktivität mit anderen Antikörpern (z. B. gegen andere Coronaviren, Hepatitisviren, Influenzaviren, Rheumafaktor)	– Abnahme zu früh im Krankheitsverlauf – Immunsupprimierter Patient

PCR: Polymerase-Kettenreaktion

■ Präanalytik

Die Labordiagnostik kann grundsätzlich in drei Phasen unterteilt werden: (a) Präanalytik (z. B. Anforderung der für die Fragestellung richtigen Tests, Auswahl des passenden Probenmaterials, Probenabnahme beim Patienten nach entsprechender Patientenidentifikation, Probenlagerung und -Versand in das Labor), (b) Analytik (der eigentliche Messvorgang) und (c) Postanalytik (Interpretation, Befunderstellung und Kommunikation der Ergebnisse an den Zuweiser, Meldung infizierter Personen an die Behörde).

Zahlreiche Arbeiten belegen, dass heutzutage die meisten Fehler in der Präanalytik passieren [6–8]. Während Pandemien wie der aktuellen COVID-19-Pandemie stehen das Gesundheitssystem und speziell auch die Labordiagnostik unter einem immensen logistischen und zeitlichen Druck. Trotz der Notwendigkeit einer raschen Etablierung von neuen SARS-CoV-2-Tests müssen diese ein fachlich korrektes Verifizierungs- bzw. Validierungsverfahren durchlaufen, was hohe personelle, materielle und wirtschaftliche Ressourcen voraussetzt [9]. Neue In-vitro-Diagnostika werden von der Industrie in noch nie dagewesenen Eilverfahren zugelassen und die einzelnen Labore arbeiten ein massives Probenaufkommen in kürzester Zeit und unter naturgemäß erschwerten Bedingungen ab. Dies führt unweigerlich zu einer erhöhten Fehleranfälligkeit,

vor allem im präanalytischen Bereich, insbesondere auch bei der Probenabnahme. Zugleich haben die Folgen von falsch positiven oder falsch negativen Testergebnissen eine extreme Tragweite, nicht nur für den einzelnen Patienten, sondern für die gesamte Gesellschaft [10]. Ein ganz besonderes Augenmerk muss daher potentiellen Fehlerquellen in der Präanalytik gelten. Ein wesentlicher Punkt im Rahmen der COVID-19-Diagnostik, sowohl zum direkten Erregernachweis als auch in der serologischen Diagnostik, ist der Zeitpunkt der Probenabnahme. So ist einerseits das zeitliche Fenster des möglichen Nachweises von Nukleinsäuren des SARS-CoV-2 im einzelnen Krankheitsverlauf auf im Schnitt ca. 10 Tage limitiert [11] und andererseits treten Antikörper gegen SARS-CoV-2 erst 1–2 Wochen nach der Infektion auf [12]. Bei Abstrichproben für den direkten Erregernachweis spielt neben der Auswahl von geeignetem Abstrichmaterial die korrekte Abnahmetechnik eine entscheidende Rolle und entsprechende Empfehlungen sind zu beachten [2,13].

■ Direkter Erregernachweis

Auch wenn zunehmend diverse serologische Testkits auf den Markt kommen, bleibt der Goldstandard zur Erstdiagnostik des einzelnen Patienten zweifelsfrei der direkte Erregernachweis, üblicherweise über eine „real-time Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion“ (rRT-PCR), seltener

über andere Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT). Mittlerweile sind auch SARS-CoV-2-PCR-Systeme als „Point-of-care“-Tests (POCT) erhältlich (sog. „PCR-Schnelltests“). Weitere Möglichkeiten des direkten Virusnachweises sind die Viruskultur und der Virus-Antigen-Nachweis. Die Kultur von SARS-CoV-2-Viren kann vor allem wissenschaftliche Fragestellungen beantworten, z. B., ob es sich bei spät im Krankheitsverlauf nachweisbarer Virus-RNA noch um lebensfähige Viren handelt und diese Patienten noch ansteckend sind oder nicht. Diese entscheidenden Details werden derzeit intensiv erforscht. Erste Veröffentlichungen deuten darauf hin, dass lebensfähige Viren hauptsächlich in der ersten Erkrankungswoche ausgeschieden werden, seltener im späteren Verlauf der Erkrankung (trotz teils hoher RNA-Viruslast in der PCR) [14]. Ein verlässlicher immunologischer SARS-CoV-2-Antigentest ist bis zum heutigen Tag noch nicht für die breite Anwendung in der Labordiagnostik verfügbar.

rRT-PCR

Grundsätzlich sollte einem der zahlreichen bereits am Markt erhältlichen CE-IVD-zertifizierten SARS-CoV-2-rRT-PCR-Kits gegenüber einer „In-House“-Etablierung des Tests der Vorzug gegeben werden. Eigens für den Zweck zugelassene Geräte und Reagenzien, welche eine vollautomatisierte Abarbeitung von der RNA-Extraktion bis hin zur Detektion ermöglichen, finden in Großlabors bereits Anwendung. Bei der Abarbeitung von Abstrichproben von COVID-19-Verdachtsfällen müssen strenge Sicherheitsstandards gelten, mindestens der biologischen Schutzstufe BSL-2 (biosafety level 2) [15]. Eine Ansteckung von Labormitarbeitern durch nicht sachgemäßes Probenhandling könnte zu einem Kollaps labordiagnostischer Einrichtungen und somit der gesamten Patientenbetreuung führen.

Als Probenmaterial für den direkten Erregernachweis sollen respiratorische Sekrete gewonnen werden: bei ambulanten Patienten in erster Linie Nasopharynx- und/oder Oropharynx-Abstriche; bei stationären Patienten bzw. Patienten mit schweren Symptomen auch induziertes Sputum und/oder endotracheales Aspirat bzw. eine bronchoalveoläre Lavage (CAVE: Infektionsrisiko bei Probennahme). Da die RNA des behüllten Virus sehr anfällig gegenüber Tensiden und dem Abbau durch RNAsen ist, sollen die Proben so rasch als möglich (bei 4 °C innerhalb von 72 Stunden) und bestenfalls unter Verwendung von speziellen Viren-Transportmedien in das Labor gebracht werden. Bei längeren Probentransportzeiten können die Proben bei –20 bis –70 °C eingefroren werden. Wiederholtes Einfrieren-Auftauen soll vermieden werden [2, 16].

Der Ablauf einer rRT-PCR soll kurz skizziert werden: In einem ersten Schritt wird die virale RNA extrahiert, dies kann manuell oder vollautomatisch erfolgen. Im nächsten Schritt werden ein oder mehrere der viralen Zielgene (Nukleocapsid-[N], Envelope-[E], Spike-[S] und RNA-dependent RNA-Polymerase-[RdRP]-Gene) [2] über eine PCR amplifiziert und detektiert. Eine bei jeder Probe mitgeführte interne Kontrolle prüft die korrekte Nukleinsäuren-Extraktion und -Amplifikation. Zudem werden bei jedem PCR-Lauf auch eine entsprechende Positiv- und Negativ-Kontrolle mitgeführt. Wenn eines oder mehrere der Zielgene ausreichend stark amplifiziert werden, wird das Ergebnis als positiv für SARS-CoV-2 gewertet.

Bereits bei Auftreten erster Symptome lässt sich virale RNA in oberen Atemwegs-Sekreten nachweisen, wobei sich die höchste Viruslast in der ersten Woche ab Symptombeginn findet und dann in der Regel kontinuierlich absinkt. Dies deutet darauf hin, dass Patienten zu Beginn der Infektion am ansteckendsten sind. Auch bei asymptomatischen Trägern konnte RNA nachgewiesen werden [17]. Aspirate aus den tieferen Atemwegen sind ab ca. Tag 8 PCR-positiv. Im Durchschnitt lässt sich Virus-RNA für ca. 10 Tage lang nachweisen, bei asymptomatischen Patienten im Schnitt 6, bei symptomatischen Patienten 12 [11], gelegentlich aber auch für 20 oder mehr Tage, wobei im späten Krankheitsverlauf aufgrund der sehr niedrigen Viruslast (im Bereich der Nachweisgrenze der Methode) die PCR im Verlauf zwischen positiv und negativ „schwanken“ kann [1, 18]. Deshalb wird vor der Entlassung eines COVID-19-Patienten aus dem stationären Bereich bzw. aus der häuslichen Quarantäne neben klinischen Kriterien (Fieberfreiheit ohne Antipyretika, deutliche Symptomverbesserung), die Erhebung von 2 negativen Abstrichen im Abstand von mindestens 24 Stunden angeraten [19].

Ein negatives PCR-Ergebnis schließt eine Infektion *nicht* aus, weshalb bei einer hohen klinischen Vortestwahrscheinlichkeit (Epidemiologie, Anamnese, Symptomatik, Bildgebung, wobei insbesondere die Computertomographie sehr sensitiv ist [20]) weitere Abstriche genommen und getestet werden sollten [21]. Die Ursachen für falsch negative Ergebnisse sind mannigfaltig; zu nennen sind eine schlechte Probenqualität, eine zu frühe oder zu späte Abnahme im Krankheitsverlauf, schlechtes Probenhandling und -Transport, aber theoretisch auch analytische Probleme z. B. aufgrund einer Mutation der Virus-RNA im Bereich der PCR-Primer/-Sonden [2]. Da die RdRP des Coronavirus sehr fehleranfällig ist, finden sich zum Teil mehrere intra-individuelle Virus-Varianten bei ein und demselben Patienten, was darauf hindeutet, dass das Virus *in vivo* regelmäßig mutiert [22]. Dies ist mit ein Grund, weshalb durch das verwendete PCR-System mehr als ein einziges Ziel-Gen analysiert werden sollte. Abgesehen von möglichen analytischen Problemen kann die häufige Mutations-Rate auch Auswirkungen auf die Entwicklung des Virus in Hinblick auf Virulenz und Übertragbarkeit haben.

Die Rate an positiven Abstrichen in Bezug auf alle genommenen Abstriche liegt in Österreich bei ca. 10–11 % (Stand: 09. 04. 2020) [23]. Die aktuellen Daten des Zentralinstituts für medizinische und chemische Labordiagnostik der Universitätsklinik in Innsbruck (Rate an positiven Tests derzeit ca. 8 %, Stand 03. 04. 2020) spiegeln die Tatsache wider, dass in Tirol derzeit mehr Tests durchgeführt werden als in Restösterreich.

In regelmäßigen Abständen sollte das Virus-Genom von klinisch nachgewiesenen Fällen durch Referenzlabore sequenziert und in entsprechende Datenbanken [24] eingepflegt werden, um die Genauigkeit von etablierten PCR-Kits zu überwachen und wichtige Erkenntnisse über die Entwicklung des Virus zu erlangen.

■ Serologie

Im Rahmen der adaptiven Immunantwort kommt es bei COVID-19-Patienten im Schnitt 10 Tage nach Symptombeginn zu einer Serokonversion, d. h. zur Ausbildung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2. Coronaviren besitzen 4

Strukturproteine, die spike- (S-), membrane- (M-), envelope- (E-) und nucleocapsid- (N-) Proteine, wobei serologische Tests hauptsächlich gegen das S-Protein, welches für die Rezeptor-vermittelte Aufnahme des Virus in die Wirtszelle nötig ist, und das N-Protein, welches eine Rolle bei der Virus-Pathogenese und -Replikation spielt, gerichtet sind [12].

Es sind bereits zahlreiche kommerzielle CE-IVD-zugelassene Testkits am Markt erhältlich, wobei es aufgrund Ressourcen-Knappheit zu Lieferengpässen kommen kann. Die angebotene Palette reicht von einfachen Schnelltests (ähnlich einem handelsüblichen Schwangerschaftstest) bis hin zu skalierbaren immunologischen Hochdurchsatz-ELISA- („enzyme-linked immunosorbent assay“-) Kits für Großlabore. Die unterschiedlichen Assays sind in der Lage, zwischen verschiedenen Antikörperklassen (IgG, IgM, IgA) zu unterscheiden, wobei die Hersteller oft nicht angeben, gegen welche Epitope diese gerichtet sind. Nicht zuletzt aufgrund der dramatischen wirtschaftlichen Auswirkungen der COVID-19-Pandemie gibt es Überlegungen von Regierungen bzw. Behörden, eine breit angelegte serologische Diagnostik durchzuführen, unter anderem mit dem Ziel, Genesene zu identifizieren, die aufgrund ihrer (mutmaßlichen) Immunität wieder in den Arbeits- und Wirtschaftsprozess einsteigen können [25]. Dabei lauern jedoch einige Fallstricke, wie im Folgenden erläutert werden soll.

In den Packungsbeilagen der unterschiedlichen ELISAs ist in der Regel die diagnostische Sensitivität (korrekte Erkennung von Erkrankten) und Spezifität (korrekte Erkennung von Gesunden) angegeben, wobei oft jedoch nicht hervorgeht, an welchem Kollektiv und welchen Fallzahlen diese Daten erhoben wurden. Sowohl der Zeitpunkt der Probennahme im zeitlichen Verlauf der Erkrankung als auch allfällige durchgemachte Vorerkrankungen (insbesondere mit anderen Coronavirusstämmen) können das Ergebnis verfälschen; diese werden in der Regel vom Hersteller nicht angegeben. Entsprechend sollte jedes Labor vor der breiten Anwendung solcher Tests die entsprechenden Leistungsdaten überprüfen.

Außerdem ist nicht geklärt, ob es sich bei den nachgewiesenen Antikörpern um neutralisierende, d. h. die Virusvermehrung hemmende und somit Schutz bietende, Immunglobuline handelt oder nicht. Dies muss im Einzelfall durch Neutralisationsassays geklärt werden. IgG scheinen besser Virus-neutralisierend zu sein als IgM. Wie hoch der Antikörper-Spiegel sein muss, um einen effektiven Schutz zu gewährleisten, ist noch nicht geklärt, in einer kleinen Fallzahl konnte keine Korrelation des Antikörper-Titers mit dem klinischen Schweregrad festgestellt werden [1]. Außerdem ist teilweise mit einer analytischen Kreuzreaktivität mit anderen Coronaviren, welche weltweit ganzjährig vorkommen können und lediglich milde Erkältungssymptome verursachen, zu rechnen. Auch Kreuzreaktivitäten mit anderen Antikörpern (z. B. Rheumafaktor, Hepatitis-Antikörper, Influenza-Antikörper u.v.a.) sind denkbar und müssen, falls noch nicht durch den Hersteller geschehen und dokumentiert, im Rahmen der Etablierung durch das jeweilige Labor abgeklärt werden.

Aufgrund der genannten Einschränkungen wird an dieser Stelle auf eine tabellarische Darstellung der Spezifikationen und Leistungsdaten der einzelnen Kits bewusst verzichtet.

Eine Primärdiagnostik über serologische Tests ist auch gemäß Amtsblatt der EU vom 15.04.2020 derzeit nicht sinnvoll, da in den ersten 1–2 Wochen der Erkrankung noch keine Antikörper gebildet werden, oben genannte Kreuzreaktivitäten denkbar sind, immunsupprimierte Patienten mit eingeschränkter Fähigkeit zur Antikörpersynthese grundsätzlich schlecht erfasst werden und Antikörper auch nach überstandener Infektion im Körper präsent sein können. Antikörpertests sind außerdem nicht in der Lage, eine Aussage über das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von SARS-CoV-2-Virus zu treffen und somit darüber, ob von der getesteten Person ein Infektionsrisiko ausgeht oder nicht [26].

Insbesondere in Zusammenhang mit flächenhaften serologischen Screenings in der Bevölkerung muss man sich vor Augen führen, dass die tatsächliche diagnostische Sensitivität und Spezifität und damit einhergehend die positiv und negativ prädiktiven Werte von Ergebnissen ganz wesentlich von der zugrundeliegenden Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung abhängen. Je niedriger die Prävalenz, umso schlechter der positive und desto besser der negative Vorhersagewert und umgekehrt. Auch wenn die derzeit verfügbaren und von unserem Labor gesichteten serologischen Tests gemäß Herstellerangaben „gute“ diagnostische Sensitivitäten (89–100 %) und Spezifitäten (93–100 %) aufweisen, würde es durch flächenhafte Testung bei der derzeitigen niedrigen COVID-19-Prävalenz zu einer massiv hohen Zahl an falsch positiven Testergebnissen und somit einem schlechten positiven Vorhersagewert der Ergebnisse kommen. Unter der Annahme dass in Österreich 100.000 Personen mit SARS-CoV-2 infiziert sind/waren (entspricht 1,1 % der Bevölkerung), so führt ein flächenhaftes Screening unter Verwendung eines Tests mit einer Sensitivität von 98 % und einer Spezifität von 97 % zu über 260.000 falsch positiven Ergebnissen. Im Falle eines positiven Testergebnisses ist der Patient somit statistisch gesehen nur mit 27%iger Wahrscheinlichkeit tatsächlich betroffen (Abb. 1). Die falsch positiv Getesteten fühlen sich fälschlicherweise vor der Krankheit geschützt, können selbst erkranken und das Virus auch weitertragen. Infizierte, bei denen die Serologie im Rahmen des Screenings zu einem zu frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf abgenommen wurde, könnten fälschlicherweise meinen, sie seien nicht betroffen und könnten durch fehlende Quarantänemaßnahmen weitere Menschen in ihrem Umfeld anstecken.

Sobald die serologischen Tests ausreichend validiert und in den Labors etabliert sind, können diese wertvolle epidemiologische Informationen liefern, beispielsweise Daten über die tatsächliche Durchseuchung in der Bevölkerung.

Ferner gibt es zunehmende Bestrebungen, Plasma bzw. aufgereinigte spezifische neutralisierende Antikörper von COVID-19-Genesenen als Therapeutika einzusetzen [27]. Auch in diesen Fällen wird die Serologie einen entscheidenden Beitrag zur Identifikation und Auswahl von potentiellen Spendern leisten.

Sehr wohl kann die Serologie in begründeten Fällen auch bei einzelnen Patienten wertvolle Informationen liefern. So kann bei sehr hoher Vortestwahrscheinlichkeit und mehrmals negativer PCR (z. B. aufgrund Präanalytik-Fehler) im späteren Krankheitsverlauf ein positiver Antikörper-Befund die Diagnose stützen, insbesondere dann, wenn mehrere Blutproben in

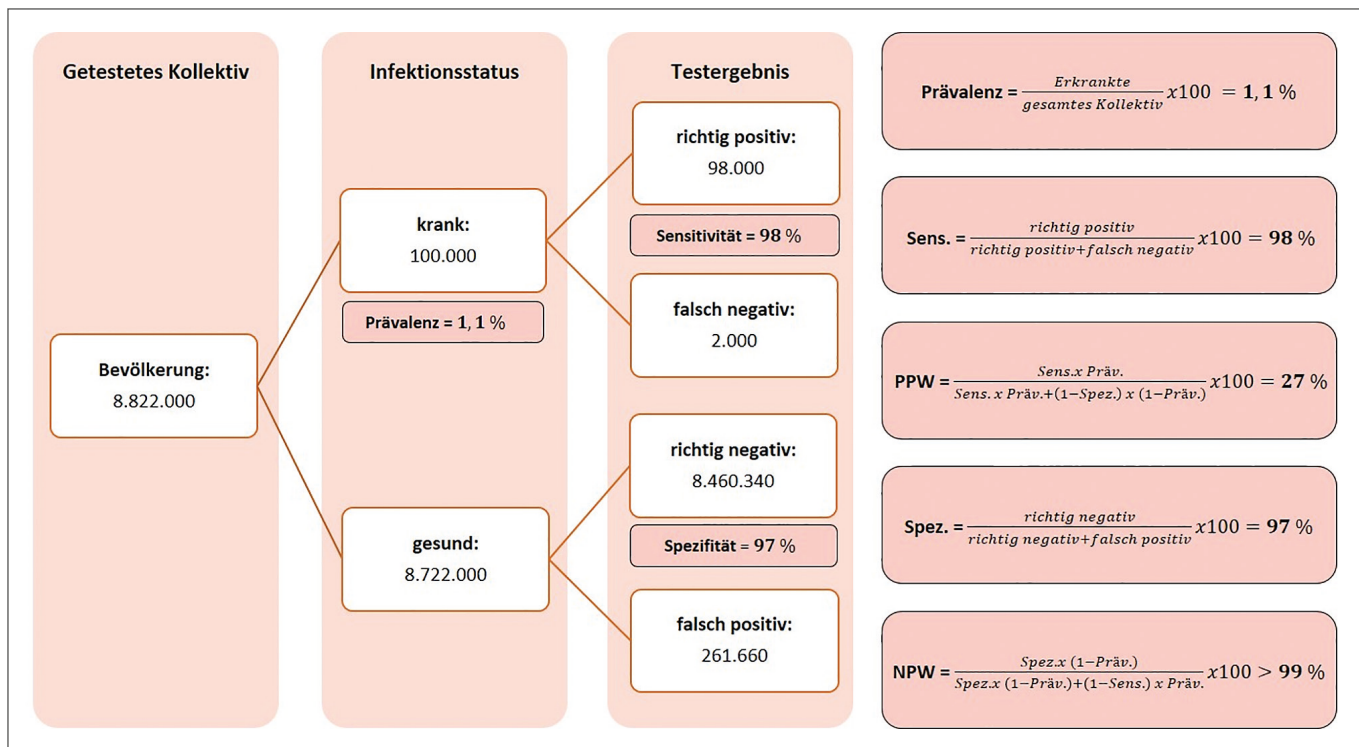


Abbildung 1: Beispiel zum Einfluss der Prävalenz auf die Vorhersagewerte eines Tests. Ein serologischer COVID-19-Kit hat gemäß Packungsbeilage eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 97 %. Unter der hypothetischen Annahme, dass in der österreichischen Bevölkerung ($n = 8.822.000$) bereits 100.000 Personen infiziert wurden (Prävalenz = 1,1 %) und der Test lückenlos flächendeckend angewendet wird, liefert der Test 2000 falsch negative und 261.660 falsch positive Ergebnisse. Der PPW unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Prävalenz beträgt in diesem Beispiel lediglich 27 %. Das bedeutet, dass statistisch gesehen der einzelne Patient (ohne Kenntnis der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit) bei einem positiven Testergebnis nur mit 27%-iger Wahrscheinlichkeit tatsächlich infiziert ist bzw. war. Der NPW ist aufgrund der niedrigen Prävalenz mit > 99 % sehr gut. © C. Irsara

NPW: negativ prädiktiver Wert, PPW: positiv prädiktiver Wert, Präv. = Prävalenz, Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität.

einem Abstand von ca. 2–4 Wochen genommen und eine Seroconversion bzw. ein Titer-Anstieg dokumentiert werden (dies würde auch mögliche Kreuzreaktivitäten mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit ausschließen) [2]. Diese Befunde können dann im weiteren Management des Patienten hilfreich sein.

■ Allgemeine Labordiagnostik bei COVID-19

Die in der Literatur beschriebenen allgemeinen laborchemischen Veränderungen bei COVID-19 [1, 18, 28–31] decken sich mit unseren bisherigen Erfahrungen im Zentralinstitut für medizinische und chemische Labordiagnostik der Universitätsklinik Innsbruck. Als Zeichen der Aktivierung des adaptiven Immunsystems findet sich eine für COVID-19 charakteristische absolute Lymphopenie, oft auch mit Leukozytose und ggf. Neutrophilie. Als möglicher Ausdruck des „Zytokin-Sturms“ wird eine zunehmende Ratio „Thrombozyten-Zahl/absolute Lymphozytenzahl“ diskutiert, welche mit einer schlechteren Prognose einherzugehen scheint [32]. Viele Patienten werden zunehmend leicht anämisch. Typische Entzündungs- bzw. Akutphaseparameter wie Interleukin-6, CRP, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und Ferritin steigen teilweise stark an, Procalcitonin hingegen in der Regel nur bei bakteriellen Superinfektionen. Als Zeichen für die Mitbeteiligung von verschiedenen inneren Organen kommt es oft zu einem Anstieg der Laktat-Dehydrogenase (LDH), kardialem Troponin, Bilirubin, der Leberfunktionsparameter sowie Kreatinin und Harnstoff. Albumin im Serum ist bei fast allen schwereren Verläufen deutlich vermindert. Als Zeichen der

Gerinnungsaktivierung bzw. einer möglichen disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) kommt es bei schwer Erkrankten oft zu einer Verlängerung der Prothrombin-Zeit, einem Anstieg der D-Dimere und einer milden Thrombopenie. Erhöhtes Fibrinogen ist als Zeichen der Akutphase zu werten. Die meisten der genannten Veränderungen sind laut Literatur prognostisch ungünstig.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
2. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. Interim Guidance, March 19, 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>
3. SARS-CoV-2 - Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888
4. SORA-Ergebnisse der repräsentativen Stichprobe COVID-19 - COVID-19 Prävalenz. <https://www.sora.at/nc/news-presse/news/news-einzelsicht/news/covid-19-praevalenz-1006.html>
5. COVID-19, EU recommendations for testing strategies. <https://ec.europa.eu/info/>
- live-work-travel-eu/health/coronavirus-response/public-health_en
6. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clin Chem* 2007; 53: 1338–42.
7. Plebani M. Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2009; 404: 16–23.
8. Lippi G, Simundic AM, European Federation for Clinical C, Laboratory Medicine Working Group for Preanalytical P. The EFLM strategy for harmonization of the preanalytical phase. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 1660–6.
9. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med* 2020; doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
10. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin*

Chem Lab Med 2020; doi: 10.1515/cclm-2020-0285.

11. Hu Z, Song C, Xu C et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.

12. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol* 2020; doi: 10.1128/JCM.00512-20.

13. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>

14. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.

15. WHO interim guidance for laboratory biosafety related to COVID-19 virus. March 19, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>

16. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html?nn=13490888

17. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177–9.

18. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.3204.

19. Novel coronavirus (SARS-CoV-2) – Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases – When is it safe to discharge COVID-19 cases from the hospital or end home isolation? <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf>

20. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; doi: 10.1148/radiol.2020200642: 200642.

21. New York SARS-CoV-2 Real-time RT-PCR Diagnostic Panel, updated March 15, 2020. <https://www.fda.gov/media/135662/download>

22. Shen Z, Xiao Y, Kang L, et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. *Clin Infect Dis* 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa203.

23. Anzahl der Testungen und bestätigten Erkrankungsfälle des Coronavirus (COVID-19) in Österreich. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1093285/umfrage/testungen-und-erkrankungsfaelle-des-coronavirus-2019-ncov-in-oesterreich/>

24. GISAID Genomic epidemiology of hCoV-19. <https://www.gisaid.org/>

25. Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet* 2020; 395: 1101–2.

26. Amtsblatt der Europäischen Union vom 15.04.2020. Leitlinien für In-vitro-Tests zur Diagnose von COVID-19 und deren Leistung (2020/C 122 I/01). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=OJ.C.2020.1221:FULL&from=EN>

27. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol* 2020; doi: 10.1016/j.it.2020.03.007.

28. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.1585.

29. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.

30. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; doi: 10.1515/cclm-2020-0198.

31. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; doi: 10.1515/cclm-2020-0188.

32. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 2020; doi: 10.1002/jmv.25767.

Alle Links zuletzt gesehen: 20.04.2020

Fragen zum Text

1. Welche Aussage zur Diagnostik von COVID-19 trifft NICHT zu?

- Goldstandard zur primären Labordiagnostik eines COVID-19-Verdachtsfalls ist der direkte Erregernachweis mittels erregerspezifischer Polymerasen-Kettenreaktion.
- Der Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 ist beweisend für eine stattgehabte Infektion.
- Epidemiologische, klinische und bildgebende Ergebnisse (Computertomographie) spielen neben der direkten Erregerdagnostik eine entscheidende Rolle.
- Als Probenmaterial für den direkten Erregernachweis kommen hauptsächlich Naso-/Oropharynx-Abstriche, induziertes Sputum, endotracheale Aspiration und bronchoalveoläre Lavagen zum Einsatz.
- Eine einwandfreie Präanalytik ist in der COVID-19-Labordiagnostik ganz entscheidend.

2. Fallbeispiel: Ein 40-jähriger, bis dato gesunder, alleinstehender Mann kommt in sehr schlechtem Allgemeinzustand mit 39 °C Fieber, trockenem Husten, Gliederschmerzen und einer peripheren Sauerstoffsättigung von 92 % in die Notaufnahme. In der Computertomographie der Lungen zeigen sich die für COVID-19 typischen bilateralen Veränderungen. Der Patient wird mit Verdacht auf COVID-19 auf die Isolierstation aufgenommen. Die PCR des Rachenabstriches verläuft negativ, jedoch wird das Respiratory-Syncytial-(RSV-) Virus nachgewiesen. Wie soll weiter vorgegangen werden?

- Der Patient kann in die häusliche Quarantäne entlassen werden.
- Der Patient hat eine RSV-Pneumonie. COVID-19 kann ausgeschlossen werden. Der Patient kann von der Isolier- auf die Normalstation verlegt werden. Weitere Maßnahmen sind nicht notwendig.
- Der Patient bleibt auf der Isolierstation und erhält eine supportive Therapie. Es besteht weiterhin der Verdacht auf COVID-19 und es sollen weitere Abstrichproben für neuerliche PCRs gewonnen werden. Im späteren Krankheitsverlauf ist eine serologische Abklärung sinnvoll.
- Es soll noch am selben Tag eine Serologie abgenommen werden, da diese zu diesem Zeitpunkt mit großer Sicherheit eine verlässliche Auskunft über eine mögliche COVID-19-Erkrankung gibt.

3. Was ist KEINE häufige Labor-Veränderung bei COVID-19?

- Lymphozytose
- Leukozytose
- Erhöhtes C-reaktives Protein
- Hypalbuminämie
- Erhöhte D-Dimere

4. Welcher Parameter fließt NICHT direkt in die Berechnung des positiv prädiktiven Wertes ein?

- Prävalenz in der untersuchten Population
- Mortalitätsrate in der untersuchten Population
- Diagnostische Sensitivität des Tests
- Diagnostische Spezifität des Tests

5. Welche Aussage zu SARS-CoV-2 ist FALSCH?

- Es handelt sich um ein Coronavirus.
- Das Erbgut besteht aus einzelsträngiger Ribonukleinsäure (RNA).
- Das Virus benutzt einen membranständigen Natriumkanal der Wirtszelle als Eintrittspforte.
- Es hat eine sehr hohe Ähnlichkeit zum SARS-Virus.
- Serologische Kreuzreaktivitäten mit anderen Coronaviren sind denkbar.

— Zu den Antworten —

Antworten von Seite 176

1b, 2c, 3a, 4b, 5c

[— Zurück zu den Fragen —](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung