

Der LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen Test eignet sich für den Nachweis infektiöser Proben von immunkompetenten Personen mit keinen bis milden und moderaten Symptomen

Hintergrund:

Seitdem COVID-19 im März 2020 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Pandemie erklärt wurde, sind weltweit über einhundert Millionen Fälle und fast 3 Millionen Todesfälle aufgetreten (1). Der ursächliche Erreger (SARS-CoV-2) verbreitet sich leicht von Mensch zu Mensch -hauptsächlich durch respiratorische Übertragung (2). Die Weitergabe erfordert eine minimale Dosis an replikationskompetentem Virus, welches an einen empfänglichen Wirt abgegeben werden muss. Aus diesem Grund wird vermutet, dass Personen, die lebende Viren aktiv ausscheiden, infektiös sind. Um die Ausbreitung des Virus einzudämmen, wird häufig die Isolierung von Personen mit bestätigten Infektionen (und deren engen Kontakten) sowie die grundsätzliche Beschränkung der sozialen Interaktionen angeordnet. Diese Maßnahmen haben erhebliche Konsequenzen für die Gesellschaft. Aus diesem Grund ist es von größter Bedeutung, den Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Viren und der Fähigkeit zur Übertragung von Krankheiten zu verstehen. Dieser Beitrag stellt eine Zusammenfassung der verfügbaren Literatur zu diesem Thema dar.

Symptombasiertes Testen/ Tage seit Symptombeginn

Um die optimale Dauer der Isolierung von Personen mit bestätigten SARS-CoV-2-Infektionen zu bestimmen, muss man wissen, wie lange Personen lebensfähiges Virus verbreiten, d.h. infektiös sind. Viele Studien wurden zur Beantwortung dieser Frage durchgeführt. Sie zeigen, dass es unwahrscheinlich ist, dass Personen mit leichten bis mittelschweren Symptomen länger als 10 Tage nach Symptombeginn (Days since symptom onset, DSSO) infektiös sind (4-8). Basierend auf diesen Erkenntnissen haben die „Centres of Disease Control and Prevention“ (CDC) sowie das „European Centre for Disease Prevention and Control“ (ECDC) erklärt, dass die Isolierung von COVID-19-Patienten mit leichten bis mittelschweren Symptomen nach 10 DSSO beendet werden kann, wenn sie fieberfrei sind und zudem eine Verbesserung

ihrer Gesamtsymptome seit mindestens einem (CDC) bzw. drei (ECDC) Tagen zeigen (9,10).

Virale Zellkultur

Das derzeitige Verständnis der SARS-CoV-2-Übertragung basiert hauptsächlich auf substanziellen Erkenntnissen, die aus der Kontakt- und Kontaminationsverfolgung sowie auf Studiendaten, die auf der Basis viraler Zellkulturen gewonnen wurden (7, 8, 2). Viruszellkulturen werden üblicherweise als Surrogat-Indikator für das infektiöse Potenzial von Viren verwendet (6, 8, 12). Proben von SARS-CoV-2-RNA-positiven Personen werden in virale Zellkulturen überführt, um zu untersuchen, ob replikationskompetente Viren nachgewiesen werden können. Proben, die von Personen mit leichten bis mittelschweren Symptomen bei DSSO>10 entnommen wurden, waren nur in wenigen Fällen zellkulturpositiv (verglichen mit der hohen Positivitätsrate von Proben, die früher im Krankheitsverlauf entnommen wurden). Aus diesem Grund ist man zu dem Schluss gekommen, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Personen länger als 10 DSSO infektiös sind (4-8). Darüber hinaus steigt die Zellkultur-Positivität mit höheren Viruslasten, welche häufiger in der frühen Phase der Infektion auftreten (5, 12, 13). Zudem stimmen Antigen-Testmethoden häufiger mit der viralen Zellkultur überein als die Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) (14, 20). Beide Methoden und der Zusammenhang zwischen Viruskultur und Infektiosität werden im Folgenden beschrieben.

Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) zum Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion

Eine der Methoden, die zum Nachweis von mit SARS-CoV-2 infizierten Personen verwendet wird, ist die RT-PCR. Diese Methode weist die Menge an viraler RNA in Proben nach, die üblicherweise aus nasalen Abstrichen der vorderen Nasenlöcher oder nasopharyngealen Abstrichen gewonnen werden. Diese Technik war die erste Methode, die für den zuverlässigen Nachweis von SARS-CoV-2 eingesetzt wurde (3), gilt noch immer als Goldstandard für

die COVID-19-Diagnostik und dient häufig als Referenzmethode für andere Nachweissysteme. Die Ergebnisse werden oft als Cycle Threshold (Ct)-Werte dargestellt. Je höher der Ct-Wert ist, desto geringer ist die Anzahl der RNA-Kopien in der untersuchten Probe. Ct-Werte liegen typischerweise im Bereich von 10-40. Der Nachweis von RNA allein bedeutet jedoch nicht notwendigerweise das Vorhandensein von Viren mit infektiösem Potenzial. Es wurde gezeigt, dass Proben mit einem $Ct > 33$ überwiegend zellkulturnegativ für SARS-CoV-2 sind (was darauf hindeutet, dass nur Proben mit $Ct < 33-34$ als potenziell infektiös betrachtet werden sollten (13)).

Ct-Werte sind semiquantitativ und variieren stark zwischen verschiedenen RT-PCR-Systemen. Aus diesem Grund sind diese Werte auch nur schwer vergleichbar (22, 23). Um die Vergleichbarkeit zu erleichtern, haben einige Studien ihre RT-PCR-Ergebnisse in virale Kopien/ml umgerechnet. Dies wird meist als Viruslast bezeichnet (14, 24). Die Viruslast und die virale RNA-Konzentration sind proportional zueinander und Proben mit höheren Werten sind mit größerer Wahrscheinlichkeit SARS-CoV-2-Zellkultur-positiv. Basierend auf der aktuellen Literatur sind Proben mit mehr als $6 \log_{10}$ viralen RNA-Kopien/ml sehr wahrscheinlich positiv in der SARS-CoV-2-Viruszellkultur (5, 12, 14, 16).

RT-PCR-Methoden sind sehr sensitiv und können auch kleine Mengen an RNA nachweisen. Nichtsdestotrotz ist die RT-PCR nicht unbedingt eine optimale Methode für die Vorhersage der Infektiosität einer Person, da diese die gesamte RNA, einschließlich RNA-Resten, nachweist. Diese muss nicht immer repräsentativ für lebende, replizierende Viren sein (5, 15, 25, 26). Rest-RNA kann bei manchen Menschen bis zu 109 Tage lang persistieren (26). Daher sind positive RT-PCR-Ergebnisse nicht unbedingt repräsentativ für die Fähigkeit, die Krankheit zu übertragen und könnten zu einer fälschlichen Überschätzung des infektiösen Fensters führen und so die Rückkehr einer Person zur Arbeit oder Schule verzögern. Außerdem erfordert diese Methode qualifiziertes Laborpersonal, kann nicht am Point-of-Care durchgeführt werden, ist arbeits- und zeitintensiv und oft teuer.

Nachweis von SARS-CoV-2 Antigen

Eine weitere Möglichkeit zum Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion ist die Detektion des SARS-CoV-2-Antigens in Proben, die durch Nasal- oder Nasopharyngealabstriche gewonnen wurden. Bei dieser Methode wird das SARS-CoV-2-Nukleokapsidprotein nachgewiesen und von spezifischen Antikörpern gebunden. Mit Hilfe dieser Antikörper wurde zuvor ein Schwellenwert für die Antigenmenge ermittelt, der bei Vorliegen einer Infektion mit SARS-CoV-2 überschritten wird. Die meisten der verfügbaren Antigen-Testkits basieren auf dem Lateral-Flow-Prinzip. Diese Tests sind nicht so sensitiv wie die RT-PCR, können aber Antigen bei hochinfektiösen Personen (einige Tests detektieren die Mehrheit der Personen bis zu Ct 25-30) nachweisen (16-19). Die meisten dieser Tests werden durch visuelle Interpretation der Testlinie abgelesen, liefern ein Ergebnis innerhalb von 15-30 Minuten und können außerhalb einer konventionellen klinisch-diagnostischen Laborumgebung durchgeführt werden. Infektiöse Personen mit höheren Ct-Werten, bis hin zum infektiösen Fenster von $30 \leq Ct < 33$, werden mit diesen Tests jedoch meist übersehen (17).

Eine neuere Technologie, die auf dem Prinzip der schnellen, mikrofluidischen Immunfluoreszenz basiert, ist der LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen Test. Dieses bequeme Point-of-Care-Testsystem ermöglicht den schnellen, qualitativen Nachweis des Nukleokapsidprotein-Antigens innerhalb von 12 Minuten nach Auffragen der Probe. Der Test hat eine sehr niedrige Nachweisgrenze (Limit of Detection, LOD) (32 TCID₅₀/ml) und kann positive Proben bis zu 12 DSSO und $Ct < 33$ (Roche Cobas) bestimmen (11). Unabhängige prospektive Studien haben die Sensitivität des Tests bestätigt (21). Kopf-an-Kopf-Vergleiche mit Lateral-Flow-Tests haben gezeigt, dass der LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen Test deutlich mehr SARS-CoV-2-Zellkultur-positive Proben nachweist (Tabelle 1, adaptiert nach Kohmer et al. 14) und eine überlegene Sensitivität durch eine niedrigere LOD zeigt (24). Zusammengefasst wird ersichtlich, dass der LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen Test die Proben erkennt, die sich wahrscheinlich im infektiösen Fenster befinden (≤ 12 DSSO und Proben mit $Ct < 33$) und dass der Test durch die niedrigere LOD im Vergleich zu Lateral-Flow-Tests sensitiver ist.

Relevanz

Es ist von großer Bedeutung, infektiöse Personen sensitiv und zuverlässig zu erkennen, um die Ausbreitung von Infektionen zu verhindern, infektiöse Patienten in Gesundheitssystemen angemessen zu behandeln und insgesamt die Wiederaufnahme des normalen Lebens zu ermöglichen. Die RT-PCR gilt als Goldstandard für den Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion, sie weist jedoch RNA unabhängig vom infektiösen Potenzial der Person nach. Der Nachweis von SARS-CoV-2 Antigen ist repräsentativ für das Vorhandensein von lebensfähigem Virus, aber nicht alle Antigentests sind sensitiv genug, um das breitere Fenster der Infektiosität zu erkennen. Mangelnde Testsensitivität kann dazu führen, dass einige infektiöse Individuen übersehen werden, insbesondere bei der Verwendung von Lateral-Flow-Tests mit suboptimalen LODs.

Die sehr hohe Sensitivität des LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen Tests ermöglicht den Einsatz in Situationen, in denen die Infektionskontrolle kritisch ist. So ist er beispielsweise ein hervorragendes Hilfsmittel zur Unterstützung der Einlasskontrolle in Krankenhäusern, bei Hausärzten oder in Pflegeheimen sowie zur

Unterstützung des Managements oder der sicheren Entlassung von Patienten aus dem Krankenhaus aber auch für Testungen am Arbeitsplatz, z. B. bei Rettungsdiensten oder an abgelegenen Orten wie Öl- und Gasplattformen (27-31).

Zusammenfassung

Der LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen Test hat eine überlegene analytische Sensitivität im direkten Vergleich zu Lateral-Flow-Tests (32), er detektiert Proben, die mit höherer Wahrscheinlichkeit im infektiösen Fenster liegen (≤ 12 DSSO und $Ct < 33$) und vermeidet gleichzeitig den Nachweis von nicht lebensfähigem Virus, wie es bei der RT-PCR der Fall sein kann. Daher erfüllt er einen bisher ungedeckten Bedarf und reduziert die Lücke zwischen Personen, die von LF-Tests übersehen oder von RT-PCR überschätzt werden. Darüber hinaus kann der LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen Test am Point-of-Care eingesetzt werden und liefert ein schnelles Ergebnis in 12 Minuten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen Test ein wichtiges Hilfsmittel zur Unterstützung eines angemessenen Patientenmanagements und zur Erkennung von infektiösen Personen darstellt.

Tabelle 1: Kopf-an-Kopf-Vergleich der Lateral-Flow-Antigentests mit dem LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen Test.

Test		RIDA® QUICK SARS-CoV-2 Antigen (R-Biopharm)	SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test (Roche)	NADAL® COVID-19 Ag Test (Nal von Minden)	LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test
Sensitivität basierend auf Zellkultur	n=34	61,8 % (21/34) (43,6-77,8 % 95 % CI)	70,6 % (24/34) (52,5-84,9 % 95 % CI)	50 % (17/34) (32,4-67,6 % 95 % CI)	82,4 % (28/34) (65,5-93,2 % 95 % CI)

Die Tabelle zeigt die Sensitivität der untersuchten SARS-CoV-2 Antigen Tests (% der zellkultur-positiven Proben).
Tabelle adaptiert von Kohmer *et al* (14).

Referenzen:

1. www.covid19.who.int/
2. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505025/
3. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988269/
4. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7427302/
5. www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x
6. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665383/pdf/ciaa1579.pdf
7. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547320/pdf/main.pdf
8. www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/duration-infectiousness-sars-cov-2
9. www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-for-discharge-and-ending-of-isolation-of-people-with-COVID-19.pdf
10. www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html
11. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-021-00413-x>
12. www.nature.com/articles/s41467-020-20568-4
13. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185831/
14. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7830733/
15. www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3964%2820%2930336-4
16. www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/laboratoire_de_virologie/documents/Centre_maladies_virales_infectieuses/ofsp_rdt_report_gcevd_27.10.2020.pdf
17. www.synlab.com/human/news/news-article/medical-data-reveal-that-almost-40-of-sars-cov-2-carriers-can-be-missed-by-rapid-antigen-tests-91
18. https://clinical.r-biopharm.com/wp-content/uploads/sites/3/2020/09/n6803_ridaquick-sars-cov-2_antigen_2020-09-10_de.pdf
19. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220304558
20. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1706/6105729>
21. <https://skup.org/>
22. <https://www.sciencemag.org/news/2020/09/one-number-could-help-reveal-how-infectious-covid-19-patient-should-test-results>
23. https://research.uiowa.edu/sites/research.uiowa.edu/files/ct_value_cap_summary.pdf
24. www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.02.21252430v1
25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180094/>
26. www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3964%2821%2900023-2
27. www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.22.21255948v2.full
28. www.lumiradx.com/uk-en/case-studies/lumiradx-sars-cov-2-antigen-test-supports-established-testing-concepts-with-rapid-and-accurate-results
29. www.lumiradx.com/uk-en/case-studies/lumiradx-sars-cov-2-antigen-test-supports-operational-readiness-of-fire-brigades-in-lower-austria
30. www.lumiradx.com/uk-en/case-studies/use-of-the-lumiradx-sars-cov-2-antigen-test-in-pediatric-practice
31. www.energyvoice.com/coronavirus/265546/aberdeen-clinic-tests-coronavirus/
32. www.lumiradx.com/assets/pdfs/covid-19-antigen-test/sars-cov-2-ag-test-superior-analytical-sensitivity.pdf?v=1