

## Der Antigennachweis von SARS-CoV-2 mittels Schnelltest

### 2.1. Begriffserklärung/Grundlagen zum Schnelltest

Die aktuell zur Diagnostik von SARS-CoV-2 eingesetzten „Schnelltests“ beruhen auf dem Prinzip eines Antigentests nach dem „**lateral flow**“ Testverfahren. Das bekannteste Beispiel für dieses Testprinzip sind Schwangerschaftstests. Anders bei diesen, wo ein Schwangerschaftshormon nachgewiesen wird, wird in den „Corona-Schnelltests“ ein Eiweißbestandteil (Protein) des Virus in einer Testprobe (Abstrich) nachgewiesen.

Als **Antigen** bezeichnet man eine dreidimensionale Struktur von Eiweißen und anderen organischen Materialien, welche von Antikörpern (Immunglobulinen) erkannt und gebunden werden kann.

Im Falle von **Virusantigenen** handelt es sich üblicherweise um einzelne Eiweißbestandteile (Proteine) aus der Virusstruktur. Dies können entweder komplette Strukturproteine sein, wie das auf der Oberfläche befindliche „Spike“ Protein (S-Protein, das sind die „gestielten Knöpfchen“ in den SARS-CoV2 Virus-Zeichnungen) oder das Hüllprotein („envelope“ - E-Protein) oder jenes Protein, aus dem die Kernhülle aufgebaut ist (Nucleocapsid = N-Protein). Auch Bruchstücke dieser kompletten Strukturproteine reichen häufig aus um von Antikörpern gebunden zu werden. Dies sind die sogenannten **Epitope**, welche auch am intakten Strukturprotein die eigentliche Antikörperbindestelle darstellen. Jedes Strukturprotein hat üblicherweise eine Vielzahl von Epitopen, so dass unterschiedliche Antikörper gleichzeitig an unterschiedliche Epitope des gleichen Proteins binden können.

Bei SARS-CoV-2 sind die wichtigsten Antigene (die oben genannten, S-, E- und N-Proteine) diejenigen, welche bei einer Infektion mit dem Virus im Körper eine Immunreaktion auslösen. In Folge dessen bildet der Körper Antikörper, welche diese Antigene spezifisch erkennen, dann daran binden (**Antigen-Antikörper-Reaktion**) um die Viren zu neutralisieren und für Immunzellen zerstörbar machen.

Diese Antigen-Antikörper-Reaktion kann man im Labor nutzen um mit synthetisch hergestellten Antikörpern nach den Antigenen in einer beliebigen Probe zu suchen.

Das Grundprinzip der sogenannten **Antigentests** im Labor (diese zielen auf den Nachweis der Antigene durch Antikörper ab, anders als bei der RT-PCR, welche Nukleinsäuren nachweist) besteht darin, dass man zwei passende Antikörper herstellt (z.B. in Mäusen, Kaninchen oder Ziegen), welche zwei verschiedene Epitope des gesuchten Antigens erkennen, ein sogenanntes „**Antikörperpaar**“. Beide Antikörper müssen so ausgesucht sein, dass sie ausschließlich das jeweils gewünschte Epitop auf dem gesuchten Antigen, nicht aber andere Strukturen auf ähnlichen Antigenen erkennen und binden können. Sie müssen also hochspezifisch sein, um in der Diagnostik eingesetzt zu werden. Diese **hohe Spezifität** der diagnostischen Antikörper wird in der Testentwicklung durch Abgleiche mit vielen sehr ähnlichen Epitopen sichergestellt. Hierbei werden alle Antikörper, die ungewünschte Epitope binden verworfen, bis nur ein jeweils ideales Antikörperpaar übrigbleibt, welches die Anforderungen: sehr hohe Spezifität, hohe Bindeeigenschaft (Sensitivität) und keine gegenseitige Beeinflussung aufweist.

Auf diesem Antikörperpaar wird dann der Antigentest aufgebaut, in dem das gesuchte Antigen durch beide Antikörper gleichzeitig gebunden wird und sich zwischen diesen wie der Bratling innerhalb der Sandwich-Brötchen (daher „**Sandwich-Test**“) befindet.

Für die lateral flow **Antigen-Schnelltests**, welche aktuell in der Breitbandtestung der Bevölkerung zum Nachweis von SARS-CoV-2 Antigenen eingesetzt werden, wird nun dieses Sandwich-Testsystem verwendet.

Der erste der beiden spezifischen Antikörper wird hierbei auf einem Trägermaterial (z.B. Nylonmembran) so gebunden, dass seine Antigenbindestelle frei nach oben zeigt. Dies ist die spätere Region im Schnelltest, an der ein Farbumschlag das Signal „positiv“ ergibt. Der zweite Antikörper wird mit einem Nachweissystem gekoppelt, welches später für die Farbreaktion verantwortlich ist und befindet sich direkt als Depot neben der Stelle im Schnelltest, an der die Probe aufgetropft wird.

**Testablauf:** Befindet sich nun in der Abstrichprobe das gesuchte Antigen, hier das gesuchte Protein von SARS-CoV-2, verbindet es sich nach dem Auftropfen der Probe in das Testfeld der Nachweiskassette mit dem ersten spezifischen Antikörper aus dem Depot. Über Kapillarkräfte wandert nun das Gemisch aus Antigen mit gebundenem ersten Antikörper sowie überschüssige ungebundene Antikörper aus dem Depot in Richtung auf das Testfeld zu. Hier bindet dann der dort fixierte zweite spezifische Antikörper das Antigen mit dem daran bereits gebundenen ersten Antikörper. Die Lösung wandert über das Testfeld hinaus über ein weiteres Feld, in dem die überzähligen Antikörper abgefangen werden (Kontrollfeld). Das Nachweissystem des Tests beginnt überall dort, wo die Antikörper gebunden sind, mit einer **chemischen Farbreaktion** sichtbar zu werden. Im Kontrollfeld bewirken dies die überzähligen überschüssigen und hier nun gebundenen ersten Antikörper, welche das Nachweissystem „mitgebracht“ haben und zeigen so an, dass der Test im Prinzip störungsfrei funktioniert hat.

**Im Testfeld gibt es nur dann einen Farbumschlag, wenn tatsächlich ein Antigen in der Probe war und über den dort fixierten zweiten Antikörper gebunden wurde.** Da das Antigen bereits mit dem ersten Antikörper und dem Nachweissystem am Testfeld angekommen ist, beginnt hier ebenfalls die chemische Farbreaktion, welche zum Farbumschlag (meist violetter Streifen) an der Testregion führt.

Immer dann, wenn folglich in der Abstrichprobe das gesuchte Antigen vorhanden war, kann dieses den ersten Antikörper binden und samt Nachweissystem bis zum fixierten zweiten Antikörper transportieren, der dann diesen Antigen-Antikörper-Nachweissystem-Komplex abfängt und so das positive Signal an dieser Stelle bewirkt.

**Der Farbumschlag** am Testfeld (Signal „positiv“), der die sichtbaren Streifen im Schnelltest bewirkt, ist eine **chemische Reaktion** und daher von den Reaktionsbedingungen wie z.B. pH-Wert oder Chemikalien die mit der Probe kommen beeinflussbar und eine deutliche Schwachstelle in der Zuverlässigkeit des Tests.

So lassen sich die vielen Videos erklären, welche im Internet kursieren und die SAR-CoV-2 mithilfe der Antigenschnelltests in Apfelsaft, Rotwein, Bier usw. nachweisen.

## 2.2. Grundsätzliches zur diagnostischen Aussagekraft des Antigen-Schnelltests

*„Also wir schätzen tatsächlich, dass die Infektiositätsschwelle ungefähr da liegt, wo auch die Nachweisschwelle dieser Antigentests ist.“ (C.Drosten im NDR-Podcast 94 vom 22.06.2021)*

**Anmerkung: Da nur ein kleines Eiweißfragment vom Virus im Test nachgewiesen wird, können Antigentests - wie die RT-PCR prinzipiell nicht nachweisen, ob das gefundene Virusantigen zu einem intakten, infektiösen Virus gehört, oder ein Überbleibsel (Bruchstück) von Viren ist, welche durch das Immunsystem abgetötet wurden.**

Unabhängig von dieser generellen Einschränkung der Aussagekraft hinsichtlich einer Infektiosität, haben Schnelltests nur einen Hinweisscharakter, keine sichere diagnostische Aussagekraft.

Der vor Corona-Zeiten bekannteste Schnelltest war der Schwangerschafts-Schnelltest, der nach dem gleichen Prinzip des Antikörper-Antigen Tests funktioniert. Allerdings fungiert hier das Schwangerschaftshormon (HCG) als Antigen. Ist dieses in ausreichender Menge im getesteten Urin vorhanden, zeigt der Test „positiv“ - in diesem Fall vermutlich schwanger, an. Als fundierter Nachweis einer Schwangerschaft wird der Schnelltest alleine jedoch nie ausreichen, hier wird vom Arzt zur Diagnose ein HCG-Nachweis im Blut sowie ein Ultraschall angewendet werden.

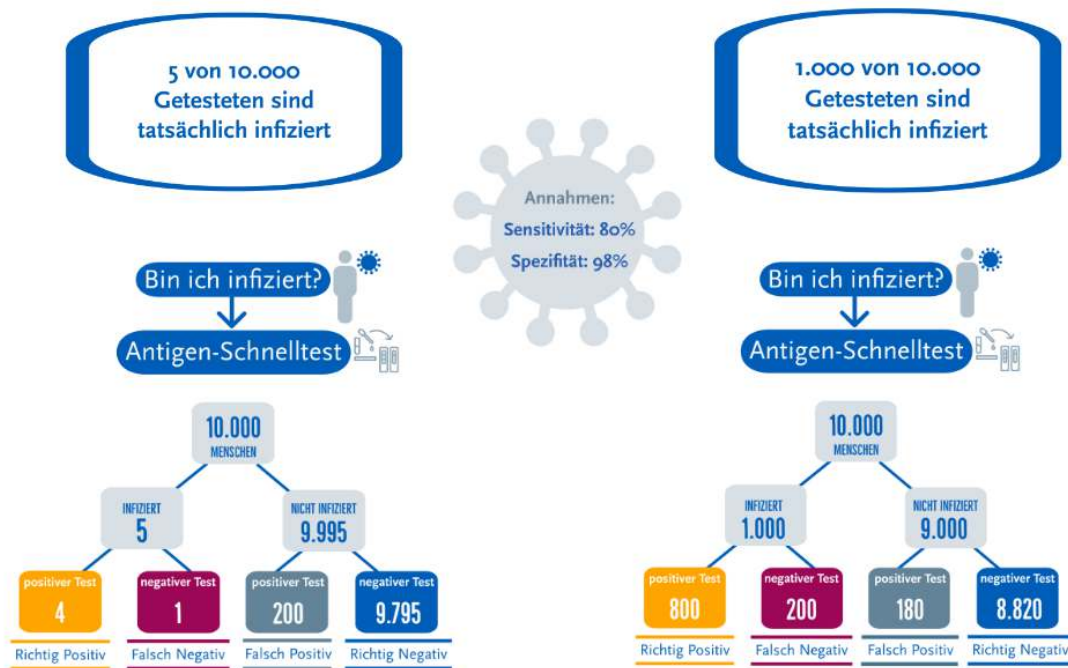
Auch die Antigen-Schnelltests für den Nachweis von SARS-CoV-2 Bestandteilen können nur einen Hinweis auf eine mögliche Infektion oder Infektiosität geben und unterliegen ähnlichen Begrenzungen wie die RT-qPCR.

### **2.3. Einflussfaktoren auf die Zuverlässigkeit der Antigen-Schnelltests**

#### **2.3.1. Vortestwahrscheinlichkeit**

In einer Infographik (siehe unten), die inzwischen gelöscht, aber noch im Internetarchiv vorhanden ist, erläutert das RKI unter der Überschrift „Corona-Schnelltest-Ergebnisse verstehen“

([https://web.archive.org/web/20210407120537/https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Infografik\\_Antigentest\\_PDF.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://web.archive.org/web/20210407120537/https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Infografik_Antigentest_PDF.pdf?__blob=publicationFile)) anschaulich, wie die Wahrscheinlichkeit dass ein Testergebnis stimmt, von der sogenannte **Vortestwahrscheinlichkeit** abhängt, d.h. von der wirklichen Anzahl echt infizierter Personen in der getesteten Population. Dieser Aspekt der Vortestwahrscheinlichkeit gilt sowohl für die Antigen-Schnelltests als auch gleichermaßen für die RT-qPCR-Tests.



Das vom RKI vorgestellte Rechenbeispiel für die Interpretation der Antigen-Schnelltests setzt ein realistisches Szenario ausgehend von einer Sensitivität (Empfindlichkeit) der Antigentests von 80% und einer Spezifität (Zuverlässigkeit) von 98% voraus, wobei auch hier ([https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html)) ausdrücklich erwähnt wird: „Zu beachten sind hierbei die erheblichen Leistungsunterschiede der unterschiedlichen kommerziell erhältlichen Tests (Verweis auf: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.01.20203836v1>).“

Sind angenommen 5 Personen von 10.000 Getesteten wirklich mit SARS-CoV-2 infiziert, zeigen sich dennoch **200 falsch positive Tests** und 4 richtig positive Tests. Das bedeutet, dass 1 Person, die echt Bestandteile von SARS-CoV-2 im Abstrich hat, je 10.000 Personen übersehen würde, aber 200 ein falsch positives Ergebnis bekommen und daher in Quarantäne/Isolation müssen, bis die Überprüfung mit einer RT-qPCR dann „Entwarnung“ gibt. Dies würde im Falle einer Schultestung mit z.B. 1000 Schülern bedeuten, dass 20 ein falsches „Du bist Corona-Positiv“ mitgeteilt bekommen, und die Schule erst einmal als „Ausbruchsort“ gesperrt würde, bis dann die Nachtestung mittels RT-qPCR Entwarnung gibt. Solche Fälle sind bereits in der Presse berichtet worden.

-So wurden in Altdorf bei Nürnberg von 180 Gymnasiasten 29 im Antigen-Schnelltest positiv getestet, bei Überprüfung entpuppten sich davon 28 als negativ (Merkur: <https://www.merkur.de/bayern/nuernberg/nuernberg-corona-bayern-test-fiasko-schnelltests-fehlerhaft-positiv-schule-aldorf-gymnasium-zr-90253265.html>)

- In Potsdam wurden mit einem Antigen-Schnelltest 12 von 36 Lehrern positiv getestet und in Quarantäne geschickt. Nach Überprüfung erwiesen sich alle Testergebnisse als falsch positiv (<https://www.news4teachers.de/2021/03/sorgen-schnelltests-fuer-chaos-an-schulen-falscher-alarm-legt-grundschule-lahm/>) Die Oberhessische Zeitung berichtet am 17.11.2021 „von drei positiven Schultests ist einer falsch“ ([https://www.oberhessische-zeitung.de/politik/hessen/von-drei-positiven-schul-schnelltests-ist-einer-falsch\\_24842860](https://www.oberhessische-zeitung.de/politik/hessen/von-drei-positiven-schul-schnelltests-ist-einer-falsch_24842860))

und im April galt in Karlsruhe: „...ist jeder dritte bis vierte positive Corona-Schnelltest ein falscher Alarm“ (<https://bnn.de/karlsruhe/karlsruhe-stadt/in-karlsruhe-ist-jeder-dritte-bis-vierte-positive-schnelltest-ein-falscher-alarm>)

- Medscape titelt sogar: „200 falsch positiv, 8 entdeckt, 2 übersehen – warum Kinder- und Jugendmediziner Massen-Schnelltests skeptisch sehen“ (<https://deutsch.medscape.com/artikelansicht/4909842>)

Und auch wenn die Rate der echt infizierten in der getesteten Personengruppe sehr hoch wäre, wie im zweiten Rechenbeispiel vom RKI in der obigen Graphik (mit 1000 von 10000 getesteten Personen), wäre die Trefferquote der Schnelltests schlecht und es würden hier 180 Personen einen falsch positiven Bescheid bekommen und auch 200 einen falsch negativen Test. Hier wirkt sich vor allem dann die schlechte Sensitivität des Tests aus.

In den „**Hinweisen zur Bewertung der Ergebnisse aus AG-Testen**“ (Anmerkung: AG=Antigen-Schnelltests) auf der Seite des RKI wird die **Problematik der falsch positiven Antigentests** thematisiert: „*Ein **positives Testergebnis** mittels AG-Test löst den Verdacht auf eine übertragungsrelevante Infektion mit dem SARS-CoV-2 aus und bedarf zur Vermeidung falsch-positiver Befunde einer Nachtestung mittels PCR. In Anbetracht der potenziell erheblichen Konsequenzen inkorrekt ergebener Ergebnisse bestehen nicht nur an die Sensitivität von Antigentests hohe Anforderungen, sondern auch an die Spezifität. So wäre bei niedriger Prävalenz/Vortestwahrscheinlichkeit und geringer Testspezifität **mit einer hohen Zahl falsch-positiver Ergebnisse und einer entsprechenden zusätzlichen Belastung des ÖGD durch Auferlegung und ggf. Rücknahme von Maßnahmen zu rechnen.***“ ([https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html))

### 2.3.2. Empfindlichkeit (Sensitivität)

Dadurch, dass im Antigentest keine so starke (exponentielle) Verstärkung des Ausgangssignals wie in der RT-qPCR stattfindet, sondern nur eine begrenzte Signalverstärkung durch die chemische Farbreaktion, **ist diese Testart deutlich weniger empfindlich als der zum Vergleich herangezogene mRNA-Nachweis mittels RT-qPCR.**

Diese „Underperformance“ der Antigen-Schnelltests ist Thema in einem Lancet Artikel ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00425-6/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00425-6/fulltext#%20)), hier wird allerdings das negative Testergebnis im Antigenschnelltest (hier LTF, lateral flow test genannt) relativiert auf: “[...] **in allen sechs beobachteten Fällen waren die Viruslasten sehr niedrig** (Ct  $\geq$ 29, was etwa  $<$ 1000 RNA-Kopien pro mL in dem verwendeten Labor widerspiegelt) - **wenn der LFT negativ sein sollte.**“ Im Original: „[...] *in all six observed cases, viral loads were very low (Ct  $\geq$ 29 reflecting around  $<$ 1000 RNA copies per mL in the laboratory used)—when LFT should be negative.*“

Eine Studie aus Norwegen (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33736946/>) bestätigt diesen Befund, dass bei asymptomatischen die Schnelltests eine unbefriedigend hohe Ungenauigkeit aufweisen und dass nur bei symptomatischen Personen halbwegs genau die tatsächlich infizierten Personen entdeckt werden. Die Autoren folgern: *“Unsere Ergebnisse zeigen, dass*

*der Test die meisten infektiösen Personen korrekt identifiziert. Dennoch ist die Sensitivität deutlich geringer als bei der PCR“ im Original: „Our results indicate that the test correctly identified most infectious individuals. Nevertheless, the sensitivity is considerably lower than for PCR“*

Bei einem Vergleich von Antigen-Schnelltests (3 verschiedene Hersteller) mit nicht näher definierten RT-qPCR Ergebnissen („*verschiedene RT-qPCR Methoden*“ im Original: „*using different RT-qPCR methods*“) in 5066 Fällen, von denen 101 (=2%) ein positives RT-qPCR Ergebnis hatten, wies der parallele Antigentest nur eine Sensitivität von 42,6% auf, mit 16 falsch positiven Ergebnissen (0,32%) und 58 falsch negativen (1,15%) Ergebnissen, verglichen zur RT-qPCR, bei welcher CT Werte bis zu 35 als positiv gewertet wurden (entsprechend einer umgerechneten Viruslast von 31 RNA Kopien/ml). Positive Antigentests korrelierten hier sehr gut mit einer hohen Viruslast (im Mittel  $2,7 \times 10^6$  Kopien/ml) und niedrigem CT (bis 22, Abbildung 4) und typischen Krankheitssymptomen, bei niedriger Viruslast mit weniger als  $10^6$  RNA-Kopien/ml (Anmerkung: wird als Grenze der Infektiosität angesehen, u.a. vom RKI) und vor allem asymptomatischen Personen waren die Schnelltests häufig negativ, was in der vorliegenden Publikation als Mangel angesehen wird (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8234263/pdf/main.pdf>), vor dem Hintergrund der Identifikation von Infektiösen Personen jedoch zuverlässiger sein dürfte als die RT-qPCR wenn diese mit zu hohen CT Werten gewertet wird. Auch C. Drosten erklärt in seinem Podcast (Nr. 94 Seite 15) vom 22.06.2021 zum Selbsttest (Antigentest): „*Da muss schon ordentlich Virus da sein, um den Test positiv zu kriegen. Aber ordentlich Virus muss eben auch da sein, um jeman-den zu infizieren. Das kommt gut überein. Selbst in den Schwellenwerten kommt das gut überein. Also wir schätzen tatsächlich, dass die Infektiositätsschwelle ungefähr da liegt, wo auch die Nachweisschwelle dieser Antigentests ist.*“ (<https://www.ndr.de/nachrichten/info/coronaskript306.pdf>)

Diese **vermeintlich mangelnde Empfindlichkeit** ist der häufigste Kritikpunkt, wenn über die Unzuverlässigkeit der Antigen-Schnelltests berichtet wird. So schreibt die Pharmazeutische Zeitung unter dem Titel „In der Praxis deutlich unzuverlässiger als auf dem Papier“ (<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/in-der-praxis-deutlich-unzuverlaessiger-als-auf-dem-papier-123017/>): „*Antigen-Schnelltests könnten zumeist «hochinfektiöse Menschen mit hohen Viruslasten» erkennen, erläutert Keppler. «Es ist jedoch nicht so, dass eine Infektion durch das negative Ergebnis eines Schnelltests zuverlässig ausgeschlossen werden könnte.*“ Hier wird als Basis jedoch der Antigen-Schnelltest mit der RT-qPCR verglichen und bemängelt, dass nur ein Teil der RT-qPCR positiven Abstrichproben auch im Antigen-Schnelltest positiv werden.

So wird im Epidemiologischen Bulletin 3/2021 vom RKI über eine Studie mit Schnelltests in einer Stuttgarter Klinik berichtet (Ab Seite 11 in: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/03\\_21.pdf;jsessionid=15E8B09E615AECED77C34439BB8052AF.internet051?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/03_21.pdf;jsessionid=15E8B09E615AECED77C34439BB8052AF.internet051?blob=publicationFile)). Hier zeigt Tabelle 1, dass von 18 RT-qPCR positiv auf SARS-CoV-2 RNA getesteten asymptomatischen Personen nur 7 auch ein positives Signal im Antigen-Schnelltest aufwiesen und von symptomatischen Personen 36 von 42. In der Diskussion heißt es entsprechend: „*Aufgrund der sehr eingeschränkten Sensitivität des Antigen-Tests bei asymptomatischen Personen, kann die Einzeltestung in diesem Kollektiv eine Infektion mit SARS-CoV-2 nicht hinreichend ausschließen. Hochkontagiöse Personen mit niedrigen Ct-Werten (d. h. hoher Viruslast)*

**werden mit ausreichender Sicherheit erkannt.**“ Hierbei zeigen die Daten, „Ab einem Ct-Wert von 22 oder kleiner lag die Detektionsrate des Antigen-Tests bei 100 %.“

Dieses Beispiel zeigt sehr deutlich, dass ein zuverlässiger Antigentest bei korrekter Durchführung für symptomatische Personen mit schnellem Ansprechen in der RT-qPCR (niedriger CT-Wert) sehr gut korreliert, bei asymptomatischen, und nur mit hohem CT-Wert RT-qPCR positiven, Personen jedoch nicht. **Diese spricht für die reelle Aussagekraft der Antigen-Schnelltests hinsichtlich der Erkennung einer hohen Viruslast bei symptomatischen Personen.** Für die Testung asymptomatischer Personen ist der Test jedoch nach diesen Daten ungeeignet, sowohl um möglicherweise doch infizierte Personen sicher zu identifizieren als auch um Gesunde sicher als negativ auszuweisen.

Ein solcher Befund wurde auch in einer Frankfurter Studie Ende 2020 (<https://www.mdpi.com/2077-0383/10/2/328>) erzielt. Hier wurden drei Antigen-Schnelltests (dort AG-RDT, Antigen-Rapid diagnostic Test genannt) mit einer Virusanzucht aus denselben Proben in Zellkultur abgeglichen und zur RT-qPCR korreliert. Hierzu schreiben die Autoren im Abstract: „*In contrast, three Ag-RDTs demonstrated a more significant correlation with cell culture infectivity (61.8–82.4%)*“. Das bedeutet, dass aus denjenigen Proben, welche im Antigentest positiv waren, mit deutlich höherer Trefferquote auch in der Virusanzucht ein positives Ergebnis gesehen wurde, als bei den deutlich empfindlicheren RT-qPCR „Postiven“.

Auch eine Studie des CDC weist auf die hohe Übereinstimmung des Antigentests mit tatsächlich vernehmungsfähigem Virus in einer Probe bei symptomatischen Patienten hin (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7821766/>). Hier wurde ein kommerzieller Antigen-Schnelltest mit einer Virusanzucht in Zellkultur und einer RT-qPCR verglichen. Es zeigt eine hohe Trefferrate (positives Ergebnis) des Antigentests nur dann, wenn die Proben auch **vermehrungsfähiges Virus** enthielten. Hier konnte aus 85 der insgesamt 147 Proben (=58%), welche im Antigen-Schnelltest und der RT-PCR (hier mit einem CT von ca. 22) positiv waren, Viren angezchtet werden, aber nur aus 11 der 124 Proben (= 9%), welche RT-qPCR positiv (hier mit einem CT von 33-34) aber Antigen-Schnelltest negativ waren.

Eine weitere Studie vom CDC (<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab303/6224406>) korrelierte ein positiver Antigentest mit einem CT von unter 29, und der Anzuchtbarkeit von Viren in Zellkultur (ebenfalls bis CT29). Alle in der RT-qPCR positiven Probanden-Proben mit einem CT  $\geq 35$  waren im Antigen-Nachweis negativ.

Auch im Vergleich von 30 Antigen-Schnelltests (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8704317/>) zeigte sich ein eindeutiger Zusammenhang von positiven Testergebnissen im Schnelltest mit einem niedrigen CT in der RT-qPCR. Während bei den positiven Antigen-Tests die RT-qPCR im Median mit einem CT zwischen 20 und 25 positiv wurde, erhöhte sich der CT bei den negativen Antigentests auf über 30 (Abbildung 1) und zeigte wieder eine eigentlich gute Korrelation zwischen den Antigentests und vertrauenswürdigen RT-PCR Ergebnissen.

In einer Publikation der Arbeitsgruppe von Christian Drosten aus dem Sommer 2021 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8026170/>), in der verschiedene Antigentests auf Zuverlässigkeit überprüft werden, wird explizit auch der Zusammenhang „positiver Antigentest“ und Viruslast sowie Infektiosität beschrieben.

Bereits im Abstract heißt es: „**Der Empfindlichkeitsbereich der meisten AgPOCTs** (Anmerkung: Antigen Point of Care Tests als Bezeichnung für Schnelltest) **überschneidet sich mit den SARS-CoV-2-Viruslasten, die typischerweise in der ersten Woche der Symptome beobachtet werden, die den infektiösen Zeitraum bei den meisten Patienten markiert. Die AgPOCTs mit Nachweisgrenzen, die sich den Viruskonzentrationen annähern, bei denen die Patienten infektiös sind, könnten Abkürzungen bei der Entscheidungsfindung in verschiedenen Bereichen des Gesundheitswesens und der öffentlichen Gesundheit ermöglichen.**“ Im Original: „*The sensitivity range of most AgPOCTs overlaps with SARS-CoV-2 viral loads typically observed in the first week of symptoms, which marks the infectious period in most patients. The AgPOCTs with limit of detections that approximate virus concentrations at which patients are infectious might enable shortcuts in decision making in various areas of health care and public health.*“ Als Nachweisgrenze wird eine Viruslast von  $2-9 \times 10^6$  Kopien je Abstrich angegeben, was im Abgleich mit einer Virusanzucht in Zellkultur dennoch nur in 1/5 der Fälle zum Erfolg (= ausreichend hohe Viruslast) führen würde. (Im Original: „*In terms of analytical sensitivity, the detection range of most AgPOCTs was found to range between around 2 million and 9 million copies per swab (accounting for a systematic predilution), and thus corresponds to a concentration that can be expected to yield a virus isolation success rate of around 20% in cell culture*“)

#### **Allgemein festzuhalten ist aus diesen publizierten Daten:**

- Proben, aus denen sich in Zellkultur Viren anzüchten lassen, die also eine hohe (infektiöse) Viruslast aufweisen, werden mit guter Treffergenauigkeit durch die Antigen-Schnelltests und durch eine RT-PCR mit niedrigem CT (unter 25) identifiziert, stammen aber in großer Mehrheit von symptomatischen Personen.
- Proben aus denen sich in Zellkultur keine Viren an züchten lassen, sind in evaluierten und fachlich korrekt angewendeten Antigen Schnelltests meist negativ (abgesehen von den falsch positiven - siehe 2.3.3) und weisen in der RT-qPCR hohe CT-Werte (meist über 33) auf. Diese Proben stammen überwiegend von asymptomatischen getesteten Personen und beweisen, dass diese zufälligen „Positiven“ ohne klinische Symptome keine infektiöse Viruslast haben.

#### **2.3.3. Zuverlässigkeit (Spezifität) - Ausschluss von falsch positiven Ergebnissen**

Viele der verwendeten Antigen-Schnelltests haben bisher kein reguläres Konformitätsbewertungsverfahren zur CE-Kennzeichnung durchlaufen und haben vom BfArM bis 15.07.2021 nur eine **Sonderzulassung nach §11 Medizinproduktgesetz** erteilt bekommen (<https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/Antigentests/node.html>). In der Breite werden diese Tests darüber hinaus nach wie vor von ungeschultem, nichtmedizinischen Personal oder sogar als „Selbsttests“ durchgeführt.

Zu dieser Problematik der Durchführung von Antigen-Schnelltests fordert Professor Dr. Oliver Keppler, Chef der Virologie am Max-Pettenkofer-Institut der Münchener Ludwig-Maximilians-



Universität im Artikel in der Pharmazeutischen Zeitung vom 13.01.2021 (<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/in-der-praxis-deutlich-unzuverlaessiger-als-auf-dem-papier-123017/>): „[...] diese Tests müssten auch unbedingt korrekt durchgeführt werden. «Das sollte in Händen geschulten Fachpersonals sein», sagt er. «Nun gibt es die Idee, große Zahlen von Arbeitssuchenden zu rekrutieren, um solche Tests in Alten- und Pflegeheimen durchzuführen. **Wenn ungeschultes Personal zum Einsatz kommt, habe ich Sorge, dass die Zuverlässigkeit der Testergebnisse noch weiter leiden wird**“

In einem Interview (<https://www.br.de/nachrichten/wissen/virologe-keppler-kritisiert-corina-schnelltests-falsche-sicherheit,SUg0dZZ>) nimmt Prof. Keppler zur Frage „Wie verlässlich ist ein positives Testergebnis?“ wie folgt Stellung: „Es gibt leider auch Probleme mit der Spezifität der Antigen-Schnelltests: Abhängig von der Inzidenz und dem verwendeten Test **kommen nach RKI-Angaben auf einen "echt" Positiven etwa zehn "falsch" Positive. Auch das hat ernste Konsequenzen für den Betroffenen: Unmittelbare Meldung an das Gesundheitsamt und Quarantäne bis zum Erhalt einer negativen PCR, Kontaktlisten erstellen. Das verursacht einen großen Aufwand, mehrtägigen Arbeits- und Schulausfall und nicht zuletzt unberechtigte Ängste. Auch untergräbt es noch weiter das Vertrauen in die nationale Teststrategie.**“

Ein Übersichtsartikel des internationalen Cochrane Netzwerkes für evidenzbasierte Grundlagen in der Medizin (<https://www.cochrane.de/de/news/aktualisierter-cochrane-review-bewertet-zuverlässigkeit-von-schnelltests-zum-nachweis-von-covid>) kommt zu dem Ergebnis, dass die Antigen-Schnelltests bei symptomatischen Personen deutlich zuverlässiger sind, als bei symptomlosen Getesteten. Aber selbst bei symptomatischen Personen ist die Zuverlässigkeit der besten der in dieser Studie bewerteten Schnelltests deutlich eingeschränkt, so dass die Autoren folgende Szenarien beschreiben:

1. „In einer Population von **1000 Personen mit Symptomen**, von denen **50 Personen tatsächlich COVID-19** haben, kann man mit diesen Schnelltests erwarten, dass etwa **40 Personen korrekt als COVID-19-Infizierte identifiziert werden** und zwischen 6 und 12 Fälle von COVID-19 übersehen werden. **Zwischen 5 und 9 der positiven Testergebnisse würden sich bei einer Überprüfung als falsch positiv herausstellen.**“
2. „In einer Gruppe von **10.000 Personen ohne Symptome**, in der **50 Personen** wirklich mit SARS-CoV-2 infiziert sind, würden zwischen **24 und 35 Personen korrekt als Virus-Träger** identifiziert werden, zwischen 15 und 26 Fälle würden übersehen werden. Man müsste damit rechnen, dass die Tests zwischen 125 und 213 positive Ergebnisse liefern würden und **dass zwischen 90 und 189 dieser positiven Ergebnisse tatsächlich falsch positiv wären.**

Auch in der aktuellen Publikation der Arbeitsgruppe von C. Drosten an der Charité wird die Problematik der „falsch Positiven“ - hier allerdings unter kontrollierten Laborbedingungen - aufgezeigt und diskutiert. Die überprüften Tests reagierten mit verschiedensten üblichen respiratorischen Viren falsch positiv - was durch eine PCR mittels des Gruppenspezifischen E-Gennachweis, welche negativ blieb) bestätigt wurde. Im Original: „*All negative samples that showed a SARS-CoV-2 false-positive result in AgPOCTs were retested and **confirmed as false-positive** with SARS-CoV-2 RT-rtPCR.*“ (S. 5 in <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8026170/> oben)

Wobei die Autoren um C. Drosten eine **falsch positive Rate von bis zu 3% als akzeptabel** bezeichnen und in 2 Tests sogar Ausnahmen 5% falsch positive festgestellt haben. Im Original: „*We observed acceptable rates of false-positive results (<3%) with most AgPOCTs, but rates greater than 5% with two assays in particular*“

Selbst unter kontrollierten Laborbedingungen mit Fachpersonal würden also laut der Publikation von C. Drosten bei 1000 Schnelltests im Mittel 30 falsch positive Ergebnisse mit kommerziellen Schnelltests durch Kreuzreaktivität mit anderen respiratorischen Viren oder „unbekannten Faktoren“ („*thus, a specific factor other than the tested pathogens was likely to have caused positive signals*“) zu erwarten sein.

Dass sich bei großflächiger Testung in der Bevölkerung die hohe Rate der falsch positiven Tests in einer Zeit niedriger Virusinzidenz betätigt, zeigt ein Artikel in der Ärztezeitung vom 04.07.2021 (<https://www.aerztezeitung.de/Wirtschaft/80-Prozent-der-positiven-Corona-Schnelltests-falsch-positiv-421053.html>). Am Ende der regulären Erkältungssaison (Mai) war immerhin schon ca. 50% der Schnelltests falsch positiv gemeldet, diese rate steigt laugt der Amelung an bis sie im Juni dann 80% falsch positive Tests erreichte. Die Daten des Artikels beruhen auf den Informationen des Hamburger Senats auf eine kleine Anfrage der CSU-Fraktion hin. Zugrunde lagen der Auswertung insgesamt 308.000 gemeldete Antigen-Schnelltests Tests in Hamburg von denen 218 Tests positiv waren (= 0,07% der Getesteten) und nach PCR-Bestätigung dann nur noch 44 (=0,014% aller Getesteten) übrig bleiben.

Zu den Folgen falsch positiver Ergebnisse aufgrund mangelnder Testspezifität siehe unter 2.3.1. „Vortestwahrscheinlichkeit“

Die Performance der Antigen-Schnelltest war im Laufe von 2021 Gegenstand verschiedenster Fachpublikationen, eine Studie die 30 Testsysteme unter standardisierten Bedingungen untersuchte (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8704317/>) , bescheinigte nur 15 der 30 Tests eine Eignung „*Only 15 of 30 (50%) RATs passed our technical validation*“

## 2.5. Fazit:

Die zum Massentest eingesetzten Antigen-Schnelltests können **keinerlei Aussage über eine Infektiosität leisten**, da hiermit nur Protein-Bestandteile ohne Zusammenhang mit einem intakten, vermehrungsfähigen Virus nachgewiesen werden können.

1. Um eine Abschätzung der Infektiosität der getesteten Personen zu erlauben, müsste der jeweilig durchgeführte positive Test (ähnlich wie der RT-qPCR) individuell mit einer Anzüchtbarkeit von Viren aus der Testprobe abgeglichen werden, was unter den extrem variablen und nicht überprüfbaren Testbedingungen unmöglich ist.
2. Die geringe Spezifität der Tests bedingt eine **hohe Rate an falsch positiven Ergebnissen**, welche unnötige personelle (Quarantäne) und gesellschaftliche (z.B. Schulen geschlossen, „Ausbruchsmeldungen“) nach sich ziehen bis sie sich als Fehlalarm entpuppen.