

Wissen

Genauso gut wie ein Münzenwurf

Corona-Antikörpertest Die Hoffnung auf flächendeckende Antikörpertests kommt zu früh. Sichere Aussagen, ob Patienten eine Covid-19-Erkrankung durchgemacht haben, sind damit bislang nicht möglich.



Mobile Bluttest-Station in New Delhi: Noch sind die Tests nicht wirklich aussagekräftig. Foto Biplav Bhuyan (Hindustan Times, Getty Images)

Werner Bartens

Bis es eine zuverlässige Therapie oder eine Impfung gegen das neuartige Coronavirus geben wird, dauert es noch Monate, vielleicht Jahre. Ausgangsbeschränkungen und der tägliche Blick auf die Infektionskurven zehren unterdessen an den Nerven. Vielleicht habe ich «es» längst gehabt, denken viele Menschen, schliesslich waren da im Februar dieser Hustenreiz und diese unerklärliche Erschöpfung. Mehr Gewissheit über zurückliegende Infektionen könnte ein Antikörpertest bringen. Dieser zeigt – anders als der PCR-Test nach Rachenabstrich, der nur eine Momentaufnahme ist –, ob der Körper ein Virus erfolgreich bekämpft hat. Fällt der Test positiv aus, ist man möglicherweise auf Jahre hinaus immun und muss eine Ansteckung nicht mehr befürchten.

Doch bei Sars-CoV-2 gibt es noch viele Ungewissheiten über die Qualität der Tests. Werden die Antikörper zuverlässig entdeckt? Weist der Test tatsächlich das neuartige Coronavirus nach und nichts anderes? Daran wird derzeit intensiv gearbeitet. Das ist aber nicht das einzige Problem, wenn in Studien mit Antikörpertests untersucht wird, wie gross die Immunität in der Bevölkerung ist.

Geringe Verbreitung des Virus ist ein Problem

Infektionsexperten und Statistiker aus München, Kiel und Freiburg machen in der Mai-Ausgabe der «Zeitschrift für Allgemeinmedizin» auf ein grosses methodisches Problem der Antikörpertests auf Sars-CoV-2 aufmerksam. «Warum ein guter Test

nicht immer gute Ergebnisse produziert», ist der Fachaufsatz überschrieben. «Wenn die Häufigkeit einer Infektion in der Bevölkerung vergleichsweise gering ist, kann ein Test zwar durch das Land leider nicht zuverlässig sein», sagt Michael Kochen, der an der Universität Freiburg lehrt und an der Studie beteiligt war.

Der Grund ist einfach: Eine kleine Rate falsch positiver Ergebnisse führt zu massiven statistischen Verzerrungen. Fällt ein Testergebnis nämlich positiv aus, heisst das noch nicht, dass die Person tatsächlich infiziert war. Die Problematik ist ähnlich wie in anderen Untersuchungen, etwa der Brustkrebs-Mammografie oder dem HIV-Test. Letztere werden aber mit weiteren Diagnostikmethoden abgesichert. «Für einen Sars-CoV-2-Antikörpertest gibt es bislang keine Routineverfahren, um anschliessend den Wert zu bestätigen oder zu widerlegen», bemängeln die Autoren.

Entscheidend für die Güte eines Tests sind mehrere statistische Kriterien: Die Sensitivität bezeichnet den Anteil aller Infizierten, die mithilfe eines Tests korrekt als infiziert erkannt werden. Ebenfalls von grosser Bedeutung ist die Spezifität. Damit ist der Anteil derer gemeint, die nicht infiziert sind und durch den Test auch richtigerweise als nicht infiziert erkannt werden.

Da kein medizinischer Test perfekte Werte von 100 Prozent Sensitivität und 100 Prozent Spezifität liefert, fallen einige Ergebnisse immer falsch aus. Im konkreten Fall haben die Autoren die Ergebnisse sogenannter Elisa-Tests auf Antikörper gegen Sars-CoV-2 berechnet und sich auf die Firmenmitteilung führender Hersteller verlassen, wonach

Mehr Infizierte erhöhen die Zuverlässigkeit der Antikörpertests

Sars-CoV-2-Antikörpertests sind noch nicht zuverlässig. Woran das liegt, zeigen zwei Szenarien (gerundete Werte).

Annahmen: 100'000 Tests, unterschiedlich viele infizierte Personen, der Test erkennt alle Infizierten richtig (100% Sensitivität)

Szenario: 1,3% Infizierte
98'700 Nicht Infizierte
1300 haben die Infektion schon durchgemacht

Szenario: 10% Infizierte
90'000 Nicht Infizierte
10'000 haben die Infektion schon durchgemacht

In der Realität liefert kein Test perfekte Werte.
Annahme: 1,5% der nicht Infizierten werden fälschlicherweise positiv getestet (98,5% Spezifität)

97'220 Nicht Infizierte
1480 (1,5% von 98'700) fälschlicherweise positiv getestete Personen

86'650 Nicht Infizierte
1350 (1,5% von 90'000) fälschlicherweise positiv getestete Personen

Total der positiven Testresultate

2780 **11'350**

Testbilanz:

Verhältnis positiv und fälschlicherweise positiv getestete Personen

47% : 53% 88% : 12%

Von den positiven Testresultaten sind 47% richtig, 53% sind falsch.
Von zehn positiven Tests sind nur rund fünf korrekt.

Von den positiven Testresultaten sind 88% richtig, 12% sind falsch.
Von zehn positiven Tests sind rund neun korrekt.

Fazit:

Je höher die Anzahl der Infizierten ist, desto korrekter fällt der Test aus.

Grafik: kmh, mre, mrue/Quelle: «Süddeutsche Zeitung», «Zeitschrift für Allgemeinmedizin»

Neun Gründe gegen den Antikörpertest

«Im Moment können Sie sich das Geld für diese Tests noch sparen», rät Martin Bachmann, Immunologe am Berner Inselspital. Die neun Gründe.

1. Die Herstellerangaben stimmen oft nicht. Das zeigte sich zum Beispiel im texanischen Laredo. Laut Hersteller sollte der Test dort zu 93 bis 97 Prozent verlässlich sein. Tatsächlich war das Resultat aber nur in 20 Prozent der Fälle richtig, wie die «New York Times» berichtete.
2. Die Tests können nicht sicher unterscheiden zwischen den Coronaviren, die bei uns schon lange Erkältungen verursachen, und Sars-CoV-2. Bis zu 30 Prozent der Erkältungen werden durch vier andere Typen von Coronaviren verursacht.
3. Es gibt neutralisierende Antikörper, die vor erneuter Infektion schützen, und solche, die das nicht tun. Offen ist, ob die Tests die schützenden finden.
4. Im Allgemeinen gilt: Je mehr neutralisierende Antikörper, desto wahrscheinlicher besteht ein Schutz vor erneuter Erkrankung. Etliche jetzt angebotene Tests messen die Menge an Antikörpern aber nicht.
5. Unklar ist noch, ob es Personen gibt, die nach durchgemach-

ter Covid-19-Erkrankung kaum Antikörper bilden. Der Körper kann Infektionen auch mithilfe bestimmter Blutkörperchen abwehren. Diese Zellen finden die Tests aber nicht.

6. Eine Rolle spielt, wann der Test gemacht wird. Bei Infektionen mit anderen Coronaviren dauerte es im Einzelfall über zwei Monate, bis messbare Mengen an Antikörpern vorhanden waren.
7. In den ersten Wochen nach der Infektion kann man trotz Antikörpern noch ansteckend sein. Der Test bietet also auch in dieser Hinsicht keine Sicherheit.
8. In der Medizin ist es Standard, Labortests erst rigoros auf die Probe zu stellen. «Diese Tests wurden aber nur anhand von zwei oder drei Dutzend Proben überprüft. Das ist zu wenig», sagt Bachmann. Deshalb weiss derzeit niemand, wie die «Pannestatistik» bei den Sars-CoV-2-Antikörpertests ausfällt.
9. Die Aussagekraft hängt mit der «Durchseuchungsrate» zusammen. Solange sie niedrig ist, ist die Mehrzahl der Resultate falsch. «Man müsste dann zur Sicherheit noch einen anderen, unabhängigen Test mit anderer Messmethode machen», sagt Martin Bachmann. (mfr)

100 Prozent Sensitivität und 98,5 Prozent Spezifität vorliegen, ohne dass dies bisher unabhängig überprüft wurde. Doch selbst wenn die optimistischen Angaben stimmen, ist die tatsächliche Fehlerquote immens, wie die Beispiele in der Grafik zeigen.

Wären 1,3 Prozent der Schweizer Bevölkerung infiziert und damit gut 110'000 Menschen statt der bisher bestätigten rund 28'800, wäre das Ergebnis äusserst unzuverlässig. Konkret würde es bedeuten, dass nur 47 Prozent der Personen, bei denen der Test eine durchgemachte Infektion anzeigt, tatsächlich infiziert sind, 53 Prozent aber nicht. Letztere sind «falsch positiv», wie das in der Statistik heisst. Von zehn positiven Tests sind also fünf korrekt und zeigen die Infektion richtig an, die anderen fünf sind falsch. Man könnte genauso gut eine Münze werfen.

Bei einer niedrigen «Durchseuchung» führt ein Antikörper-Screening derzeit zu ebenso vielen falschen wie richtigen positiven Testergebnissen, folgern die Autoren. Eine sichere Aussage für Patienten, ob sie die Erkrankung durchgemacht haben und vielleicht sogar immun sind, sei daher unmöglich.

Weniger falsch Positive bei höherer Infektionsrate

Die Bilanz wird besser, wenn statt 1,3 Prozent bereits zehn Prozent die Infektion durchgemacht hätten. Es gäbe zwar weiterhin falsch positive Ergebnisse, doch dann sind immerhin 88 Prozent der Personen, bei denen der Test die Infektion anzeigt, als tatsächlich Infizierte richtig zugeordnet. Die Quote der «falsch Positiven» läge nur noch bei zwölf Prozent.

Zur Erläuterung gibt Michael Kochen ein Beispiel aus der Praxis: Geht ein Mann mit Bluthusten zum Allgemeinmediziner, und der Arzt möchte wissen, wie wahrscheinlich der Patient Lungenkrebs hat, ist das schwierig zu bestimmen, denn Lungenkrebs kommt in der Hausarztpraxis selten vor. Geht der Mann hingegen zum Lungenspezialisten, ist der Test zuverlässiger, weil dort mehr Patienten mit Lungenleiden behandelt werden. «Das Testergebnis fällt unterschiedlich gut aus, abhängig davon, ob ein nicht ausgewähltes oder ein

«Ist die Häufigkeit einer Infektion gering, kann ein Test nicht zuverlässig sein.»

Michael Kochen
Uni Freiburg

ausgewähltes Patientenkollektiv untersucht wird», sagt Kochen.

Im Falle von Sars-CoV-2 heisst das: Der Test ist zuverlässiger, wenn nur jene untersucht werden, die schon Symptome hatten, und daher der Anteil Infizierter mutmasslich grösser ist. Bevor also der Run auf Antikörpertests einsetzt, sollten sich alle Beteiligten klar sein, was diese können – und was nicht. «Die Gefahr ist erheblich, dass durch falsch positive Ergebnisse Schaden verursacht wird, weil Arzt oder Patient die falschen Schlüsse ziehen», befürchtet Kochen.