

# Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie

## Version 1.6, 17.11.2020

Wesentliche Änderungen im Vergleich zur Vorversion:

- Aktualisierung 1.2 Direkter Virusnachweis mittels Antigentest
- Neues Kapitel 1.2.1. Bewertung der Ergebnisse von Antigen-Tests

## Labordiagnostik bei Coronavirus SARS-CoV-2

Durch die zunehmende Zahl an COVID-19 Fällen in Österreich, welche durch das Coronavirus SARS-CoV-2 verursacht werden, möchte die Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC) die Eckpunkte der Labordiagnostik für COVID-19 zusammenfassen. Die Empfehlungen werden auch mit der Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP) abgestimmt. Diese Zusammenfassung entspricht dem derzeitigen Kenntnisstand, neue wissenschaftliche Kenntnisse zu COVID-19 werden derzeit nach teils stark verkürzten Peer-Review-Verfahren veröffentlicht und machen eine laufende Aktualisierung und eine rationale Bewertung notwendig.

### 1. Diagnostik einer SARS-CoV-2 Infektion

#### 1.1. Direkter Virusnachweis mittels PCR

Der labordiagnostische Goldstandard für die Diagnose einer Infektion mit Coronavirus SARS-CoV-2 ist der direkte Virusnachweis aus respiratorischen Sekreten mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) bzw. anderer Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT).

##### 1.1.1. Probengewinnung und Transport

Die Probengewinnung aus den oberen Atemwegen erfolgt mittels Oro- oder Nasopharynx-Abstrichs. Besonders zu beachten ist, dass vor der Durchführung eines oropharyngealen Abstrichs der Rachen (mit Wasser) zu spülen bzw. dass vor der Durchführung eines nasopharyngealen Abstrichs die Nase durch Schnutzen freizumachen ist. Damit können PCR-Inhibitoren entfernt bzw. reduziert werden. Alternativ können bei entsprechender klinischer Situation auch Proben der tiefen Atemwege (induziertes Sputum, Trachealsekret oder bronchoalveoläre Lavage) herangezogen werden. Coronavirus SARS-CoV-2 wurde mittels PCR auch im Stuhl sowie in Einzelfällen in Urin, Blut/Plasma und Liquor nachgewiesen, diese Materialien sind jedoch derzeit nicht zur primären Diagnostik einer COVID-19 Erkrankung empfohlen.

Die Probenentnahme muss durch entsprechend geschultes Personal erfolgen. Die Selbstabnahme von Proben wird von der ÖGLMKC kritisch beurteilt. Zum einen muss die Qualität der Probenentnahme unbedingt gewährleistet werden, um falsch negative Ergebnisse

#### VORSTAND:

**G. Mustafa**  
(Präsident)

**A. Haushofer**  
(Past Präsident)

**Th. Szekeres**  
(Vizepräsident)  
(ärztl. Standespolitik)

**G. Hörmann**  
(Vereinsmanager)

**A. Perné**  
(Vereinsmanager-Stellvertreter)

**A. Voill-Glaninger**  
(Finanzreferent)

**E. Einwallner**  
(Finanzreferent-Stellvertreter)

**G. Baumann**  
(Ausbildung)

**M. Exner**  
(Industriekontakte)

**A. Griesmacher**  
(Qualitätssicherung &  
Standardisierung)

**H. Kessler**  
(internat. Beziehungen)

**J. Perné**  
(Organisationsstrukturen)

**G. Schobesberger**  
(Kammerpolitik/niedergel.Ä.)

**O. Wagner**  
(Wissensch. & Forschung)

zu vermeiden. Alternative Abnahmemethoden müssen daher umfassend nach medizinischen Standards validiert sein. Zum anderen ist eine eindeutige Identifikation des Patienten notwendig, insbesondere wenn aus dem Testergebnis behördliche Entscheidungen abgeleitet werden sollen.

Coronaviren sind behüllte RNA-Viren, die Viruspartikel und ihr einzelsträngiges RNA-Genom sind daher empfindlich auf Tenside und RNAsen. Deshalb sind schon in der Präanalytik besondere Anforderungen an Probenahme, -lagerung und -transport zu stellen, um falsch-negative Ergebnisse zu vermeiden. Bei Abstrichen ist zu beachten, dass für den Virusnachweis geeignete Tupfer und Transportmedien verwendet werden ("Virustupfer" mit entsprechendem Transport-Medium oder notfalls trockene steriler Tupfer mit kleiner Menge (1 – 3ml) steriler, für molekulargenetische Analysen geeigneter NaCl-Lösung, jedenfalls keine Gel-Tupfer). Die Auswahl eines geeigneten Tupfers sollte im Zuge der Etablierung des Tests geprüft werden.

Nach der Gewinnung sollen die Proben schnellstmöglich ins Labor gebracht werden. Ist eine Probenlagerung notwendig, kann diese bei 2-8°C für maximal 3 Tage bzw. nach Angaben des Herstellers erfolgen. Der Probenversand muss als "Biologischer Stoff, Kategorie B" der UN-Nr. 3373 nach Vorgaben der Verpackungsanweisung P650 erfolgen. Bei längerer Transportdauer sollte der Versand gekühlt erfolgen.

### 1.1.2. Probenhandling im Labor zum Virusnachweis

Der Umgang mit respiratorischen Proben im Rahmen der Labordiagnostik von SARS-CoV-2 Infektionen fällt in die Kategorie „nicht gezielte Tätigkeiten“ und sollte auf eigens geschultes Laborpersonal beschränkt werden. Aktualisierte deutschsprachige Vorgaben zu Gewinnung von und Umgang mit potenziell kontagiösem Probenmaterial finden sich auf den Homepages der AGES (Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit), des RKI (Robert-Koch-Institut) und des ABAS (Ausschuss für biologische Arbeitsstoffe). Insbesondere erlauben wir uns dazu auf die Empfehlungen zum Umgang mit Untersuchungsmaterial von Covid-19-positiven/-verdächtigen Patienten im Labor der Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP) zu verweisen. Link: [https://www.oeghmp.at/media/empfehlungen\\_zum\\_umgang\\_mit\\_untersuchungsmaterial\\_von\\_covid-19-positiven-verdaechtigen\\_patienten\\_im\\_labor.pdf](https://www.oeghmp.at/media/empfehlungen_zum_umgang_mit_untersuchungsmaterial_von_covid-19-positiven-verdaechtigen_patienten_im_labor.pdf)

Kurz zusammengefasst sollen nicht gezielte Tätigkeiten, wie z.B. die Probenvor- und -aufbereitung oder die Inaktivierung für molekularebiologische Tests (PCR), unter den Bedingungen der biologischen Sicherheitsstufe 2 (BSL-2) durchgeführt werden. Alle Tätigkeiten, die zur Freisetzung von Tröpfchen oder Aerosolen mit SARS-CoV-2 führen können, z.B. das Öffnen von Probengefäßen mit respiratorischem Material, sind in einer Sicherheitswerkbank der Klasse 2 durchzuführen. Neben den allgemeinen Sicherheitsvorkehrungen wie Schutzkittel und Handschuhe werden Atemschutzmaßnahmen (mindestens FFP-2; filtering face piece, Feinstaubmaske) das Tragen von Schutzbrillen empfohlen.

Gezielte Tätigkeiten mit SARS-CoV-2 (Virusisolierung, Neutralisationstest o.ä.) dürfen nur von speziell geschultem Personal in Einrichtungen der Sicherheitsstufe 3 (BSL-3) durchgeführt werden.

### 1.1.3. PCR Test

#### 1.1.3.1. Allgemeines

Zum PCR Nachweis von SARS-CoV-2 sind eine Reihe kommerzieller Testsysteme unterschiedlicher Anbieter verfügbar. Typischerweise wird aus der Probe zuerst virale Nukleinsäure (RNA) extrahiert. Aus dieser wird nach reverser Transkription (RT) eine PCR (oder auch eine andere NAT wie isothermale Amplifikation) zum Nachweis Virus-spezifischer Nukleinsäuren durchgeführt.

Je nach Testsystem sind die Analyseschritte unterschiedlich stark automatisiert. Grob zusammengefasst können unterschiedliche Kategorien von Testsystemen unterschieden werden:

- **Manuelle oder halbautomatische RNA Isolierung und RT-PCR:** Abarbeitung mehrerer Proben gleichzeitig (im Batch), mittlerer Probendurchsatz, hohe molekulargenetische Expertise des Laborpersonals erforderlich.

- **Vollautomatische SARS-CoV-2 PCR:** Vollautomatisierte Extraktions-/Amplifikations-Systeme zum Nachweis von SARS-CoV-2. Diese Geräte können viele Proben (z.B. 94 Proben) gleichzeitig abarbeiten und erlauben somit einen hohen Probendurchsatz.
- **Point-of-Care-Systeme:** Kartuschen-Systeme für die SARS-CoV-2 PCR. Diese Komplettsysteme sind auf einfache Bedienbarkeit ausgelegt und erlauben eine vollautomatisierte Virus-PCR in einem Point-of-Care Setting. Für die Einzelprobe ist die Zeit bis zum Analyse Ergebnis kurz (unter einer Stunde), weshalb diese Systeme auch als (molekulare) Schnelltests bezeichnet werden. Neben der Analysenzeit der Einzelprobe ist auch der Probendurchsatz des jeweiligen Systems zu beachten. Solche Systeme eignen sich vor allem für eine rasche Analyse von Einzelproben in einem Point-of-Care Setting.

Die Verfügbarkeit von Reagenzien für PCR Tests und RNA-Extraktion sowie von Abstrich-Systemen hat sich entscheidend verbessert. Sowohl medizinische Laboratorien als auch Hersteller kommerzieller Testsysteme arbeiten weiterhin an einer Erhöhung der Analysekapazitäten. Die ÖGLMKC befürwortet und unterstützt ausdrücklich Kooperationen zur weiteren Steigerung der Analysenkapazität, verweist jedoch auf die unbedingte Notwendigkeit einer kompromisslosen Qualitätskontrolle der SARS-CoV-2 PCR Analytik, um valide und reproduzierbare Testergebnisse für alle Patientinnen und Patienten zu gewährleisten.

Die erfolgreiche Teilnahme an Rundversuchen in regelmäßigen Intervallen ist eine unbedingte Grundvoraussetzung für eine qualitative Analytik. In Österreich bietet die Österreichische Gesellschaft für Qualitätssicherung und Standardisierung medizinisch-diagnostischer Untersuchungen (ÖQUASTA) Rundversuche zur SARS-CoV-2 Diagnostik an.

#### **1.1.3.2. Molekulargenetische Grundlagen**

Etablierte in-house und kommerzielle Testsysteme beruhen meist auf dem Nachweis von 2 Gensequenzen (Targets) von SARS-CoV-2. Dabei ist üblicherweise eine Gensequenz selektiv für das Genus Betacoronavirus und eine Gensequenz spezifisch für den Cladus SARS-CoV-2.

Die bisher verwendeten Testsysteme weisen meist 2 Sequenzen der folgenden Gene nach: N (nucleocapsid), E (envelope), S (spike) und RdRP (RNA-dependent RNA polymerase). Gemäß der aktualisierten WHO Guidelines for Laboratory Analysis (03/20) kann bei fortgeschrittener Verbreitung von SARS-CoV-2 in einer Region auch ein vereinfachter Workflow mit Amplifikation von nur einer spezifischen Region (z.B. PCR Nachweis des E Gens) zur Anwendung kommen (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>). Darüber hinaus muss durch eine zusätzliche interne Kontrolle, welche die Nukleinsäureextraktion und -amplifikation sowie die Integrität der Reagenzien prüft, die Validität der Testergebnisse sichergestellt werden.

Das beschriebene Detektionslimit der ersten PCR Assays für SARS-CoV-2 liegt in einer Größenordnung von ca. 10 Kopien viraler Nukleinsäuren pro Reaktion. (J Clin Microbiol. 2020 Mar 4. pii: JCM.00310-20. doi: 10.1128/JCM.00310-20.; Euro Surveill. 2020 Mar;25(9). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000173). Weitere Studien haben gezeigt, dass die Sensitivität von Assays zum Nachweis von SARS-CoV-2 RNA unterschiedlich ist und um mehr als 1 x log<sub>10</sub> differieren kann (Matheussen V et al., Eurosurveill., Jul 9; Görzer et al., J Clin Virol 2020: 129, 104537). Das Detektionslimit ist von der verwendeten Zielsequenz, aber auch anderen Faktoren abhängig. Für den jeweiligen Assay sind die Herstellerangaben zu berücksichtigen und vor Testeinführung im Labor durch Vergleichsmessungen zu verifizieren. Die ÖGLMKC empfiehlt die Verwendung eines Assays mit ausreichend niedrigem Detektionslimit und eine diesbezügliche Überprüfung der gesamten Testperformance im Rahmen der externen Qualitätssicherung (Inkludierung von Proben mit niedriger Viruslast in Rundversuchsprogrammen).

Die ÖGLMKC empfiehlt (bei Verfügbarkeit) ausdrücklich den Einsatz CE/IVD-zertifizierter Assays zum Nachweis von SARS-CoV-2 RNA. Wenn im Einzelfall die Einführung eines In-House PCR-Tests zum

Nachweis von SARS-CoV-2 RNA notwendig ist, weil CE-gekennzeichnete Test nicht verfügbar sind, ist die Testperformance vom durchführenden Labor ausführlich zu validieren und dokumentieren.

#### **1.1.4. Bewertung von PCR Resultaten**

Die Dauer der Nachweisbarkeit von Virus-RNA im Nasopharynxsekret scheint großen individuellen Schwankungen zu unterliegen und beträgt laut einer Fallserie im Median 12 Tage (1-24 Tage). Bei > 80% der Patienten ist der Nachweis zumindest 7 Tage lang positiv (JAMA. 2020 Mar 3. doi: 10.1001/jama.2020.3204). In Einzelfällen wurde auch eine PCR-Positivität für >25 Tage beschrieben. Eine rezente Arbeit beschreibt einen detaillierten Zeitverlauf der Viruslast in unterschiedlichen Probenmaterialien. Zu Symptombeginn war die Konzentration viraler RNA hoch, nahm in Rachenabstrichen im Krankheitsverlauf rasch ab und war dort typischerweise für etwa zwei Wochen nachweisbar, während in Proben der tiefen Atemwege (induziertes Sputum) und im Stuhl noch eine verlängerte Virusausscheidung beobachtet wurde (Nature 2020 April 1. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x (2020)).

Von hoher praktischer Relevanz ist, dass bei einigen bestätigten COVID-19 Fällen die Virus-RNA nur intermittierend nachweisbar ist (JAMA. 2020 Mar 3. doi: 10.1001/jama.2020.3204). Dieses Phänomen kann präanalytische (Probenhandling, experimenteller Einsatz von Virostatika) und analytische Gründe haben. Typischerweise ist es jedoch im späten Krankheitsverlauf zu beobachten, wenn die Viruslast im Nasopharynxsekret gering ist und am Detektionslimit der PCR Methode liegt. Bei geringer Viruslast ist auch die korrekte Probengewinnung für den Virusnachweis besonders wichtig. Zur Dokumentation, dass keine Virusausscheidung mehr erfolgt, wird daher ein zweimalig negativer PCR Test im Abstand von  $\geq 24$  Stunden empfohlen. (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/novel-coronavirus-sars-cov-2-discharge-criteria-confirmed-covid-19-cases>)

##### **1.1.4.1. Positivität für nur ein PCR Target**

Wenn ein PCR Test auf der Amplifikation von zwei (oder mehr) Zielsequenzen von SARS-CoV-2 basiert und nur eine davon positiv ist, während die andere negativ ist, sind grundsätzlich mehrere Ursachen in Betracht zu ziehen:

- Die Virusmenge in der Probe liegt an der Nachweisgrenze des Tests
- Ein technischer Fehler in der Analyse der Probe (sowohl falsch positiv als auch falsch negativ möglich)
- Eine Mutation in einer der Zielsequenzen von SARS-CoV-2
- Das Vorliegen eines anderen Coronavirus als SARS-CoV-2

Das PCR Ergebnis ist in diesen Fällen in Zusammenschau mit den Rohdaten (frühe oder späte Amplifikation des Targets) und den molekulargenetischen Charakteristika des Assays zu bewerten. Wenn ein technischer Fehler ausgeschlossen werden kann, wird in der aktuellen epidemiologischen Situation empfohlen, die Amplifikation von nur einem PCR Target als positives Testergebnis und damit als Hinweis auf das Vorliegen einer Infektion mit SARS-CoV-2 zu werten. Dies ergibt sich aus der Überlegung, dass derzeit nur ein humanpathogenes Betacoronavirus zirkuliert, dass SARS-CoV-2 eine genetische Diversität aufweist, dass „schwach-positive“ oder „nicht auswertbare“ Ergebnisse möglicherweise Unsicherheiten im Meldewesen und in behördlichen Abläufen mit sich bringen und dass allfällige falsch-negative Ergebnisse die Adhärenz an Isolations- und Quarantänemaßnahmen untergraben könnten.

Davon zu differenzieren ist, dass manche Testsysteme von vorneherein nur auf den Nachweis von Gensequenzen des Genus Betacoronavirus oder des Subgenus Sarbecovirus ausgerichtet sind, sodass der spezifische Nachweis von SARS-CoV-2 eine anschließende Sequenzierung des PCR Produkts notwendig machen würde ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/peiris-protocol-16-1-20.pdf?sfvrsn=af1aac73\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/peiris-protocol-16-1-20.pdf?sfvrsn=af1aac73_4); <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>).

Wenn bei einem Patienten wiederholt nur eine Gensequenz nachgewiesen werden kann und das Ergebnis nicht am Detektionslimit des Tests liegt, sind weitere Bestätigungstests zu erwägen. Gegebenenfalls

sollen die Spezimina nach vorheriger Kontaktaufnahme an ein Referenzlabor für SARS-CoV-2 weitergeleitet werden; das Österreichische Referenzlabor ist das Zentrum für Virologie der Medizinischen Universität Wien.

#### **1.1.4.2. Negative PCR Ergebnisse**

Ein einmalig negatives PCR-Ergebnis schließt eine SARS-CoV-2-Infektion nicht zu 100% aus. Bei begründetem Verdacht auf SARS-CoV-2-Infektion und initial negativem PCR Ergebnis, sollte zwischen Kliniker und Labormediziner eine erneute Probenentnahme und -untersuchung abgesprochen werden. Diese Empfehlung wird durch Fallserien gestützt, wonach die PCR bei epidemiologisch, klinisch und CT-morphologisch definierten Verdachtsfällen initial negativ sein kann (Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9. Radiology. 2020 Feb 12:200343. doi: 10.1148/radiol.2020200343.).

Falsch-negative Ergebnisse können insbesondere in der Präanalytik begründet sein und z.B. auf schlechter Probenqualität, langer Probenlagerung, unsachgemäßem Probentransport oder ungünstigem Zeitpunkt der Probenentnahme, bezogen auf den Krankheitsverlauf, beruhen. In der Analytik können Inhibition der PCR oder Mutation des Virus eine Rolle spielen (Clin Infect Dis. 2020 Mar 4. pii: ciaa203. doi: 10.1093/cid/ciaa203.). Ersteres kann durch Verwendung einer internen Kontrolle für Nukleinsäure-Extraktion und -Amplifikation erkannt werden.

#### **1.1.4.3. Berücksichtigung des Ct-Wertes**

In der Literatur wird eine Korrelation der Viruslast im Untersuchungsmaterial und der Anzuchtbarkeit der in der Probe enthaltenen Viren in Zellkultur beschrieben (Eur J Clin Microbiol Infect Dis 39, 1059–1061 (2020). doi:10.1007/s10096-020-03913-9). Näherungsweise entspricht die PCR Positivität zu einem späten Zeitpunkt im Reaktionsverlauf (meist angegeben als hoher Ct-Wert) einer niedrigen Viruslast in der Probe. Die Empfehlung des Gesundheitsministeriums zur „Entlassung von COVID-19-Fällen aus der Absonderung“ vom 09.07.2020 nennt auf Basis von Empfehlungen des RKI einen Ct-Wert von größer 30 als Grenze für eine schwach positive Probe.

Aus labordiagnostischer Sicht ist eine allgemein gültige Definition eines solchen Grenzwertes in Frage zu stellen. Die meisten SARS-CoV-2 PCR Tests sind nicht für eine Quantifizierung der Viruslast validiert. Der Ct-Wert einer Probe wird von der Präanalytik (Art der Probengewinnung, Probenlagerung), der RNA Extraktion und dem PCR-Verfahren entscheidend beeinflusst. Ringversuche zeigen daher relevante Unterschiede im Ct-Wert derselben Probe in unterschiedlichen Laboren (Görzer et al. Journal of Virology. doi:10.1016/j.jcv.2020.104537 und Matheussen et al. Euro Surveill. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.27.2001223). Eine gute Übereinstimmung der Ct-Werte eines bestimmten Tests mit jenen der dahingehend publizierten Tests ist jedoch eine Grundvoraussetzung für diese Beurteilung. Dies bedarf spezifischer interer und externer Qualitätskontrollen und sollte daher auch in zukünftigen Rundversuchsprogrammen gesondert berücksichtigt werden.

Unabhängig von analytischen Überlegungen, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass der Zusammenhang zwischen Viruslast (bzw. Ct-Wert) und Anzuchtbarkeit der Viren in Zellkultur vor allem bei Proben im späten Krankheitsverlauf von COVID-19 Patienten (zum Teil mehrere Wochen nach Symptombeginn) nach erhoben wurde. Hingegen gibt es keine hinreichenden Daten zum Zusammenhang zwischen Viruslast am Beginn der Erkrankung und Infektiosität. Entsprechend beziehen sich auch die Überlegungen des RKI zur Berücksichtigung des Ct-Wertes vor allem auf das Entlassungsmanagement von Patienten nach Ende der symptomatischen Krankheitsphase.

Bei der Interpretation des Ct-Wertes sind daher unbedingt mehrere Einflussfaktoren wie der Zeitpunkt im Erkrankungsverlauf und die Qualität der Probennahme sowie die Materialart bzw. der Abstrichort, die Aufarbeitung und das verwendete Testsystem zu berücksichtigen. Aus dem Ct-Wert alleine ist ohne Berücksichtigung dieser Einflussfaktoren aus Sicht der ÖGLMKC keine sichere Aussage zur Infektiosität ableitbar. Zu fordern wäre in diesem Zusammenhang die Entwicklung quantitativer SARS-CoV-2 PCR Tests, die dem Wunsch nach einer quantitativen Beurteilung der Viruslast besser entsprechen.

### 1.1.5. Pool-Testung

Beim sogenannten Pool-Testen wird eine definierte Menge des Ausgangsmaterials mehrerer Einzelproben zu einem Pool zusammengefasst und anschließend nur die resultierende Poolprobe mittels PCR analysiert. Sofern das Ergebnis negativ ausfällt, wird davon ausgegangen, dass jede im Pool enthaltene Probe als negativ anzusehen ist. Sofern der Pool positiv getestet wird, wird der Pool aufgelöst und die enthaltenen Proben jeweils einzeln analysiert. Die Methode des Pool-Testens zielt vorrangig auf eine Steigerung der Effizienz zumeist unter limitierten Testressourcen ab (Hanel et al, arXiv:2003.09944). Zur Minimierung der Risiken einer potenziellen Probenverwechslung sollte nach Möglichkeit auch das Probenpooling selbst weitgehend maschinell automatisiert werden.

Aus labortechnischer Sicht ist jedenfalls zu prüfen, ob das Pool-Testing im Rahmen der Testzulassung (CE/IVD) überprüft wurde und der Test für diese Anwendung zugelassen ist. Sofern dies nicht zutrifft, liegt die Verantwortung beim durchführenden Labor und es ist laborseitig eine dokumentierte Validation durchzuführen. Da es durch den zunehmenden Verdünnungseffekt bei steigender Poolgröße jedenfalls zu einem Sensitivitätsverlust kommt und somit Proben mit niedriger Viruskonzentration eventuell nicht mehr detektiert werden, wird empfohlen, das Verfahren nur für nicht-anlassbezogene oder epidemiologische Untersuchungen anzuwenden, von einer Pool-Testung von COVID-19 Verdachtsfällen wird abgeraten. Die maximale Pool-Größe ist sowohl durch das Detektionslimit des Testverfahrens als auch durch die epidemiologische Situation limitiert. Aus epidemiologischer Sicht wird in Zusammenschau mit der aktuell vorliegenden Literatur (J Med Virol. doi:10.1002/jmv.25971) empfohlen, in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Prävalenz, eine Poolgröße von maximal 10 Proben pro Pool nicht zu überschreiten. Eine zu hohe Poolgröße kann bei einer hohen Prävalenz dazu führen, dass zu viele Pools aufgelöst werden müssen und die Methode somit nicht mehr effizient bzw. ressourcenschonend ist. In Abhängigkeit von der analytischen Sensitivität des Testverfahrens kann die maximal akzeptable Pool-Größe jedoch auch bei deutlich weniger als 10 Proben liegen.

### 1.2. Direkter Virusnachweis mittels Antigentest

Beim Antigentest handelt es sich um einen direkten Virusnachweis, der **virale Proteine** in respiratorischen Probenmaterialien immunologisch detektiert. Überwiegend kommen dafür **Point-of-Care** Systeme bzw. Schnelltestformate zum Einsatz. Die Durchführung des Antigen-Test erfordert daher im Gegensatz zum PCR-Test keine spezielle Laborausstattung und kann außerhalb von medizinischen Laboratorien erfolgen. Durch die rasche Verfügbarkeit des Ergebnisses eignen sich Antigen-Schnelltests für eine dezentrale Testung symptomatischer Personen im Rahmen der Differentialdiagnose respiratorischer Infektionen.

Die **Nachweisgrenze** von Antigentests ist um mehrere Größenordnungen höher als jene der PCR, sodass eine hohe Konzentration viraler Partikel in der Probe erforderlich ist, um eine SARS-CoV-2 Infektion mittels Antigentest verlässlich nachzuweisen. So formuliert die WHO für den Nachweis einer akuten SARS-CoV-2-Infektion in symptomatischen Personen eine Mindest-Nachweisgrenze äquivalent zu  $10^6$  (akzeptabel) oder besser  $10^4$  (wünschenswert) Genomkopien/ml für Antigentests (Target product profiles for priority diagnostics to support response to the COVID-19 pandemic, WHO, 2020). Die PCR gilt mit ihrer deutlich besseren analytischen Sensitivität (Nachweisgrenze im Bereich von  $10^1$  bis  $10^2$  Genomkopien/ml) daher weiterhin als Referenzmethode des direkten Virusnachweises. Durch die deutlichen Unterschiede in der Nachweisgrenze sind alternative Methoden der Probenentnahme (wie z.B. Rachenspülflüssigkeit) oder der Probenbearbeitung (wie z.B. Pool-Testung), die für PCR Tests evaluiert worden sind, nicht auf Antigentests übertragbar. Die Probenentnahme und Präanalytik muss daher nach den jeweiligen Herstellerangaben erfolgen, sämtliche Abweichungen davon müssen für den jeweiligen Test gesondert validiert werden.

An **klinischen Leistungsdaten** für den Einsatz von Antigentests in Situationen, in denen eine PCR Testung nicht oder nicht ausreichend rasch zur Verfügung steht, formuliert die WHO bei symptomatischen Patienten eine Sensitivität von  $\geq 80\%$  und eine Spezifität von  $\geq 97\%$  als akzeptable bzw. eine Sensitivität von  $\geq 90\%$  und eine Spezifität von  $\geq 99\%$  als wünschenswert (Target product profiles for priority diagnostics to support response to the COVID-19 pandemic, WHO, 2020). Bei der Beurteilung der von Hersteller angegebenen Leistungsdaten ist zu berücksichtigen, ob die untersuchte Patientenpopulation für den

geplanten Einsatz des Antigentests repräsentativ ist, dies gilt insbesondere auch für den Einsatz bei asymptomatischen Personen. Aktuell sind nur wenige herstellerunabhängigen Evaluierungen von Antigen Tests veröffentlicht. Erste Publikationen und eigene Daten deuten jedoch auf erhebliche Leistungsunterschiede zwischen den untersuchten Antigen-Tests hin, was die Notwendigkeit einer herstellerunabhängigen Validierung betont.

Geeignete Antigen-Teste können dort eine **sinnvolle Ergänzung der PCR-Testkapazitäten** darstellen, wo in der frühen Phase der Infektion schnell (vor Ort, POCT) eine erste (Vor-)Entscheidung über das mögliche Vorliegen einer übertragungsrelevanten Infektion bei einer Person gefällt werden soll (Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: interim guidance, WHO, 2020; RKI). Die Bewertung der Ergebnisse von In vitro-Diagnostika erfordert grundsätzlich Sachkunde und die Einbeziehung von Kenntnissen über die Testindikation, die Qualität der Probenahme und die Konsequenzen eines positiven oder negativen Ergebnisses (RKI). Dies gilt insbesondere für den Einsatz von Antigentests in einem Point-of-Care Setting.

### 1.2.1. Bewertung der Ergebnisse von Antigen-Tests

Ein **negatives Ergebnis** eines Antigen-Tests schließt eine Infektion mit SARS-CoV-2 nicht aus. Insbesondere, wenn eine niedrige Viruskonzentration in der Probe vorliegt, wie es in der frühen Inkubationsphase und in der späten Phase der Infektion typisch ist, kommt es häufig zu falsch negativen Ergebnissen, sodass die klinische Sensitivität des Antigen-Tests hier jener der PCR unterlegen ist. Dies ist bei der Definition von Einsatzgebieten und bei der Interpretation negativer Ergebnisse unbedingt zu berücksichtigen. Bei einem hohen klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2 Infektion ist bei negativem Antigen-Testergebnis eine neuerliche Testung mittels PCR indiziert. Wenn ein Antigentest im Rahmen eines regelmäßigen Testkonzepts zum Einsatz kommt, kann diese Limitation potentiell durch eine hohe Frequenz der Testung teilweise kompensiert werden.

Ein **positives Ergebnis** eines Antigen-Tests spricht – bei entsprechender Symptomatik – für das Vorliegen einer Infektion mit SARS-CoV-2. Falsch positive Resultate wurden in variablem Ausmaß beschrieben (<https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/potential-false-positive-results-antigen-tests-rapid-detection-sars-cov-2-letter-clinical-laboratory>; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.12.20230292v1>). Ein Ausschluss falsch positiver Testergebnisse kann durch eine Bestätigung mittels PCR erfolgen. Ob dies im Einzelfall notwendig ist oder ob die Spezifität des verwendeten Antigentests ausreichend ist, hängt entscheidend von der Vortestwahrscheinlichkeit ab, sodass die aktuelle epidemiologische Situation und die Symptomatik der getesteten Person bei dieser Überlegung berücksichtigt werden soll.

### 1.3. Indirekter Virusnachweis mittels Antikörpertest

Immunologische Tests zur serologischen Untersuchung weisen Antikörpern gegen Coronavirus SARS-CoV-2 im Blut von Patienten nach, welche im Rahmen der Immunreaktion des Patienten gegen SARS-CoV-2 gebildet werden. Der zeitliche Verlauf bis zur Nachweisbarkeit von Antikörpern im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion kann individuell variieren und ist für viele Tests noch nicht abschließend untersucht. Im Allgemeinen wurde ein Beginn der Serokonversion etwa 10-14 Tage nach Symptombeginn beschrieben (Nat Med. 2020 Apr 29; doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1).

Die verfügbaren Antikörpertests unterscheiden sich in folgenden Punkten:

- **Antikörper-Klasse:** Die Testsysteme weisen entweder isoliert IgG, IgM und IgA Antikörper gegen SARS-CoV-2 nach oder binden im Sandwichverfahren alle reaktiven Antikörper ohne Isotypendifferenzierung (sog. „Total Antibody Assays“). Die Kinetik der jeweiligen Antikörperklasse unterscheidet sich im Krankheitsverlauf und wirkt sich daher je nach Zeitpunkt der Probenentnahme auch auf die klinische Sensitivität eines Antikörpertests aus. Typischerweise treten IgM und IgA Antikörper etwas früher auf, während IgG Antikörper dafür länger nachweisbar bleiben. Für SARS-CoV-2 wurde ein vergleichsweises frühes Auftreten von IgG Antikörpern beschrieben (Lancet. 2020 Mar 23; doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1.)

- **Antikörper-Spezifität:** Für die Antikörpertests werden virale Proteine verwendet, an welche die Antikörper der Patienten binden. In unterschiedlichen Testsystemen können verschiedene Proteine von SARS-CoV-2 als Antigen für den Antikörpernachweis genutzt werden. Hieraus kann sich ein entscheidender Unterschied in der Spezifität und Sensitivität des Tests ergeben. SARS-CoV-2 weist große Ähnlichkeiten zu SARS-CoV (seit 06/2004 nicht mehr zirkulierend) und MERS-CoV (Ursprung auf die Arabische Halbinsel beschränkt mit geringer Aktivität) auf, zu den ebenfalls verwandten, saisonal auftretenden niedrig pathogenen humanen Coronaviren (HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43 und HCoV-229E) ist eine Ähnlichkeit in deutlich geringerem Umfang vorhanden. Für viele Antikörpertests dürfte – nach derzeitigem Wissensstand – die Kreuzreaktivität mit Antikörpern gegen saisonale Coronaviren nur eine untergeordnete Rolle spielen. Falsch positive Ergebnisse finden sich aber (in unterschiedlichem Ausmaß) bei allen Antikörpertests und werden gehäuft nach anderen (viralen und auch nicht-viralen) Infektionen, bei Autoimmunerkrankungen oder anderen Zuständen mit Aktivierung des Immunsystems beobachtet.
- **Art der Testdurchführung:** Die Art der verfügbaren Tests reicht von klassischen Labortests, wie Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) oder technische Varianten von Chemiluminescence Immunoassays (CLIA) bis zu „Schnelltests“ welche eine Analyse einzelner Blutproben ohne umfangreiches Equipment erlauben. Letztere sind oftmals immunchromatographische „lateral flow“ Verfahren, welche ähnlich einem Schwangerschafts-Teststreifen auch für die Heimanwendung durch Laien gedacht sind. Demgegenüber eignen sich klassische Labortests für die standardisierte Abarbeitung großer Mengen an Antikörpertests, benötigen aber hierzu eine entsprechende apparative Ausstattung, sowie qualifiziertes medizinisches Personal.
- **Art des Ergebnisses:** Je nach Art des Testsystems ist das Ergebnis des Antikörpertests rein qualitativ (positiv/negativ) oder quantitativ. Quantitative Tests haben potentiell den Vorteil, die Dynamik von Anstieg bzw. Abfall des Antikörpers beurteilen zu können. Aktuell sind am Markt vorwiegend Testsysteme vorhanden, welche rein qualitative Ergebnisse liefern.

Für viele am Markt befindliche Antikörpertests gibt es aktuell nur unzureichende Daten zur Sensitivität und Spezifität, welche in vom Hersteller unabhängigen Studien ermittelt wurden. Es werden aber zu diesem Thema laufend neue Arbeiten veröffentlicht, vorwiegend sogenannte „Preprints“, also Vorveröffentlichungen ohne Peer-Review, von welchen viele in den nächsten Monaten als überprüfte wissenschaftliche Fachartikel erscheinen dürften. Für die diagnostische Anwendung ist es entscheidend, dass diese Daten in einem für die klinische Fragestellung relevanten Kollektiv von Patienten bzw. gesunden Personen erhoben worden sind. So können Daten zur klinischen Sensitivität und Spezifität eines Tests, welche bei COVID-19 Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf erhoben wurden, nicht für die Fragestellung einer COVID-19 Diagnose bei Symptombeginn umgelegt werden.

Wenn die Indikation für einen Antikörpertest gestellt wird, so sollen vor allem solche Tests zur Anwendung kommen, die nach aktuellem Stand der Technik die höchste Spezifität, Sensitivität, und Präzision aufweisen und deren Leistungsdaten vom jeweiligen Labor verifiziert wurden. Die ÖGLMKC empfiehlt daher serologische Untersuchungen für SARS-CoV-2 nur in medizinischen Laboratorien durchzuführen und patientennahe serologische Schnelltests nur in Ausnahmefällen einzusetzen.

Zusammenfassend sind nach derzeitigem Kenntnisstand serologische Tests alleine (ohne PCR) weder zum diagnostischen Nachweis noch zum Ausschluss einer akuten Infektion durch SARS-CoV-2 geeignet. Es kann jedoch im Einzelfall sinnvoll sein, Anti-SARS-CoV-2 Antikörpertests ergänzend zu PCR Analysen durchzuführen, insbesondere, wenn mehrere Serumproben im Krankheitsverlauf mit einem validen Antikörpertest untersucht werden. Wesentlich bedeutsamer sind Antikörpertests für epidemiologische Studien zur Einschätzung der Dunkelziffer an COVID-19 Infektionen, welche nicht durch PCR-Nachweis bestätigt wurden. Von einer unkritischen Anwendung von Antikörpertests empfiehlt die ÖGLMKC weiterhin Abstand zu nehmen.

### **1.3.1. Potentielle Anwendungen von Antikörpertests gegen SARS-CoV-2**



- Nach derzeitigem Kenntnisstand eignen sich serologische Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 insbesondere für **epidemiologische Analysen** zu durchgemachten Infektionen in der Bevölkerung.
  - Ein falsch positives Ergebnis eines Antikörpertests könnte dazu führen, dass die Prävalenz überschätzt wird. Aus diesem Grund ist die Verwendung von Antikörpertests mit sehr hoher Spezifität (in der Regel >99%) notwendig und/oder die Überprüfung positiver Testergebnisse mit einem zweiten, unabhängigen Testsystem.
- In der **Diagnostik einer SARS-CoV-2 Infektion** bei einem individuellen Patienten ist der **Antikörpernachweis dem direkten Virusnachweis mittels PCR unterlegen**
  - Diese gilt insbesondere für die **Frühphase** der Erkrankung. Ein falsch negatives Ergebnis eines Antikörpertests kann besonders in der Frühphase der Erkrankung dazu führen, dass die Möglichkeit einer SARS-CoV-2 Infektion bei einem Patienten fälschlicherweise ausgeschlossen wird.
  - Ein weiteres Problem könnte sich bei **immunsupprimierten Personen** mit angeborenen oder erworbenen Störungen des Immunsystems ergeben, welche manchmal verspätet, keine bzw. für eine für den serologischen Nachweis oder zu geringe Mengen an Antikörpern bilden. Für diese Personengruppe ist die Aussagekraft eines negativen SARS-CoV-2 Antikörpertests eingeschränkt.
  - In der **Spätphase** der Erkrankung kann ein positiver Antikörpertest hingegen diagnostisch hilfreich sein; insbesondere, wenn kein aussagekräftiger PCR Test vorliegt. Die Aussagekraft eines positiven Antikörperbefundes ist am höchsten, wenn im Verlauf der Erkrankung mehrere Blutproben im zeitlichen Abstand mit einer dokumentierten Serokonversion vorliegen.
- Es wird derzeit angenommen, dass nach einer SARS-CoV-2 Infektion ein gewisser **immunologischer Schutz** vor einer neuerlichen Infektion besteht (die Dauer der Immunität und das klinische Ausmaß sind bislang jedoch unklar). Grundsätzlich ist ein Antikörpernachweis mit einem hinreichend spezifischen Test zum Nachweis einer durchgemachten Infektion geeignet. Derzeit gibt es jedoch noch zu wenig aussagekräftige Daten, welche Antikörper in welcher Höhe einen wirksamen immunologischen Schutz gegen eine neuerliche SARS-CoV-2 Infektionen reflektieren. Goldstandard zum Nachweis immunologisch aktiver Antikörper gegen SARS-CoV-2 ist ein Neutralisationstest. Ob und wie gut die mit einem bestimmten serologischen Test nachgewiesenen Antikörper mit einem Virus-neutralisierenden Effekt korrelieren, ist für die meisten Tests noch ungenügend belegt.
  - Ein falsch positives Ergebnis eines Antikörpertests kann dazu führen, dass man für eine Person fälschlicherweise eine Immunität gegen SARS-CoV-2 annimmt. Wenn für eine solche Person keine Schutzmaßnahmen gelten, besteht die Gefahr einer Infektion mit SARS-CoV-2 und in Folge einer Übertragung an Kontaktpersonen.
  - Bei Genesenen COVID-19 Patienten (Diagnose PCR-gesichert) kommen serologische Tests zur Anwendung, um das Ausmaß der Antikörperbildung zu beurteilen. Dies ist insbesondere von unmittelbarer Relevanz, wenn Plasmapräparate von Genesenen (im Rahmen von Studien) zur passiven Immunisierung Erkrankter verwendet werden. Klassische Antikörpertests können hierbei als Vorscreening zur Anwendung kommen. Goldstandard zum Nachweis immunologisch aktiver Antikörper ist der Neutralisationstest.

### 1.3.2. Bewertung eines positiven Antikörperbefundes

Ein positiver Antikörperbefund ist grundsätzlich in Zusammenschau der Spezifität des verwendeten Testsystems, erwarteter Seroprävalenz und klinischen Informationen zum Patienten zu interpretieren. Aktuell sind bereits mehrere SARS-CoV-2 Antikörpertests verfügbar, welche in sehr großen Kohorten (>1000 Individuen) hohe Spezifitäten mit >99% und z.T. >99,5% erreichen.

- Die höchste Aussagekraft hat ein positiver Antikörpertest, wenn die Serokonversion im Verlauf der Erkrankung dokumentiert wird.

- Wenn die klinische Präsentation und die Bildgebung eindeutig für COVID-19 sprechen (also eine entsprechend hohe Vortestwahrscheinlichkeit vorliegt) und der direkte Virusnachweis mittels PCR Testung nicht bzw. zu spät durchgeführt wurde (und daher negativ ist), kann ein positiver Antikörperbefund den Verdacht auf COVID-19 erhärten.
- Der positiv prädiktive Wert eines Testergebnisses ist vor allem von der Spezifität des verwendeten Testsystems und der Prävalenz der Erkrankung abhängig. Mit Stand 23.07.2020 ist in Österreich die Häufigkeit von COVID-19 Fällen mit 226/100.000 Einwohnern oder 0,23% der Bevölkerung dokumentiert. Die Dunkelziffer von unbekanntem Infektionen ist zwar nicht genau bekannt, aber selbst wenn man von einer sehr hohen Dunkelziffer ausgeht und ein Vielfaches der bestätigten Fälle annimmt, wird die Österreich-weite Seroprävalenz 1% kaum überschreiten. Bei einem hypothetischen Antikörpertest mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 99% ergibt sich unter Berücksichtigung der angenommenen Prävalenz für die Allgemeinbevölkerung von 1% ein positiv prädiktiver Wert von 50%. Mit anderen Worten, der Test ist selbst bei einer hohen Spezifität von 99% im Kontext einer sehr niedrigen Prävalenz zumindest gleich oft falsch positiv wie richtig positiv. Die Wertigkeit eines positiven Antikörperbefundes bei asymptomatischen Personen oder bei Patienten mit untypischer klinischer Präsentation ist daher kritisch zu sehen.
- Einzelne Anbieter haben ihren Antikörpertest gegenüber einem Goldstandard zum Nachweis immunologisch aktiver Antikörper gegen SARS-CoV-2 (Neutralisationstest) validiert. Da SARS-CoV-2 erst vergleichsweise rezent entdeckt wurde, ist noch nicht bekannt, wie das klinische Ausmaß einer Immunität einzuschätzen ist und wie lange diese anhält. Bei einigen Patienten wurde eine Reduktion bzw. ein Verlust neutralisierender Antikörper binnen Monaten beschrieben. Die WHO hält in einer Stellungnahme vom 24.04.2020 fest, dass es derzeit keinen sicheren Beweis gibt, dass Menschen, die von einer COVID-19 Erkrankung genesen sind und Antikörper entwickelt haben, vor einer neuerlichen Infektion wirksam geschützt sind (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>). Die ÖGLMKC empfiehlt daher den Nachweis einer Immunreaktion – unabhängig vom jeweiligen Test und von spezifischen methodischen Limitationen – nach aktuellem Wissensstand nicht als Beweis einer vollständigen und anhaltenden Immunität gegen SARS-CoV-2 zu interpretieren.

### 1.3.3. Beispiele für die Befundinterpretation eines Antikörpertests

In der Befundinterpretation eines Antikörpertests soll ausdrücklich auf die Limitationen nach derzeitiger Datenlage hingewiesen werden. Ein Beispiel für die Interpretation eines positiven bzw. negativen Anti-SARS-CoV-2 IgG-Tests sind unten angeführt. Unbeschadet dessen kann und soll natürlich auch eine individuelle Befundinterpretation erfolgen. Diese kann auch die jeweilige lokal unterschiedliche Prävalenz von COVID-19 berücksichtigen.

- **Anti-SARS-CoV-2 IgG-Test positiv:**

Das positive Testergebnis ist ein Hinweis auf eine bestehende oder abgelaufene Infektion mit dem SARS-CoV-2 Virus. Seltene Kreuzreaktivitäten können nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Zu Ausmaß und Dauer einer Immunität kann aufgrund der aktuellen Datenlage derzeit keine Aussage getroffen werden.

Ein positiver IgG-Test schließt eine aktive Infektion nicht sicher aus. Bei entsprechender klinischer Symptomatik oder sonstigem Verdacht auf eine aktive Infektion ist zur Abklärung der Infektiosität die Durchführung eines SARS-CoV-2 PCR Tests aus respiratorischem Material erforderlich.

- **Anti-SARS-CoV-2 IgG-Test negativ:**

Ein negatives Testergebnis schließt den Kontakt mit dem SARS-CoV-2 Virus nicht sicher aus. Die Bildung von IgG-Antikörpern beginnt bei SARS-CoV-2 zwar relativ früh (10-14 Tage nach Symptombeginn), jedoch kann sowohl der Zeitpunkt des Beginns als auch die Menge der gebildeten Antikörper individuell schwanken, sodass ca. 3 Wochen nach Symptombeginn bei der Mehrzahl der COVID-19 Erkrankten spezifische Antikörper im Blut nachweisbar sind. Gleichzeitig wird in der Fachliteratur vermehrt über Fälle

berichtet, bei denen die Antikörperbildung sehr moderat ausfällt und daher nicht zwangsläufig in jedem Testsystem zu einem positiven Resultat führt.

Bei entsprechender klinischer Symptomatik oder sonstigem Verdacht auf eine aktive Infektion ist zur Abklärung der Infektiosität die Durchführung eines SARS-CoV-2 PCR Tests aus respiratorischem Material erforderlich und eine serologische Verlaufskontrolle empfohlen.

#### **1.4. Begriffsdefinitionen für die Eigenschaften diagnostischer Tests**

##### **1.4.1. Analytische Sensitivität und Spezifität**

Die analytische Sensitivität und Spezifität eines Testes beschreiben die Eignung eines Tests einen bestimmten Analyten (z.B. SARS-CoV-2 Nukleinsäuren) in einer Probe nachzuweisen. Diese Eigenschaften eines Labortests können durch eine reine technische Validation des Tests bestimmt werden.

Die **Nachweisgrenze** einer Methode beschreibt die niedrigste Konzentration des Analyten, die von dem Test verlässlich detektiert werden kann. Ein Test mit einer niedrigen Nachweisgrenze kann geringe Konzentrationen des Analyten nachweisen und hat eine hohe **analytische Sensitivität**.

Die **analytische Spezifität** eines Tests beschreibt die Fähigkeit des Tests nur den gesuchten Analyten zu erfassen und nicht durch andere Substanzen in der Probe (neben allgemeinen Störfaktoren beispielsweise auch andere Coronaviren) beeinflusst zu werden.

##### **1.4.2. Falsch negative und falsch positive Ergebnisse**

Unterschiede zwischen dem tatsächlichen Vorliegen einer Erkrankung und dem Ergebnis eines Labortests werden als falsch negative bzw. falsch positive Ergebnisse bezeichnet.

**Falsch negative** Personen sind erkrankte Patienten, welche der Test fälschlicherweise als gesund einstuft.

**Falsch positive** Personen sind eigentlich gesunde Personen, welche der Test fälschlicherweise als krank einstuft.

**Richtig negative** Personen sind gesunde Personen, welche der Test korrekterweise als gesund einstuft.

**Richtig positive** Personen sind erkrankte Patienten, welche der Test korrekterweise als krank einstuft.

##### **1.4.3. Klinische Sensitivität und Spezifität**

Die klinische Sensitivität und Spezifität eines Testes beschreiben die Eignung eines Labortests Erkrankte und Gesunde zu unterscheiden. Diese Eigenschaften eines Labortests können nur durch eine klinische Validation des Tests mit Patientenproben erhoben werden und sind nur für die klinische Situation gültig, für welche die verwendete Patientengruppe repräsentativ ist.

Die **diagnostische Sensitivität** beschreibt den Anteil der richtig positiven Testergebnisse bei Patienten mit einer Erkrankung und wird meist in % angegeben. Ein Test hat eine hohe diagnostische Sensitivität, wenn **wenige falsch negative** Ergebnisse auftreten.

Die **diagnostische Spezifität** beschreibt den Anteil der richtig negativen Testergebnisse bei Gesunden und wird meist in % angegeben. Ein Test hat eine hohe diagnostische Spezifität, wenn **wenige falsch positive** Ergebnisse auftreten.

##### **1.4.4. Positiv und negativ prädiktiver Wert (Vorhersagewert)**

Der Vorhersagewert eines Labortests ist neben seiner diagnostischen Sensitivität und Spezifität auch von der Häufigkeit bzw. Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung abhängig. Daraus ergibt sich, dass sich der Vorhersagewert desselben Labortests ändert, wenn die Häufigkeit einer Erkrankung wie COVID-19 in der Bevölkerung wesentlich steigt.

Der **positiv prädiktive Wert** ist die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Erkrankung vorliegt, wenn der Labortest positiv (pathologisch) ausfällt. Je höher die klinische Spezifität eines Labortests ist und je häufiger einer Erkrankung auftritt, desto höher ist der positiv prädiktive Wert des Testes.

Der **negativ prädiktive Wert** ist die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Erkrankung ausgeschlossen werden kann, wenn der Labortest negativ (normal) ausfällt. Je höher die klinische Sensitivität eines Labortests ist und je seltener einer Erkrankung auftritt, desto höher ist der negativ prädiktive Wert des Testes.

## **1.5. Qualitätssicherung**

### **1.5.1. Rechtliche Grundlagen**

Die Testung von Probenmaterial zu humandiagnostischen Zwecken mit Testkits und Geräten unterliegt dem österreichischen Medizinproduktgesetz (MPG) und dessen Ziel die Sicherheit und die qualitativ hochwertige Versorgung der Patienten und der Gesellschaft mit Medizinprodukten und labordiagnostischen Tests sicherzustellen. Eine konforme, qualitativ hochwertige und damit rechtlich zulässige Testung erfordert daher

- CE-gekennzeichnete Testkits oder
- korrekt durch das Laboratorium inhouse-validierte Testkits oder
- durch Ausnahmegenehmigung des Gesundheitsministeriums nach §32 Abs. 1 auf Antrag des Herstellers oder auf Basis von §113a zugelassene Testkits

Die Anforderungen des MPG einschließlich Qualitätssicherung gelten für jedes Labor, das Tests für Patienten durchführt, unabhängig vom rechtlichen Status oder allfälligen Krisensituationen und werden auch durch das Epidemiegesetz oder verwandte Regelungen nicht außer Kraft gesetzt. Grundlage des österreichischen Medizinproduktegesetzes sind die EU-Richtlinien 93/42 EG und 98/79 EG, an deren Vorgaben sich das nationale Recht zu halten hat. Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien im niedergelassenen Bereich wird durch eine Verordnung der Ärztekammer (genehmigt durch das Gesundheitsministerium) festgelegt. Qualitätssicherung in der medizinischen Laboranalytik im Spitalsbereich ist im Kur- und Krankenanstaltengesetz enthalten. Eine qualifizierte Empfehlung für die konkrete Umsetzung gibt die ÖNORM K 1950 auf Basis der internationalen Norm EN ISO 15189:2014.

Die maßgeblichen Regelungen zur Dokumentation für die Nachvollziehbarkeit und die Haftung der medizinischen Laboratorien sind zum Teil im MPG, zum Teil im Ärztegesetz und im Kranken- und Kuranstaltengesetz enthalten und sind für die Patienten und Behörden wichtig, um Nachfragen durchführen und ggf. Ansprüche durchsetzen zu können. Die in den Regelungen festgelegten Struktur- und Qualitätsanforderungen sind für eine korrekte medizinisch hochwertige Leistung von Laboratorien nicht nur rechtlich geboten, sondern auch eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Arbeit der klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzte, die auf medizinisch aussagekräftige Befunde und begleitende Expertise für ihre Arbeit am Patienten angewiesen sind.

Die Agentur für Gesundheits- und Ernährungssicherheit (AGES) ist rechtlich verpflichtet (§68 MPG) alle Laboratorien, die Medizinprodukte (in-vitro Diagnostika) anwenden, bei der Einhaltung dieser rechtlichen Bestimmungen zu überwachen und bei Verstößen entsprechend vorzugehen, damit die Gefährdung von Patienten und der Öffentlichkeit durch fehlerhafte Laboranalytik verhindert werden kann.

### **1.5.2. Bewertung von diagnostischen Tests**

In der gegenwärtigen Pandemiesituation sind die am Markt verfügbaren Testkits (in-vitro-Diagnostika) entweder mit Eilzulassungen für den amerikanischen Markt (FDA) genehmigt und danach von den Herstellern CE-gekennzeichnet worden oder sind überhaupt nur als Forschungskits verfügbar, bei denen keine nachvollziehbare Überprüfung der Qualität durch den Hersteller erfolgt ist, wobei Hersteller insbesondere jetzt bei SARS-CoV-2 Kits nur sehr lückenhaft überwacht werden können und trotzdem bei der Aufbringung des CE-Kennzeichens faktisch autonom sind. Damit ist auch bei CE-gekennzeichneten Tests erhöhte Vorsicht geboten. CE-gekennzeichneten Tests zur SARS-CoV-2 Diagnostik im Labor

unterliegen nach derzeitiger Gesetzeslage nicht der Notwendigkeit einer objektiven Bewertung der Herstellerangaben durch eine unabhängige benannte Stelle.

Bei Forschungskits muss jedes Labor selbst die volle Verantwortung für die Analytik und die klinische Verwertbarkeit der Befunde übernehmen (inhouse-Test), d.h. selbst die Validierung/Bewertung einschließlich von Abnahme und Transport der für den Test vorgesehenen Proben vornehmen, die sonst durch die industriellen Hersteller in aufwendigen Testverfahren durchgeführt werden. Dabei muss das Laboratorium dokumentieren, dass die Leistungsanforderungen im Anhang I der EU-Richtlinie 98/79 EG erfüllt sind und die Dokumentation ggf. der Behörde vorlegen können.

Die Europäische Kommission hat den aktuellen Stand der Literatur zu Leistungsdaten von SARS-CoV-2 Test zusammengefasst: „Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria - Working document of Commission services“ (Link: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40805>). Auch in diesem Dokument wird betont, dass für viele der Labortests keine unabhängigen Studien zur Beurteilung der Leistungsdaten vorliegen.

### **1.5.3. Validierung und Verifizierung von Labortest**

Jeder Labortest, der zu diagnostischen Zwecken an humanen Proben verwendet werden soll, muss vorab vom Labor auf seine Eignung überprüft werden. Dies gilt auch für CE-gekennzeichnete Tests. Die Norm EN ISO 15189:2014 unterscheidet hierfür zwischen einer Validierung und einer Verifizierung des Testverfahrens.

**Verifizierung:** validierte Untersuchungsverfahren von Herstellern (also CE-gekennzeichnete Tests), die ohne Veränderung benutzt werden, sind vor der Einführung in den routinemäßigen Gebrauch einer Verifizierung zu unterziehen. Die vom Hersteller angegebenen Leistungsmerkmale des Testes sind vom Labor zu verifizieren, insbesondere ist zu dokumentieren, dass die Leistungsmerkmale für die konkrete Anwendung im dem jeweiligen Labor ebenfalls erreicht werden.

**Validierung:** Erhebung der Leistungsmerkmale eines Untersuchungsverfahrens bzw. Labortests durch ein – in der Regel aufwendigeres – Evaluierungsverfahren im Labor. Eine Validierung kommt zur Anwendung, wenn keine validen Leistungsmerkmale eines vom Hersteller validierten Untersuchungsverfahrens vorliegen oder das Verfahren im Labor wesentlich modifiziert wurde. Insbesondere ist eine Validierung durchzuführen bei:

- nicht genormten Verfahren (nicht CE-gekennzeichneten Test, insbesondere allen „research use only“ Tests bzw. Forschungskits);
- für das Laboratorium gestalteten oder entwickelten Verfahren (inhouse-Tests);
- Standardverfahren, die außerhalb ihres vorgesehenen Anwendungsbereichs benutzt werden (CE-gekennzeichnete Tests, die für einen Zweck genutzt werden, für den sie der Hersteller nicht validiert hat);
- validierte und anschließend modifizierte Verfahren (CE-gekennzeichnete Tests, die im Labor mit wesentlichen Modifikationen zu den Herstellerangaben verwendet werden).

### **1.5.4. Praktische Hinweise**

Bei CE-gekennzeichneten Labortests für SARS-CoV-2 ist der Hersteller verpflichtet Leistungsdaten des Tests anzugeben. Die Qualität dieser Angaben ist bei den derzeit verfügbaren Tests äußerst unterschiedlich und wird derzeit nicht durch eine unabhängige benannte Stelle überprüft. Es obliegt daher dem Labor, die vom Hersteller angegebenen Leistungsdaten auf ihre Qualität zu überprüfen und zu beurteilen, ob die Validierung durch den Hersteller nach wissenschaftlichen Standards durchgeführt wurde. Darüber hinaus ist das Erreichen der Leistungsdaten im jeweiligen Labor zu verifizieren (siehe Validierung und Verifizierung von Labortest). In der Praxis zeigen sich häufige Probleme bei Herstellerangaben, auf die exemplarisch eingegangen werden soll.

### **1.5.5. Probandenauswahl zur Erhebung der klinischen Sensitivität und Spezifität**

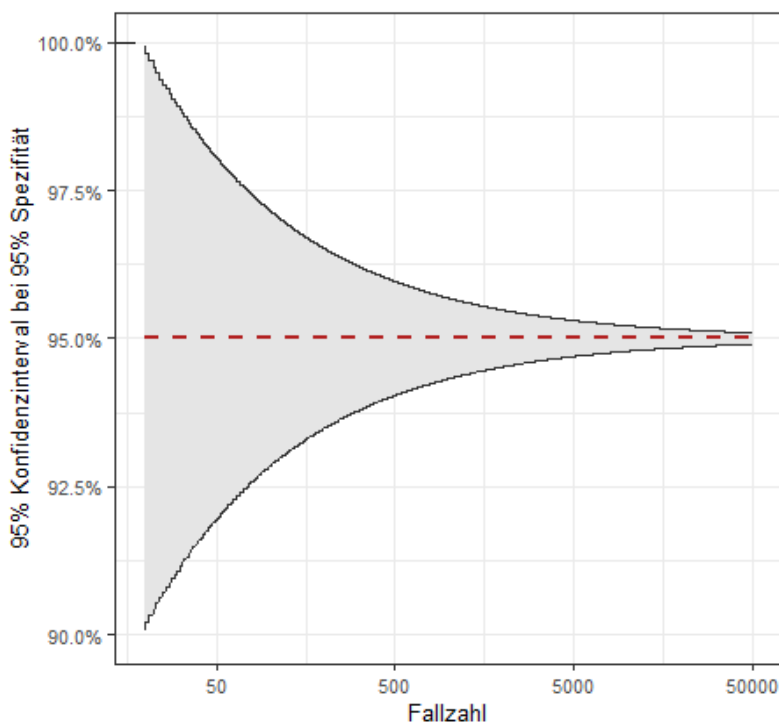
Idealerweise sollten klinische Sensitivität und Spezifität eines Untersuchungsverfahrens an einer Patientenkohorte erhoben werden, die für die klinische Fragestellung repräsentativ ist und auch eine Einschätzung des positiv bzw. negativ prädiktiven Wertes des Tests erlaubt. In der Praxis werden aufgrund

der Limitationen der testunabhängigen Definition von COVID-19 Patienten von nahezu allen Herstellern zwei unabhängige Patientenkohorten zur Erhebung der klinischen Sensitivität und Spezifität verwendet. So wird beispielsweise die klinische Sensitivität eines Anti-SARS-CoV-2 Antikörpertests an Patienten mit PCR-gesicherter COVID-19 Erkrankung erhoben. Unabhängig davon werden Seren von Probanden, die vor Auftreten von SARS-CoV-2 archiviert worden sind, zur Erhebung der Spezifität verwendet. Diese Vorgangsweise ist in der aktuellen Situation sinnvoll, hat aber gewisse Einschränkungen; insbesondere lassen sich aus solchen Untersuchungen keine unmittelbaren Schlüsse ableiten, die die Prävalenz von SARS-CoV-2 beinhalten. So ist es ausdrücklich unzulässig, aus der Summe dieser beiden Kohorten einen positiv bzw. negativ prädiktiven Wertes des Tests zu errechnen, wie es von einzelnen Herstellern getan wird. Eine solche Vorgangsweise würde die Prävalenz von COVID-19 mit jener gleichsetzen, die sich aus einer beliebigen Zusammenstellung dieser beiden Kohorten ergibt.

Bei der Beurteilung der klinischen Sensitivität, ist es besonders entscheidend, dass die Patientenkohorte für die jeweilige Fragestellung repräsentativ ist. Wenn beispielsweise die klinische Sensitivität eines Anti-SARS-CoV-2 Antikörpertests ausschließlich bei hospitalisierten Patienten in einem späten Krankheitsstadium getestet wurde, ist es unzulässig, diese Ergebnisse ohne weitere Testung auf ambulante Patienten in der Frühphase der Erkrankung bei Symptombeginn umzulegen. Etliche Hersteller sind daher dazu übergegangen die klinische Sensitivität in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium anzugeben.

#### 1.5.6. Zu geringe Fallzahl und fehlende Angaben von Konfidenzintervallen

„Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria - Working document of Commission services“ (Link: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40805>), betont die Notwendigkeit 95% Konfidenzintervalle für die Ergebnisse diagnostische Sensitivität und Spezifität eines Labortests anzugeben, welche im Rahmen einer klinischen Studie anhand einer geeigneten Kohorte untersucht wurde. In diesem Zusammenhang ist die Fallzahl der untersuchten Probanden wesentlich. Abbildung 1 zeigt den Zusammenhang zwischen Fallzahl und Breite des Konfidenzintervalls bei einem Test mit 95% Spezifität nach Bruderer (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03538.x>).



**Abbildung 1:** Beispiel zum Zusammenhang zwischen Breite des 95% Konfidenzintervall und der Fallzahl, mit folgenden Annahmen: 95% Spezifität, Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha=0.05$ , 1% Prevalenz

Wenn beispielsweise ein Hersteller die diagnostische Spezifität eines Anti-SARS-CoV-2 Antikörpertests anhand von nur 50 Probanden überprüft und sich bei diesen 50 Proben kein falsch positives Ergebnis zeigt, ist die Aussagekraft dieser Testevaluierung relativ gering, obwohl die Spezifität nominell bei 100% liegt. Einzelne Hersteller haben Anti-SARS-CoV-2 Antikörpertests bei mehr als 1.000 Probanden evaluiert, was zu statistisch aussagekräftigeren Ergebnissen mit engem Konfidenzintervall führt.

### **1.5.7. Externe Qualitätskontrollen**

Ringversuche (bzw. Rundversuche) sind ein wesentliches Mittel der externen Qualitätssicherung. Hierzu werden von einer externen Stelle Proben an die teilnehmenden Labore versandt. Die Ringversuchsproben sind im Labor wie Patientenproben einzusetzen und abzuarbeiten. Die Ergebnisse werden vom Labor rückgemeldet und von der Ringversuchsleitung beurteilt. Sowohl für SARS-CoV-2 PCR Tests als auch für Anti-SARS-CoV-2 Antikörpertests sind mittlerweile Ringversuche unterschiedlicher Anbieter verfügbar. Die ÖGLMKC spricht sich für eine verpflichtende Teilnahme an Ringversuchen für SARS-CoV-2 Tests aus. Für ausnahmslos alle Labore, die SARS-CoV-2 Analysen am Menschen durchführen, sind sanktionierbare Regelungen zur Sicherstellung der erforderlichen Qualität in der Anwendung der in-vitro-Diagnostika unerlässlich.

#### **1.5.7.1. Beurteilung von Ergebnissen in SARS-CoV-2 PCR Rundversuchen**

Publizierte Daten des INSTAND Rundversuchs SARS-CoV-2 Virusgenom-Nachweis April 2020 haben zu Spekulationen über die Spezifität der SARS-CoV-2 PCR geführt. Im diesem Rundversuch wurden für eine negative Proben 1,4% falsch positive Ergebnisse rückgemeldet. Die Daten eines Rundversuchs können aber nicht direkt auf Spezifitätsdaten eines Assays umgelegt werden sondern spiegeln vielmehr die Qualität der teilnehmenden Labore wider. Diese 1,4% beziehen sich auf einige wenige Labore, die ein falsches Ergebnis rückgemeldet haben. Dies entspricht nach Einschätzung der ÖGLMKC und der ÖQUASTA keiner zufälligen Verteilung, sondern ist überwiegend auf Probleme mit dem Probenhandling, der Testdurchführung oder der Ergebniseingabe im jeweiligen Labor zurückzuführen. In diesem Sinn sind Rundversuche besonders wichtig, um Probleme im jeweiligen Labor zu erkennen und dann den gesamten Prozess im Labor von der Probenannahme bis zur Befundausgabe auf mögliche Fehlerquellen zu re-evaluieren. Es kann daraus aber keinesfalls eine allgemeine Aussage zur Spezifität von SARS-CoV-2 PCR Tests abgeleitet werden. Im Realbetrieb großer, hoch-qualitativ arbeitender medizinischer Labore sind falsch positive PCR-Ergebnisse eine absolute Rarität und die Spezifität von SARS-CoV-2 PCR Tests liegt nach internen Auswertungen von Screeninguntersuchungen unter Berücksichtigung zusätzlicher Testergebnisse der Personen bei >99,9% [Von dieser äußert geringen technischen falsch-positiv Rate sind asymptomatische Personen mit geringer Viruslast zu differenzieren, die im Rahmen von Screeninguntersuchungen erkannt werden können (siehe 1.1.4.3.)].

Im Rahmen von Rundversuchen werden bei Proben mit niedriger Viruslast auch häufig falsch negative Ergebnisse beobachtet (Görzer et al. Journal of Virology. doi:10.1016/j.jcv.2020.104537). Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass der verwendete Test nicht sensitiv genug ist, um Proben mit niedriger Viruslast verlässlich als positiv erkennen. Für solche Labore und Tests beurteilt die ÖGLMKC die Anwendung von Pool-Testung kritisch.

Solche Ringversuchsergebnisse zeigen klar, wie wichtig die Qualität der testenden Labore ist. Vor diesem Hintergrund beurteilt die ÖGLMKC die aktuelle gesetzliche Situation, die es nicht-medizinischen Laboren im Rahmen der COVID-19 Pandemie auf Grundlage des Epidemiegesetzes erlaubt, SARS-CoV-2 Tests durchzuführen, kritisch. Ausgebildetes Fachpersonal, umfassende Erfahrung mit molekularer Infektionsdiagnostik, wirksame Systeme der Qualitätssicherung und ärztliche Befundung sind Grundvoraussetzungen, um eine hochqualitative Versorgung für Österreich sicherzustellen. Die höchsten medizinischen Qualitätsansprüche müssen von Laboren, die SARS-CoV-2 PCR Tests durchführen, kompromisslos eingefordert werden.

## **2. Allgemeine Labordiagnostik bei COVID-19**

## 2.1. Umgang mit Blutproben und sonstigen Körperflüssigkeiten von COVID-19 Patienten

Neben respiratorischen Sekreten wurde Coronavirus SARS-CoV-2 mittels PCR auch im Stuhl sowie in Einzelfällen in Urin, Blut/Plasma und Liquor nachgewiesen. Obwohl keine Ansteckung über diese Körperflüssigkeiten (Urin, Blut/Plasma und Liquor) dokumentiert ist, kann eine solche derzeit nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die ÖGLMKC empfiehlt daher auf Basis der aktuellen Datenlage beim Arbeiten mit Blutproben von COVID-19 Patienten besonderes auf allgemeine Hygiene- und Schutzmaßnahmen zu achten und eine unnötige Aerosolbildung beim Probenhandling zu vermeiden. Für Stuhlproben von COVID-19 Patienten wird die potentielle Infektionsgefahr derzeit höher eingeschätzt, sodass die ÖGLMKC empfiehlt, die Analyse von Stuhlproben von COVID-19 Patienten oder Verdachtsfällen auf ein absolut notwendiges Minimum zu reduzieren und zusätzliche Schutzmaßnahmen zur Minimierung des Risikos einer potentiellen Infektion zu ergreifen. Im Zuge einer Laboranforderung ist dem Labor vom Einsender grundsätzlich mitzuteilen, dass es sich bei der Einsendung um Proben eines COVID-19 Patienten bzw. eines COVID-19 Verdachtsfalls handelt.

Im Detail erlauben wir uns dazu auf die Empfehlungen zum Umgang mit Untersuchungsmaterial von Covid-19-positiven/-verdächtigen Patienten im Labor der Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP) zu verweisen: Link: [https://www.oeghmp.at/media/empfehlungen\\_zum\\_umgang\\_mit\\_untersuchungsmaterial\\_von\\_covid-19-positiven-verdaechtigen\\_patienten\\_im\\_labor.pdf](https://www.oeghmp.at/media/empfehlungen_zum_umgang_mit_untersuchungsmaterial_von_covid-19-positiven-verdaechtigen_patienten_im_labor.pdf)

## 2.2. Wertigkeit von Laborparametern bei COVID-19

Klinische und laborchemische Daten zeigten, dass einige Laborwerte bei COVID-19 häufig verändert sind (siehe Zusammenfassung in Lippi G, Plebani M. Clin Chim Acta. 2020 Mar 4. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>). Unter den hämatologischen Parametern zeigte sich, dass insbesondere eine Lymphopenie mit dem Schweregrad des Krankheitsverlaufes assoziiert ist. An COVID-19 erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lymphozytopenie hatten einen schlechteren prognostischen Verlauf (Tan L et al. Signal Transduct Target Ther. 2020 Mar 27;5:33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>). In den meisten Fällen lag eine Verminderung der CD8 positiven zytotoxischen T-Suppressorzellen vor (Liu Y et al. Sci China Life Sci. 2020 Mar;63:364–374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>; Velavan TP et al. Int J Infect Dis 2020 Jun;95:304-307. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>).

Patientinnen und Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf wiesen häufiger Leberfunktionsstörungen mit erhöhten Alanin- (ALT) und Aspartat-Aminotransferasen (AST) Werten auf verglichen mit milden Verlaufsformen (Zhang C et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May;5:428-430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)). Die Schwere und Prognose des Krankheitsverlaufes zeigten eine deutliche Assoziation mit erhöhten inflammatorischen Markern, insbesondere dem C-reaktiven Protein (CRP), Procalcitonin und Ferritin (Terpos E. Am J Hematol. 2020 Jul;95:834-847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>).

In einer aktuellen Studie erwies sich ein D-Dimer  $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$  (4-fach Erhöhung) zum Zeitpunkt der Hospitalisierung als prädiktiver Mortalitätsmarker (Zhang L. J Thromb Haemost. 2020 Jun;18:1324-1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>). Im Vergleich zu Gesunden zeigten sich bei COVID-19 Erkrankten deutlich erhöhte D-Dimer und Fibrinogenwerte sowie stark erniedrigte Antithrombinwerte als Zeichen einer gestörten Blutgerinnung (Han H. Clin Chem Lab Med. 2020 Jun 25;58:1116-1120. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>). Ein erhöhter Troponinwert erwies sich als prädiktiver Marker für Mortalität bei Erkrankten mit COVID-19 Pneumonie (Du RH. Eur Respir J. 2020 May 7;55:2000524. <https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>).

Einige Studien haben auch die Bedeutung der Zytokine Bestimmung bei der Behandlung von COVID-19 Patienten untersucht. Dabei konnten insbesondere IL-6 und TNF-alpha als unabhängige und prognostisch relevante Biomarker von Patienten identifiziert werden. Die Studienautoren empfehlen diese Zytokinbestimmungen für das Management von Patienten und die Guidance von Therapien zu berücksichtigen (DM Del Valle, PMID: 32511562).



Im Hinblick auf die Wertigkeit labordiagnostischer Parameter in der klinischen Entscheidungsfindung sind weitere große Datensätze und Metaanalysen notwendig. Die ÖGLMKC empfiehlt unter Beachtung der bisherigen Publikationen eine strukturierte Erhebung und Auswertung von Labordaten Österreichischer COVID-19 Fälle. Dadurch sollen die Erfahrungen der unterschiedlichen Gesundheitseinrichtungen gebündelt und die prognostische Bedeutung der einzelnen Biomarker einer weiteren Evaluierung unterzogen werden.

### **3. Weiterführende Literatur**

Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz.

[https://www.sozialministerium.at/Informationen-zum-Coronavirus/Neuartiges-Coronavirus-\(2019-nCov\).html](https://www.sozialministerium.at/Informationen-zum-Coronavirus/Neuartiges-Coronavirus-(2019-nCov).html)

Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

<https://www.ages.at/themen/krankheitserreger/coronavirus/>

Robert Koch Institut (RKI)

[https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/nCoV.html?cms\\_box=1&cms\\_current=COVID-19+%28Coronavirus+SARS-CoV-2%29&cms\\_lv2=13490882](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html?cms_box=1&cms_current=COVID-19+%28Coronavirus+SARS-CoV-2%29&cms_lv2=13490882)

World Health Organization (WHO)

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP)

<https://www.oeghmp.at/>

### **4. Kontaktdaten von Laboratorien zum Nachweis von SARS-CoV-2 in Österreich**

Die ÖGLMKC hat eine Website von fachärztlichen Laboren für SARS-CoV-2 Diagnostik initiiert, die Detailinformationen zur verwendeten Methodik und Kontaktdaten der Labore listet und eine Such- und Filterfunktion bietet.

<https://www.covid19-labore.at/>

Weitere Labore finden Sie auch auf der Homepage der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

<https://www.ages.at/themen/krankheitserreger/coronavirus/>

### **5. Sonstiges**

#### **Hinweis für Laboratorien:**

Interessierte fachärztliche Laboratorien, die mit der Veröffentlichung ihrer Kontaktdaten auf der oben genannten Website einverstanden sind, bitten wir Kontakt mit der Geschäftsstelle der ÖGLMKC aufzunehmen. Nähere Informationen dazu finden Sie auch auf der Webseite.

[https://www.covid19-labore.at/lab\\_info.php](https://www.covid19-labore.at/lab_info.php)

Alle Laboratorien, die SARS-CoV-2 Diagnostik durchführen, sollen im Rahmen der externen Qualitätssicherung an Rundversuchen teilzunehmen. In Österreich bietet die Österreichische Gesellschaft für Qualitätssicherung und Standardisierung medizinisch-diagnostischer Untersuchungen (ÖQUASTA) Rundversuche zur SARS-CoV-2 Diagnostik an.

<https://oequasta.at/>

#### **Autoren in alphabetischer Reihenfolge:**



- **Christoph Binder**, Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien
- **Dietmar Enko**, Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Landeskrankenhaus Hochsteiermark & Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz
- **Markus Exner**, Labors.at - Mühl-Speiser-Bauer-Spitzauer und Partner Fachärzte für med. und chem. Labordiagnostik OG, Wien
- **Georg Greiner**, Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien
- **Andrea Griesmacher**, Zentralinstitut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Universitätsklinken Innsbruck
- **Alexander Haushofer**, Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Klinikum Wels-Grieskirchen
- **Gregor Hörmann**, Zentralinstitut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Universitätsklinken Innsbruck & Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien
- **Harald Kessler**, Diagnostik & Forschungsinstitut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, Medizinische Universität Graz
- **Georg Mustafa**, Medilab Medizinisch - chemisches Labor Dr. Mustafa Dr. Richter OG, Salzburg
- **Manfred Nairz**, Klinik für Innere Medizin II & Zentralinstitut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Universitätsklinken Innsbruck
- **Paul Niedetzky**, myLab Labor Dr. Niedetzky, Linz
- **Thomas Perkmann**, Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien
- **Matthias Perné-Mayerhofer**, Medizinisches Labor DDr. Johann Perné, Klagenfurt
- **Mathias M. Müller**, Präsident der ÖQUASTA
- **Franz Ratzinger**, Ihr Labor Ordinationsgemeinschaft für Labordiagnostik und Mikrobiologie, Wien
- **Christian Schweiger**, Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien
- **Robert Strauß**, Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien
- **Thomas Szekeres**, Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien
- **Andreas Tiran**, Labor Dr. Tiran, Graz

#### **Korrespondenz:**

##### **Gregor Hörmann**

Zentralinstitut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Universitätsklinken Innsbruck & Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien

Postadresse: Universitätskliniken Innsbruck, ZIMCL, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck

Tel: +43 (0) 512 504 - 83673

E-Mail: gregor.hoermann@tirol-kliniken.at; gregor.hoermann@meduniwien.ac.at