

Swissnoso Entscheidungshilfe zu diagnostischen Methoden für Covid-19-Infektionen in der Akutversorgung (v.2, 18. Mai 2021)

Einführung

Nach mehr als einem Pandemiejahr stehen verschiedene diagnostische Methoden zum Nachweis von SARS-CoV-2 bei symptomatischen und asymptomatischen Personen zur Verfügung. ¹ Der Nachweis viraler Nukleinsäure (mittels Polymerase-Kettenreaktion, PCR), viraler Antigene (via Rapid Antigen Detection Test, RADT) oder Antikörper (Blutserologie) kann zur Bestätigung einer Infektion verwendet werden, so wie auch die Computertomographie (CT) zum Nachweis von Covid-19-Krankheitsmanifestationen in den Lungen. Jedoch ist die Interpretation der Testergebnisse oft herausfordernd und die Bestimmung der Infektiosität nicht gänzlich geklärt, beeinflusst durch Faktoren wie z. B. Art, Qualität und Zeitpunkt der Proben sowie die verwendete Diagnostikmethode in Bezug auf den Krankheitsverlauf. Die Kombination verschiedener Methoden kann dazu verhelfen, die diagnostische Qualität und nachfolgend das weitere Management zu verbessern.

PCR

Nukleinsäure-Amplifikationstests mittels PCR (molekulare Tests) sind nach wie vor der Goldstandard zum Nachweis oder Ausschluss einer SARS-CoV-2-Infektion in adäquaten Atemwegs- oder Speichelproben. **Quantitative PCR-Tests** sind zunehmend verfügbar zur Bestimmung des CT-Wertes (indirektes Mass für die Viruslast: niedrigere CT-Werte entsprechen einer höheren Viruslast). Generell weisen CT-Werte von >35 (sehr niedrige Viruslast) auf ein extrem niedriges Infektionsrisiko hin². Bei bestätigten positiven Proben können **weitere molekulare Tests** durchgeführt werden (z.B. zum Nachweis signifikanter SARS-CoV-2-Varianten, falls vermutet, mittels mutationsspezifischer „targeted“ PCR oder Genomsequenzierung³). **Flussdiagramm 1** zeigt ein Beispiel⁴ für eine *Entscheidungshilfe zur Interpretation positiver SARS-CoV-2-PCR-Ergebnisse* bei symptomatischen vs. asymptomatischen Personen, die an jeweilige lokale Gegebenheiten angepasst werden kann.

Schnelltest zur Antigenerkennung (RADT)

Wo der schnelle Zugang zu PCR-Tests begrenzt ist, können RADTs eine schnelle Entscheidungsfindung bezüglich Management und Isolierung von Patienten und medizinischem Personal (HCWs) unterstützen, wobei die höchste Diagnosewahrscheinlichkeit bei symptomatischen Personen/ in der frühen Infektionsphase besteht. Zwar haben RADTs geringere Gesamtsensitivität und -spezifität (im Vergleich zur PCR), jedoch sind sie spezifischer bezüglich Infektiosität (d.h. ein positiver RADT geht meist mit Infektiosität einher). Kliniker müssen sich über den Einfluss der Vortestwahrscheinlichkeit⁵ auf die Interpretation der Ergebnisse bewusst sein¹: Das Risiko eines falsch-negativen RADT-Ergebnisses ist höher, wenn die Infektionsrate in der Bevölkerung hoch ist (aufgrund des niedrigeren negativen Vorhersagewerts). Umgekehrt ist das Risiko eines falsch-positiven RADT-Ergebnisses höher, wenn die allg. Infektionsraten niedrig sind (niedrigerer positiver prädiktiver Wert).⁶ Bei zweifelhaften Ergebnissen wird ein bestätigender PCR-Test empfohlen (bereits bei der Probenentnahme für den RADT kann eine zweite Probe abgenommen werden für eine Routine-PCR (SARS-CoV-2-Bestätigung) oder bei Bedarf, für weitere Tests (z. B. Testpanel für Atemwegserreger oder, Test auf SARS-CoV-2-Varianten). **Flussdiagramm 2 Entscheidungshilfe zu Einsatz und Interpretation von RADTs in der Akutversorgung, wo der schnelle Zugang zu PCR-Tests begrenzt ist.**

¹ Peeling RW, et al. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. The Lancet Infectious Diseases. 2021 Feb 23. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00048-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00048-7)

² Singanayagam et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. 2) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7427302/>

³ Fallabhängig je nach Entscheidung der Kantonsärzt*innen <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuer-die-aerzteschaft/covid-testung.html>

⁴ Adaptiert aus HUG, Interprétation d'une RT-PCR SARS-CoV-2 positif, v1 26.2.21 <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/interpretation-rt-pcr-plus-35-milieu-hospitalier.pdf>

⁵ Geschätzte Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung vor Testdurchführung, basierend auf lokaler Prävalenz, klinischer Wahrscheinlichkeit: <https://asm.org/Articles/2020/June/Why-Pretest-and-Posttest-Probability-Matter-in-the>

⁶ ECDC-Leitlinien richten sich nach Erkrankungsdaten, höher >10% vs. niedriger <=2%. ECDC, 17 Nov 2020 https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Options-use-of-rapid-antigen-tests-for-COVID-19_0.pdf

Antikörper-Testung (Serologie)

Blutserologie alleine ist nicht ausreichend zum sicheren Nachweis einer akuten Infektion und somit Gegenstand weiterer Forschung⁷. Wo vorhanden, kann der Nachweis von SARS-CoV-2- Antikörpern nach nicht eindeutigem PCR-Ergebnis Anhaltspunkt für eine aktuelle oder zurückliegende Infektion liefern. **Flussdiagramm 1**

Neuer Ansatz zur Probenentnahme und Testen grösserer Gruppen

In letzter Zeit wurden eine Reihe von einfacheren Probenabnahmeverfahren (z. B. Nasenabstriche, Speichel⁸) zusätzlich zu Nasopharyngealabstrichen für PCR und RADT validiert, um ein breiteres Testen zur schnellen Erkennung und Kontrolle der Virusübertragung in der allgemeinen Bevölkerung⁹ und Spitälern zu erreichen.

Einzeltests werden am häufigsten bei Patienten mit Verdacht auf Covid-19-Infektion bei Aufnahme oder i.R. eines Routinescreenings bei Aufnahme durchgeführt.

Massentests für größere Gruppen von Patienten und Gesundheitspersonal werden hingegen zunehmend als Teil von Ausbruchsuntersuchungen oder wiederholten Screenings (z. B. Langzeitpatienten, Stationspersonal bei hohen Fallzahlen) eingesetzt, ähnlich wie bei Massentests in der Community.

Beim **Probenpooling**-Massentest werden die von mehreren Personen gesammelten Proben zu einer Probe zusammengefasst und via PCR getestet (vorausgesetzt, diese Methode ist im lokalen Labor validiert). Es kann hilfreich sein für das Testen grösserer Personengruppen, jedoch nur bei niedrigerer Prävalenz, da nach einem positiven Signal alle Getesteten der Gruppe erneut einzeln durchgetestet werden müssen, um die positive(n) Person(en) zu identifizieren und versorgen.

Patienten, HCWs und Besucher

Testen kann bei ambulanten oder akuten Patienten (symptomatisch oder asymptomatisch), bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens nach Exposition gegenüber Covid-19-Fällen oder, als Teil eines wiederholten (repetitiven) Screenings durchgeführt werden und sogar für Besucher in Betracht gezogen werden - obwohl Nutzen und Durchführbarkeit möglicherweise begrenzt sind. Eine *Übersicht über COVID-19-Tests in der akuten Gesundheitsversorgung - symptomatische Personen* - ist für verschiedene Gruppen und Settings in **Tabelle 1 (symptomatische Personen)** bzw. **Tabelle 2 (asymptomatische Personen)** dargestellt.

Vollständig geimpfte Personen (bzw. temporäre Immunität)

Definitionen¹⁰ für vollständig geimpft und temporäre Immunität ändern sich mit der Zeit und mit Vorhandensein besserer Daten bezgl. Dauer der Immunität nach Impfung bzw. Infektion. **Personen mit Covid-19-kompatiblen Symptomen** nach vollständiger Impfung und/oder abgelaufener, bestätigter Covid-19 Infektion sollten weiterhin klinisch evaluiert und entsprechend getestet werden. Schutz nach Impfung/Infektion scheint in den meisten Fällen für mindestens 6 Monate gegeben,¹¹ wird jedoch unter Umständen unterminiert durch neuere Virusvarianten, die möglicherweise der Immunantwort entgehen (SARS-CoV-2 variants of concern, VOCs).

Asymptomatische, vollständig geimpfte HCWs nach Exposition gegenüber einem bestätigten Covid-19-Fall können unter strikter Einhaltung der Hygienemassnahmen weiterarbeiten (siehe Swissnoso Empfehlungen¹²). Bis zum Vorhandensein robusterer Daten wird für **asymptomatische, vollständig geimpfte Patienten** nach Exposition weiterhin Quarantäne und Testen angeraten, sowie Routinescreening (z.B. bei Eintritt oder repetitiv) wo vorhanden und gemäss lokaler Richtlinien. Alle Personen, selbst jene mit negativem Testresultat, sollen sich strikt an die allgemeinen Hygiene- und Distanzierungsmaßnahmen halten.

⁷ Antikörpertests zur Diagnose von akutem Covid-19 sind noch nicht vollständig für den klinischen Routineeinsatz validiert; eine Vielzahl von Methoden ist in Entwicklung (u.a. Kapillarbluttest).

⁸ Evaluierungen in der Schweiz: CHUV <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.01.20241778v1>; and Zurich, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.23.20237057v1>

⁹ BAG Covid-19 Teststrategie, siehe <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/heilmittel/covid-testung.html#-1047800939>

¹⁰ Gemäss BAG. Nebenwirkungen, Mythen und Fragen vom 05.05.2021, unter <https://bag-coronavirus.ch/impfung/nebenwirkungen-fragen/>

¹¹ Siehe ECDC vom 29. März 2021 <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-report-examines-sars-cov-2-transmission-risk-vaccinated-previously-infected-individuals>

¹² Swissnoso Empfehlungen bezgl. Healthcare workers, having had unprotected close contact with COVID-19 cases, unter <https://www.swissnoso.ch/forschung-entwicklung/aktuelle-ereignisse>

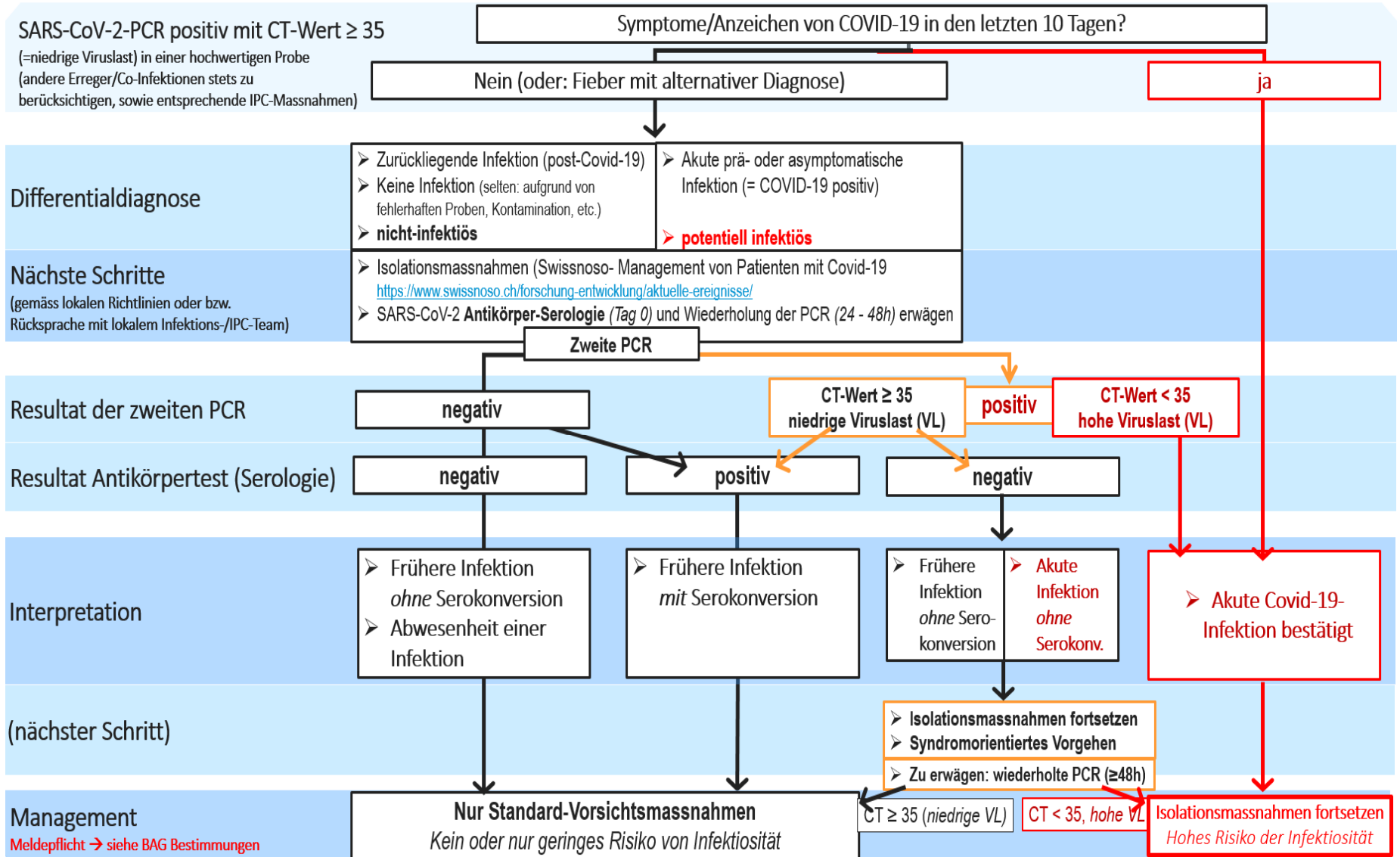
Tabelle 1 Übersicht zu COVID-19-Tests in der Akutversorgung - *symptomatische* Personen (siehe o.g. Bemerkungen bezüglich vollständig geimpfter Personen)

Ziele des Testens <ul style="list-style-type: none"> • schnelle Triage (COVID 19-Kohortierung, nicht-Covid-19 Stationen) • schnelle Entscheidung über Beibehaltung oder Aufhebung von Isolations-Vorsorgemassnahmen 		
Zu testende Gruppe	Umgebung/Situation	Symptomatische Personen = hohe Wahrscheinlichkeit von Covid-19
Patienten	Ambulant	Testen zwingend erforderlich Bevorzugtes Diagnoseverfahren: <ul style="list-style-type: none"> • PCR-Test (nasopharyngeal, oropharyngeal oder Speichel)
	Bei der Aufnahme	Alternative Diagnosemethode <ul style="list-style-type: none"> • Antigen-Schnelltest (RADT), wenn PCR nicht verfügbar ist oder Ergebnisse deutlich verzögert, bei Beginn der Symptome ≤ 5 Tage. Hinweis: Um falsch-negative RADT-Ergebnisse auszuschließen → Bestätigung von negativen Ergebnissen mittels Routine-PCR. Flussdiagramm 2 Zusätzliches Diagnoseverfahren <ul style="list-style-type: none"> • Schwerere Fälle und unbestimmte Laborergebnisse: Thorax-Computertomographie zur Erkennung von Covid-19-Krankheitsmanifestationen
	Im Spital	
Gesundheitspersonal	Covid-Station/ "Hoch-Risiko-Exposition" (bekannter Covid-19-Kontakt)	Testen zwingend erforderlich Bevorzugtes Diagnoseverfahren: <ul style="list-style-type: none"> • PCR-Test (nasopharyngealer oder oropharyngealer Abstrich oder Speichel)
	Nicht-Covid-Station oder "risikoarme Exposition"	Alternative Diagnosemethode <ul style="list-style-type: none"> • Antigentest aus Nasopharyngealabstrich (oder Nasenabstrich), wenn PCR nicht verfügbar ist oder die Ergebnisse deutlich verzögert sind, und Beginn der Symptome innerhalb der letzten 5 Tage lag. (Hinweis: Um falsch-negative RADT-Ergebnisse auszuschließen, sollen alle negativen Ergebnisse mittels Routine-PCR bestätigt werden) Flussdiagramm 2
Besucher	Beliebige Situation	Empfohlen: Kein Spitalbesuch bei Auftreten von Symptomen (befolgen der BAG-Regeln zu Quarantäne und Isolierung)

Tabelle 2 Übersicht zu COVID-19-Tests in der Akutversorgung - *asymptomatische* Personen (siehe o.g. Bemerkungen bezüglich vollständig geimpfter Personen)

Ziele des Testens		
<ul style="list-style-type: none"> Ergänzend zur exzellenten Einhaltung von Standard- und allgemeiner Vorsichtsmaßnahmen, um das Risiko einer Übertragung im Spital zu reduzieren Mögliche Erkennung/Verhinderung der unbemerkten Übertragung bei Patienten und HCW auf Allgemeinstationen 		
Zu testende Gruppe	Umgebung/Situation	Asymptomatisch = geringe bis mittlere Wahrscheinlichkeit von Covid-19
Patienten	Ambulant, ambulant	<ul style="list-style-type: none"> Nicht empfohlen
	Bei der Aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> Lokale Epidemiologie: Nicht empfohlen für Umgebungen mit niedriger Prävalenz; in Umgebungen mit mittlerer oder hoher Prävalenz in Betracht zu ziehen Empfohlen bei bekanntem, ungeschützten Kontakt mit positivem Fall https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/heilmittel/covid-testung.html#-1047800939
	Im Spital	<ul style="list-style-type: none"> Lokale Epidemiologie: In Umgebungen mit mittlerer oder hoher Prävalenz in Betracht zu ziehen Für bestimmte Populationen zu berücksichtigen (ohne signifikante Exposition; aus anderen Gründen hospitalisiert) Untersuchung eines Healthcare-assoziierten COVID-19- Clusters oder Ausbruchs Repetitives Testen zu erwägen in folgenden Situationen, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> Patienten mit Langzeitaufenthalt Freiwillige (mind. 1x/Woche) mittels gepoolter PCR oder RADT gemäss Bundesstrategie https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/testen.html#-1395414004 Bei einer Partizipation von $\geq 80\%$ kann u.U. Personalquarantäne vermieden werden https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/faktenblatt-kostenuebernahme-dez-2020.pdf.download.pdf/faktenblatt-kostenuebernahme-dez-2020.pdf <p>Bevorzugtes Diagnoseverfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schnelle PCR (nasopharyngeal, oropharyngeal oder Speichel) <p>Alternative Diagnosemethode</p> <ul style="list-style-type: none"> Antigentest, wenn schnelle PCR nicht verfügbar Flussdiagramm 2
Gesundheitspersonal	Covid-Station/ "Hoch-Risiko-Exposition" (bekannter Covid-19-Kontakt)	<ul style="list-style-type: none"> Lokale Epidemiologie: In Umgebungen mit mittlerer oder hoher Prävalenz in Betracht zu ziehen Repetitives Testen (mindestens einmal pro Woche) zu erwägen: <ul style="list-style-type: none"> Mittels (gepoolter) PCR idealerweise aus Speichel oder RADT (idealerweise Nasenabstrich) gemäß der Bundesstrategie Bemerkung: U.U. kann Personalquarantäne vermieden werden, bei Teilnahme von ≥ 80 (siehe oben) <p>Bevorzugtes Diagnoseverfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> PCR an Nasen- oder Speichelproben bevorzugt (Unannehmlichkeit bei wiederholten Nasopharyngealabstrichen und Möglichkeit von Pooling-Speichel) Vorsicht bei HCWs mit positiver PCR (womöglich positiv aufgrund viraler Reste bei Infektion) <p>Alternative Diagnosemethode</p> <ul style="list-style-type: none"> Antigen-Test, wenn PCR nicht verfügbar oder Ergebnisse deutlich verzögert sind Flussdiagramm 2
	Nicht-Covid-Station oder "risikoarme Exposition"	<p>Bevorzugtes Diagnoseverfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> PCR an Nasen- oder Speichelproben bevorzugt (Unannehmlichkeit bei wiederholten Nasopharyngealabstrichen und Möglichkeit von Pooling-Speichel) Vorsicht bei HCWs mit positiver PCR (womöglich positiv aufgrund viraler Reste bei Infektion) <p>Alternative Diagnosemethode</p> <ul style="list-style-type: none"> Antigen-Test, wenn PCR nicht verfügbar oder Ergebnisse deutlich verzögert sind Flussdiagramm 2
Besucher		<p>In Umgebungen mit mittlerer oder hoher Prävalenz (Prävalenz $> 2\%$) in Betracht ziehen⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> In den 24 Stunden vor dem Besuch durch PCR oder RADT. Nasopharyngealer Abstrich für RADT, Speichel oder naso-pharyngealer Abstrich für PCR. Siehe Swissnoso-Algorithmus für die Interpretation der RADT gem. Vortestwahrscheinlichkeit Flussdiagramm 2

Flussdiagramm 1 Entscheidungshilfe zur Interpretation von positiven SARS-CoV-2-PCR-Ergebnissen in der Akutversorgung [angepasst von HUG⁴]



Flussdiagramm 2 Entscheidungshilfe zu Indikation, Einsatz und Interpretation von RADTs in der Akutversorgung, wo der schnelle Zugang zu PCR-Tests begrenzt ist

Patient <i>Beispiele:</i>	niedriges klinisches Risiko	mittleres klinisches Risiko		hohes klinisches Risiko			
	Keine Covid-19-kompatiblen Anzeichen oder Symptome; Routine-Eintrittsscreening oder, repetitives Screening (Langzeitaufenthalte)		Anzeichen/Symptome u.U. kompatibel mit Covid-19 aber alternative Diagnose wahrscheinlich; bei Spitalausbruchsscreening		Covid-19-kompatible Anzeichen/Symptome seit ≤ 5 Tagen; bekannter ungeschützter Kontakt zu bestätigtem Covid-19 Fall		
Mitarbeiter <i>Beispiele:</i>	Routinemässiges/ repetitives Personalscreening	Als Teil eines Ausbruchsscreenings (geringeres Expositionsrisiko)		Nach enger Kontakt-/Haushaltsexposition; Überwachung während "Arbeitsquarantäne"			
Lokale Positivitätsrate* < 2%	unwahrscheinlich	möglich		möglich			
Lokale Positivitätsrate 2-10%	möglich	möglich		wahrscheinlich			
Lokale Positivitätsrate > 10%	möglich	wahrscheinlich		wahrscheinlich			
		Wahrscheinlichkeitsmatrix		Wahrscheinlichkeitsmatrix			
Wahrscheinlichkeit von SARS-CoV-2 (gemäss obiger Wahrscheinlichkeitsmatrix)	unwahrscheinlich		möglich		wahrscheinlich		
SARS-CoV-2 RADT Test- resultat (Nasen/NP-Abstrich)	negativ	uneindeutig	positiv	negativ (oder uneindeutig)	positiv	negativ (oder uneindeutig)	positiv
Interpretation Positive bzw. negative prädiktive Werte	Covid-19-Infektion ausgeschlossen Hoher NPV: falsch-negatives Resultat unwahrscheinlich		Covid-19-Infektion <u>nicht</u> ausgeschlossen Niedriger PPV (falsch-positives Resultat möglich) bzw. niedriger NPV (falsch-negatives Resultat möglich)			Covid-19-Infektion bestätigt Hoher PPV: Falsch-positives Resultat unwahrscheinlich	
Zusätzliche Tests...weitere Erreger/Ko-infektion und entspr. IPC-Massnahmen berücksichtigen	Consider PCR-testing (if doubtful result)		SARS-CoV-2 PCR Test			Bei Verdacht auf Virus-mutation zu erwägen: targeted PCR/Genom-sequenzierung**	
Management	Meldepflicht		PCR Resultat abwarten			Meldepflicht	
	Isolieren bis >24h asymptomatisch HCW kann weiterarbeiten		Wenn symptomatisch: Isolationsmassnahmen befolgen (lokale Richtlinien), bis weitere Ergebnisse vorliegen			Isolationsmassnahmen fortsetzen HCW bleibt zu Hause	

* zur Einschätzung der lokalen Covid-19 Prävalenzraten, siehe BAG Dashboard, Anteil positiver Tests(%) per Kanton, unter <https://www.covid19.admin.ch/en/epidemiologic/test>

**Upon decision by the cantonal physician (on case-by-case basis): <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuer-die-aerzteschaft/covid-testung.html>

Bereits bei der Probenahme für RADT erwägen: Entnahme einer 2. Probe für Routine-PCR (SARS-CoV-2 ± Testpanel RespPathogene ± Sequenzierung) z. Bestätigung/ bei Verdacht auf Varianten/andere Ursachen

BAG links bezgl. a) Symptome: <https://bag-coronavirus.ch/check/> und b) RADTs gem. BAG-Empfehlungen https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/msys/covid-19-verdachts-meldekriterien.pdf.download.pdf/Verdachts_Beprobungs_und_Meldekriterien.pdf sowie <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/heilmittel/covid-testung.html#-1047800939>

RADT-Sensitivität am höchsten bei Symptombeginn ≤5Tage, gem. ECDC, 17.11.2020 https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Options-use-of-rapid-antigen-tests-for-COVID-19_0.pdf

Siehe auch https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/msys/covid-19-verdachts-meldekriterien.pdf.download.pdf/Verdachts_Beprobungs_und_Meldekriterien.pdf