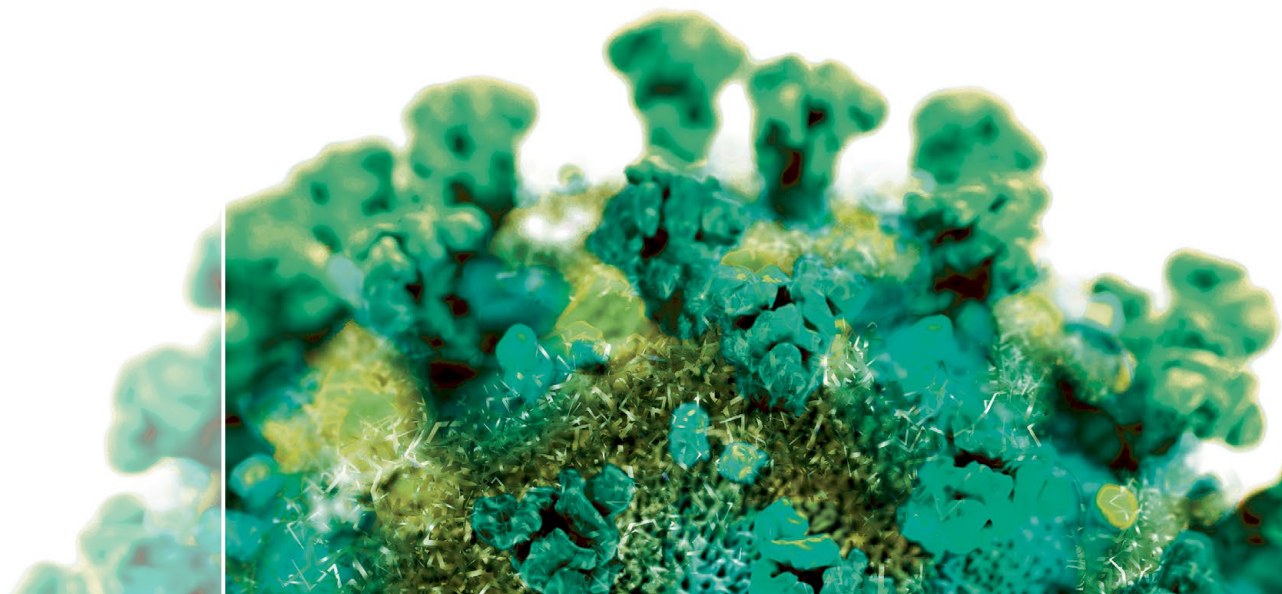


COVID-19

Erfahrungen und aktuelle Erkenntnisse

Winter 2021

3 Editorial **4** Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit von COVID-19
6 Verwendung von Vollblut für Antikörpertests **8** «Einmal Corona-Test zum Mitnehmen» – ein Erfahrungsbericht **9** Prävalenz von SARS-CoV-2-Antikörpern bei Spitalmitarbeitenden – Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie **10** Entwicklung einer Vorrichtung zur Speichelsammlung für Viralanalytik **12** Früherkennung von COVID-19 mittels sensorischem Armband **14** Entwicklung eines 3D-gedruckten Nasopharyngealabstrichs **16** Schnelltests für SARS-CoV-2-Antigen: operationelle Testeigenschaften **19** Serologische Antikörpertestung mittels Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) **20** Häufigkeit serologischer Non-Responder und falsch-negativer RT-PCR-Resultate **22** Kreuzimmunität von SARS-CoV-2 durch andere humanopathogene Coronaviren **23** CoviLab Dr Risch **25** Antikörper-Kinetik bei COVID-19-Infektionen **26** CoviSense: ein orthogonaler Test-Algorithmus für den Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörpern **28** COVID-19 und Autoimmunität **29** Blutgruppen und COVID-19-Erkrankung **31** Effiziente IT-unterstützte Patientenversorgung in einer COVID-Teststation **32** Digitale Kontaktverfolgung mittels SwissCOVID-App **34** Einblick in das Contact Tracing Liechtenstein **36** Safe-Mountain und Safe-Jazzhaus: Ansätze für eine sichere Durchführung von Kultur- und Sportveranstaltungen während der COVID-19-Pandemie



Hämatologie · Klinische Chemie · Klinische Immunologie · Medizinische Mikrobiologie · Medizinische Genetik

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Impressum

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:

Dr. sc. nat. Gert Risch

Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH, MHA

Dr. med. Martin Risch

Autorinnen und Autoren

MMed Rita-Christiane Baron

Dr. med. Siliva Dehler, MPH

Prof. Dr. med. Joachim Fischer, MSc

Prof. Dr. med. Lukas Flatz

Dr. rer. nat. Christoph Gassner

Kirsten Grossmann, MSc

Dr. med. Omar Hasan Ali

Dr. sc. nat. ETH Mauro Imperiali, MAS

Dr. Christian Kahlert

Dipl. med. Marc Kovac

Dr. med. Matthias Paprotny

Prof. Dr. sc. ETH Mathias Payer

Mag. iur. Stefan Rüdisser

MMed Anna Schaffner

Marco Schmid

Michael Stettler

Dipl. med. Sarah L. Thiel

Dr. Daniel Wallerstorfer, BSc

Dipl. med. Myriam Weber

Dr. scient. med. Nadia Wohlwend, MSc

Layout / Gestaltung

IDconnect design solutions · id-connect.com

labormedizinisches zentrum Dr Risch · Marketing · Vaduz

Risch.ch 

Aarau · Barmelweid · Bern · Biel · Brugg · Buchs* · Crissier · Delémont · Fribourg
Liebfeld* · Pregassona · Schaffhausen* · Solothurn · St. Gallen · Vaduz* · Zürich-Nord



SN EN ISO / IEC 17025:2018
ISO / IEC 17025:2017
Akkreditiert durch SAS*

Swiss Climate
Klimaneutral
gedruckt 
SC2018061802 · www.swissclimate.ch

COVID-19 und Höchstleistungen

Geschätzte Leserin, geschätzter Leser

COVID-19 hat das Leben weltweit schlagartig und sehr tiefgreifend verändert. Um einer Überlastung von medizinischen Institutionen entgegenzuwirken, wurden einschneidende Massnahmen zur Eindämmung der Pandemie getroffen. Die Weltgemeinschaft hat dabei in einen Krisenmodus gewechselt, welcher Regierungen, Firmen, sozialen Gemeinschaften und Einzelpersonen sehr viel abverlangt. Die Entwicklungen gleichen dem Absolvieren eines Marathons, welcher im Tempo eines Mittelstreckenlaufs erledigt werden muss. Was man in der Bewältigung der Gegenwart und unmittelbaren Zukunft dabei oft ausblendet, ist der zu erwartende Muskelkater.

Die erste Welle der Pandemie konnte vor allem im deutschsprachigen Europa unter Maximalanstrengung eines zügig verordneten Lockdowns erfolgreich gemeistert werden. In Liechtenstein sind dabei – vom Auftreten des ersten Falles bis zum damals letzten Fall – 52 Tage vergangen. 52 Tage, in denen das soziale Leben stillstand, Arztpraxen geschlossen und Spitäler für die COVID-19-Fälle leer gehalten wurden. Die etwas ruhigere Zeit im Sommer 2020 half, Wissen anzueignen, Strategien zu entwerfen und weitere Vorbereitungen für die zweite Welle zu treffen.

Unterschiedlichste Akteure haben enorme Anstrengungen unternommen, um die Pandemie zu meistern, sei es beispielsweise in der Umgestaltung von stationären und ambulanten Einrichtungen, im Contact Tracing, im Aufbau von Hotlines, in Teststrassen, im Meldewesen, in der Bereitstellung von innovativen Materialien zur Probengewinnung, in der Verfügbarkeit von Tests, bei der Digitalisierung oder im zügigen Aufsetzen von Forschungsprojekten. Obwohl wir alle stark gefordert sind, war und ist der Grad der dabei entstandenen interdisziplinären und interinstitutionellen Zusammenarbeit absolut beeindruckend und menschlich bereichernd. Dass im Rahmen dieser Kollaborationen 5 Dissertationen von ärztlichen Kolleginnen und Kollegen, die Patentierung eines CE-markierten und marktreifen Produkts sowie neue Digitalisierungslösungen entstanden sind, freut uns besonders.

Nie zuvor hat die LMZ Dr Risch Gruppe eine solch zentrale Rolle im öffentlichen Leben eingenommen. Täglich berichten Medien über die Anzahl durchgeführter Tests sowie über Positivitätsraten. Als Pioniere waren wir gefordert, diagnostische Ressourcen in hohen Kapazitäten – wie etwa bei der RT-PCR-Testung – zur Verfügung zu stellen. Gleichzeitig ging es darum, die Aussagekraft der diagnostischen Werkzeuge bestmöglich zu erforschen und zu dokumentieren.

Es ist uns eine Freude, Ihnen in dieser Sonderausgabe des Riports über Aktivitäten und Erkenntnisse rund um das Thema COVID-19 zu berichten. Sie erhalten ebenso spannende Einblicke in Themen von Partnern im Gesundheitswesen wie in eigene Themenstellungen, die wir erfreulich oft mit anderen Akteuren im Gesundheitswesen bearbeiten durften. Dabei geht es um Aspekte vor, während, nach und rund um die Analytik. So wollen wir Ihnen neben Einblicken auch Wissen in der Anwendung von Tests mitgeben. Getragen sind wir dabei vom Gedanken, dass solide Labormedizin das Handeln in der öffentlichen und individuellen Gesundheit optimal unterstützen soll. Gemeinsam können wir diesen Marathon meistern und uns einem Zustand nähern, in welchem COVID-19 medizinisch möglichst bald von untergeordneter Bedeutung ist – und historisch gesehen eine Belastungsprobe war, welche die Menschheit letztlich gut gemeistert hat. Bleiben Sie gesund!

Wir wünschen Ihnen und Ihren Lieben friedvolle Weihnachten und alles Gute für das neue Jahr.

Freundliche Grüsse



Dr. med. Martin Risch



Dr. sc. nat. ETH Gert Risch



Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH

Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit von COVID-19

Dipl.med. Sarah L. Thiel · Dr.med. Matthias Paprotny Seit Beginn der COVID-19-Pandemie beschäftigen uns unter anderem die Fragen: «Wen testen wir wann und mit welcher Methode?» Initial konnte man SARS-CoV-2 nur mittels RT-PCR nachweisen, im weiteren Verlauf gewann jedoch der Nachweis von Antikörpern immer mehr an Interesse. Ob und bei welchen Patientinnen und Patienten eine serologische Analyse zum Nachweis von COVID-19 sinnvoll ist, untersuchten wir in einer Studie zur epidemiologischen Aufarbeitung der ersten COVID-19-Welle in Liechtenstein.

Der Goldstandard zum Nachweis einer akuten SARS-CoV-2-Infektion ist nach wie vor die RT-PCR (reverse transcriptase real-time polymerase chain reaction) mittels Nasopharyngealabstrich. Die Kriterien zur Indikationsstellung für einen solchen Abstrich befanden sich seit Beginn der COVID-19-Pandemie in stetem Wandel. Initial wurden nur Personen aus Risikogebieten oder mit Kontakt zu einem bestätigten Fall und mit spezifischen Symptomen wie Husten oder Fieber für einen Abstrich zugelassen. Denn zu diesem Zeitpunkt war es sehr viel wahrscheinlicher, dass es sich bei Patientinnen und Patienten mit Symptomen eines oberen Atemwegsinfekts um eine saisonale Grippe und nicht um COVID-19 handelte. Die Vortestwahrscheinlichkeit in der hiesigen Population war dementsprechend klein. Nachdem sich die Pandemie jedoch weiter in Europa ausgebreitet hatte, wurden die Kriterien angepasst. Getestet wurden nun auch symptomatische Patientinnen und Patienten, welche hospitalisationsbedürftig waren, eine bilaterale Pneumonie hatten oder einer Risikogruppe (Alter >65 Jahre oder Vorerkrankungen wie Krebs-, Herz- oder Lungenerkrankungen) angehörten sowie symptomatisches medizinisches Personal. Aufgrund eines schnellen Anstiegs an neuen Fällen in Liechtenstein wurde am 13. März 2020 entschieden, alle Personen mit COVID-19-suspekten Symptomen grosszügig zu testen. Zu diesen gehörten zum Beispiel Symptome eines oberen Atemwegsinfekts, allgemeines Krankheitsgefühl und Fieber, aber auch Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinnes¹. Letztere können zwar auch bei einer saisonalen Grippe auftreten, Studien zeigten allerdings, dass es sich hierbei um hochspezifische Symptome von COVID-19 handelt².

Main findings

- Eine Antikörpertestung identifiziert rund 50 % mehr Personen mit COVID-19 im näheren Umfeld.
- Rund 25 % der infizierten Personen zeigen einen asymptomatischen Verlauf.
- Bei lediglich 60 % war eine Ansteckungsquelle bekannt.

Vortestwahrscheinlichkeiten für Patientinnen und Patienten können folgendermassen eingeschätzt werden:

Allgemeinbevölkerung (ohne nähere Angaben)	Aktuelle Positivitätsrate (vgl. Testkriterien)
Nahe Arbeitsplatzkontakte (ohne Kenntnis Symptome)	13 %
Haushaltskontakte (mit Isolation)	10 %
Haushaltskontakte (ohne nähere Angaben)	33 %
Haushaltskontakte (ohne Isolation im Wohnraum)	50 %

52 Tage nachdem der erste COVID-19-Fall in Liechtenstein diagnostiziert wurde, konnte am 24. April 2020 der vorerst letzte Fall bestätigt werden. Ab dem 27. April 2020 wurden die bis dahin im Rahmen der Pandemie implementierten Massnahmen zur Minimierung der Ansteckungen schrittweise gelockert. Nach einer Woche ohne neuen COVID-19-Fall wurden im Rahmen unserer Studie zur epidemiologischen Aufarbeitung der ersten COVID-19-Welle alle in Liechtenstein mittels RT-PCR diagnostizierten COVID-19-Patienten zu einer Followup-Untersuchung mit Blutentnahme zum Nachweis von Antikörpern gegen das SARS-CoV-2-Virus eingeladen. Ob und wie lange nach einer COVID-19-Infektion Antikörper nachweisbar sind, war zu

diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt. Diese Frage interessierte uns jedoch vor allem im Hinblick auf die tatsächliche Durchseuchungsrate in Liechtenstein.

Aufgrund der sich im stetigen Wandel befindenden Zulassungskriterien für einen COVID-19-Abstrich war es sehr wahrscheinlich, dass gewisse Patientinnen und Patienten zwar COVID-19-positiv waren, die Testkriterien jedoch nicht erfüllt hatten und deshalb nicht getestet wurden. Ausserdem wurden keine asymptomatischen Personen getestet, mit Ausnahme von Mitarbeitenden der Liechtensteinischen Alters- und Krankenhilfe (LAK), der Lebenshilfe Balzers sowie der Familienhilfe, welche ab dem 15. April 2020 periodisch

mittels RT-PCR auf SARS-CoV-2 getestet wurden. Wir luden nahe Kontakte der COVID-19-Patienten (Haushaltskontakte, nahe Kontakte am Arbeitsplatz) zu einer Blutentnahme mit Antikörpernachweis ein. Mit diesen Personen hatten die Patientinnen und Patienten in den Tagen vor oder zum Zeitpunkt des Symptombeginns engen Kontakt – entweder in der Freizeit oder bei der Arbeit. Diese Kontaktpersonen wurden ebenfalls nach COVID-19-Symptomen befragt.

Von 95 mittels RT-PCR bestätigten Fällen (82 Liechtensteiner und 13 Schweizer und Österreicher mit Anstellung in Liechtenstein) nahmen 90 Personen an der Studie teil. Zusätzlich konnten 170 Haushaltskontakte (109 Personen aus dem privaten Umfeld und 61 Arbeitskollegen) rekrutiert werden. Bei 35 (32 %, 95 % Konfidenzintervall, CI, 24 - 41%) privaten Haushaltskontakten und 8 (13 %, 95 % CI 7 - 24 %) Arbeitskollegen konnten Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen werden. Insgesamt 11 (26 %, 95 % CI 15 - 40%) dieser 43 zusätzlich identifizierten COVID-19-Patienten waren asymptomatisch. Mittels Antikörpernachweis erhöhte sich die Zahl der COVID-19-Fälle in Liechtenstein um 48% (95 % CI 38 - 58 %).

Bezüglich der Ansteckungswege konnten sich lediglich rund 60% der mittels RT-PCR diagnostizierten Patientinnen und Patienten an eine Infektionsquelle, also entweder Kontakt mit einem bestätigten Fall oder Aufenthalt in einem Risikogebiet, erinnern. Bei den Haushaltskontakten war die Rate an positiven Antikörpern höher als bei Arbeitskollegen mit nahem Kontakt. Von diesen 35 Haushaltskontaktpersonen mit COVID-19 hatten sich lediglich 7 (20 %, 95 % CI 10 - 36 %) an die vom Amt für Gesundheit empfohlenen Isolationsmassnahmen gegenüber den bestätigten COVID-19-Patienten gehalten. Bei den Haushaltskontaktpersonen ohne COVID-19 waren es signifikant mehr (55/74, 74 %, 95 % CI 63 - 83; $p < 0.001$). Die Wahrscheinlichkeit für eine Ansteckung bei Haushaltskontakten von COVID-19-Fällen war demnach gesamthaft bei rund einem Drittel (35/109, 32 %, 95 % CI 24 - 41). Wenn im Haushalt Isolationsmassnahmen eingehalten wurden, lag

die Wahrscheinlichkeit für eine Ansteckung bei rund 10% (7/67, 95 % CI 5 - 20). Wenn im Haushalt keine Isolationsmassnahmen durchgeführt wurden, lag die Wahrscheinlichkeit für eine Ansteckung bei rund 50% (28/57, 95 % CI 37 - 62).

Abschliessend lässt sich sagen, dass der Antikörpernachweis im akuten Stadium der Erkrankung, wenn überhaupt, nur eine untergeordnete Rolle spielt, aus epidemiologischer Sicht jedoch äusserst spannend und ein wertvolles Tool zur Einschätzung der Durchseuchungsrate ist. Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse sind sehr hilfreich, um die Vorstestwahrscheinlichkeit von Patientinnen und Patienten – je nach Situation – einzuschätzen, was dann auch eine solide Interpretation von SARS-CoV-2-Resultaten erlaubt.

Literatur

- 1 Thiel SL, Weber MC, Risch L, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Risch M, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Fleisch F, Cusini A, Karajan TV, Copeland S, Paprotny M. Flattening the curve in 52 days: characterisation of the COVID-19-pandemic in the Principality of Liechtenstein - an observational study. *Swiss Med Wkly.* 2020 Oct 16;150:w20361
- 2 Makaronidis J, Mok J, Balogun N, Magee CG, Omar RZ, Carnemolla A, Batterham RL. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in people with an acute loss in their sense of smell and/or taste in a community-based population in London, UK: An observational cohort study. *PLoS Med.* 2020 Oct 1;17(10):e1003358.

Korrespondenz

Dipl. med. Sarah L. Thiel
Kantonsspital Graubünden
sarah.thiel@ksgr.ch

Dr. med. Matthias Paprotny
Landesspital Liechtenstein
matthias.paprotny@landesspital.li

Verwendung von Vollblut für Antikörpertests

Dipl.med. Marc Kovac Zur Detektion einer SARS-CoV-2-Infektion stehen der Labormedizin aktuell 2 bewährte Methoden zur Verfügung. Zum einen die RT-PCR mittels Nasopharyngealabstrichs, welche für die Diagnostik einer akuten Infektion eingesetzt wird. Zum anderen serologische Tests zur Suche von vorhandenen Antikörpern, mit denen eine durchgemachte Infektion detektiert werden kann. SARS-CoV-2-Antikörpertests werden vor allem im Rahmen der öffentlichen Gesundheit für Prävalenzstudien eingesetzt, zur Suche von Plasmaspendern für Schwerkranken oder bei Patientinnen und Patienten, bei denen trotz klinischem Verdacht auf COVID-19 der Direktnachweis mittels RT-PCR nicht gelingt¹.

Verschiedene Tests zur Antikörpersuche sind mittlerweile kommerziell verfügbar. Automatisierte Verfahren durch CLIA (chemiluminescence enzyme immunoassays) und ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) sowie Schnelltests (lateral flow immunoassays, LFIA) nehmen dabei eine zentrale Rolle ein¹. Vorteile der Schnelltests sind die Verfügbarkeit von Ergebnissen innert weniger Minuten, ein Einsatz vor Ort (Point-of-Care-Testing) sowie die Verwendung von wenigen µl kapillärem Vollblut – jedoch alles auf Kosten der diagnostischen Genauigkeit. CLIA beziehungsweise ELISA sind präziser und empfindlicher und können zudem eine quantitative Aussage zum Vorhandensein von Antikörpern liefern. Die Durchführung der automatisierten Verfahren erfolgte bis anhin nur mit Plasma beziehungsweise Serum, weshalb wir in unserer Studie den Einsatz von Vollblut zur Antikörpersuche mittels CLIA und ELISA untersuchten. Wir verglichen dabei Serum- mit Vollblut-Antikörpertest-Ergebnissen derselben Patientinnen und Patienten².

Resultate

Von insgesamt 223 Patientinnen und Patienten lagen uns Serum- und Vollblut vor. 113 Personen wurden positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Das Durchschnittsalter lag bei 40 Jahren. Wir beobachteten einen engen Zusammenhang zwischen den Serum- und EDTA-Vollblut-Ergebnissen. Die Korrelation zwischen den Werten im Serum und Vollblut war für alle 3 untersuchten Testformate (ECLIA Gesamt-Antikörper, ELISA IgG und ELISA IgA) vergleichbar, insbesondere wenn die Vollblut-Resultate für Hämatokrit korrigiert wurden. Auch waren die diagnostische Sensitivität und Spezifität für Vollblut mindestens so gut wie im Serum (siehe Abb. 1). In einer weiteren Studie konnten wir zeigen, dass die Antikörperkonzentrationen im Vollblut aus venöser Blutentnahme vergleichbar sind zu jenen, welche im Kapillarblut entnommen wurden³.

	Serum		Vollblut nach Hämatokritkorrektur	
	Sensitivität % [95 % CI]	Spezifität % [95 % CI]	Sensitivität % [95 % CI]	Spezifität % [95 % CI]
IgG ELISA	88 % [80, 93] (97 / 110)	99 % [95, 99.8] (112 / 113)	93 % [86, 96] (102 / 110)	97 % [93, 99] (110 / 113)
IgA ELISA	78 % [70, 85] (86 / 110)	93 % [87, 96] (105 / 113)	84 % [76, 89] (92 / 110)	89 % [81, 93] (100 / 113)
ECLIA	97 % [92, 99] (107 / 110)	100 % [97, 100] (113 / 113)	96 % [91, 99] (106 / 110)	99 % [95, 99.8] (112 / 113)

Abb. 1: Diagnostische Sensitivitäten und Spezifitäten von IgG und IgA ELISAs sowie ECLIA für die COVID-19-Diagnose. Cut-off für ELISAs: S/C > 1.1. Cut-off für ECLIA: COI > 1.

Main findings

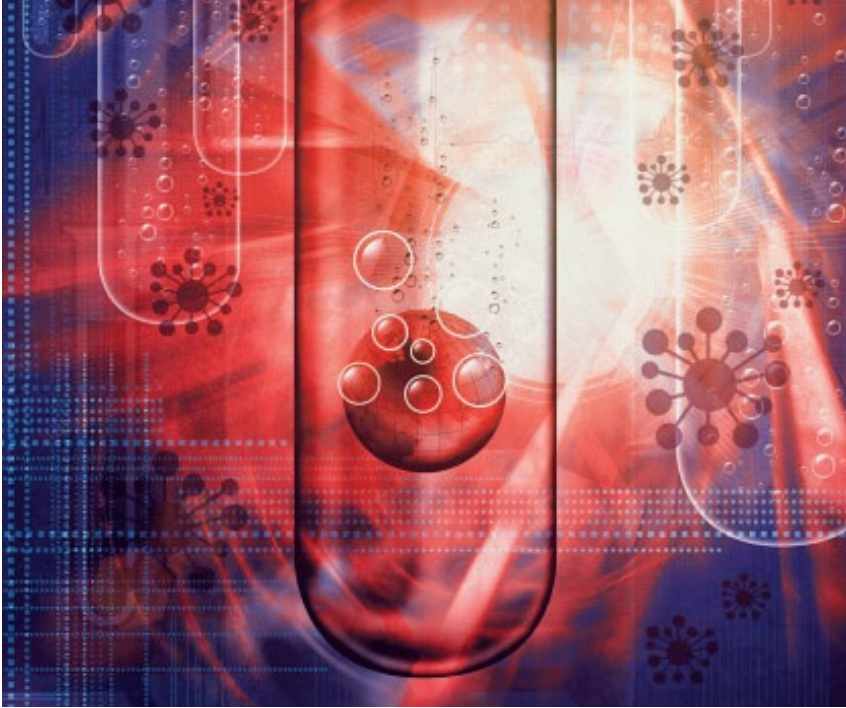
- ECLIA-Antikörpermessungen gegen SARS-CoV-2 sind zwischen Vollblut und Serum vergleichbar.
- ECLIA-Antikörpermessungen gegen SARS-CoV-2 sind zwischen kapillärem und venösem Vollblut vergleichbar.
- Es konnte ein automatisiertes Verfahren zur verlässlichen Bestimmung von ECLIA aus kapillärem Vollblut etabliert werden.

tät für Vollblut mindestens so gut wie im Serum (siehe Abb. 1). In einer weiteren Studie konnten wir zeigen, dass die Antikörperkonzentrationen im Vollblut aus venöser Blutentnahme vergleichbar sind zu jenen, welche im Kapillarblut entnommen wurden³.

Schlussfolgerung

In unserer Studie finden sich bei allen 3 angewendeten Verfahren keine signifikan-

ten Unterschiede in den Testergebnissen zwischen Vollblut und Serum. Da bei einer kapillären Blutentnahme maximal 250 µl Blut gewonnen werden, würde eine Zentrifugation zur Separation von Plasma mengenmässig den Einsatz von CLIA und ELISA nur unter grossem Zusatzaufwand erlauben. Vollblut ohne Zentrifugation stellt aber eine grössere Menge Probenmaterial für die automatisierte Abarbeitung zur Verfügung. Der Einsatz von Vollblut war bisher nur für nicht automatisierbare Schnelltests



validiert, welche diagnostisch gegenüber ELISA und ECLIA jedoch inferiore Eigenschaften aufweisen.

Unsere Arbeiten zeigen nun, dass Vollblut auch für automatisierte Verfahren wie ECLIA und die untersuchten ELISA zuverlässig angewendet werden können. Im Weiteren zeigen wir, dass kapilläres und venöses Vollblut bei SARS-CoV-2 ver-

gleichbare Resultate liefert. Die kapilläre Blutentnahme wird als einfacher durchführbar als die venöse Blutentnahme beurteilt und kann auch breiter angewendet werden. Mit unseren Arbeiten sind somit die Grundlagen für eine allfällige breite Anwendung von Antikörpertests für SARS-CoV-2-Antikörper in kapillärem Vollblut geschaffen worden.

Literatur

- 1 Kovac M, Risch L, Thiel S, Weber M, Grossmann K, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Bigler S, Ferrara F, Bodmer T, Egli K, Imperiali M, Heer S, Salimi Y, Renz H, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Paprotny M, Risch M. EDTA-Anticoagulated Whole Blood for SARS-CoV-2-Antibody Testing by Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Diagnostics*. 2020 Aug 14;10(8):593.
- 2 Risch M, Kovac M, Risch C, Hillmann D, Ritzler M, Wohlwend N, Lung T, Allmann M, Seger C, Risch L. An anti-nucleocapsid antigen SARS-CoV-2 total antibody assay finds comparable results in EDTA-anticoagulated whole blood

obtained from capillary and venous blood sampling. *Data*. 2020; 5: 105.

- 3 Ghaffari, A.; Meurant, R.; Ardakani, A. COVID-19-Serological Tests: How Well Do They Actually Perform? *Diagnostics* 2020;10:453.

Korrespondenz

Dipl. med. Marc Kovac
LMZ Dr Risch Gruppe
marc.kovac@risch.ch

«Einmal Corona-Test zum Mitnehmen» – ein Erfahrungsbericht

Mag. iur. Stefan Rüdissler «Aufbau einer Drive-Through-Abstrichstation bis Ende März»: Dieser ambitionöse Auftrag wurde der Ärztekammer vom Pandemie-Stab am 16. März 2020 erteilt. Eine kurze tour d’horizon über die Machbarkeit in Zeiten, in denen heute schon gestern ist.

Die Anfang März beim Landesspital Liechtenstein angesiedelte Beprobung auf SARS-CoV-2 («Corona») wurde aufgrund massiv steigender Testzahlen innert weniger Wochen bereits kaum mehr tragbar für das Landesspital, sodass eine Alternativlösung eruiert werden musste, welche einige Grundbedingungen zu erfüllen hatte: zentrale, einfach zugängliche Beprobung, Schonung der Materialressourcen und Minimierung des Ansteckungspotentials. Als Betreiber der Abstrichstation wurde die Ärztekammer auserkoren, da diese bei der Beschaffung des notwendigen Fachpersonals die besten Quellen ausweisen konnte. Obwohl andernorts bereits Drive-Through-Lösungen umgesetzt oder konzipiert wurden, stellte die Umsetzung die Ärztekammer vor zahlreiche infrastrukturelle, administrativ-organisatorische und personelle Problemstellungen, welche quasi über Nacht gelöst werden mussten.

Challenge I – das Personal

Zu Beginn wurde die Teststrasse an 7 Tagen pro Woche während 10 Stunden in 3er-Teams betrieben, woraus eine benötigte Manpower von 30 Stunden pro Tag oder 210 Stunden pro Woche resultierte. Die Personalrekrutierung erfolgte aus dem Pool von Medizinstudierenden und MPAs. Dabei erwies sich der wirtschafts- und gesellschaftsfeindliche Shutdown als

glückliche Fügung, da ohne geschlossene Universitäten und quasi-geschlossene Arztpraxen die notwendigen Ressourcen nicht beschaffbar gewesen wären. Auch wenn die Betriebszeiten im Frühsommer aufgrund rückläufiger Testzahlen reduziert werden konnten, bleibt die kontinuierliche Personalrekrutierung eine ständige und tagtägliche Herausforderung. Mit den steigenden Fallzahlen im Herbst ging eine erneute Ausdehnung der Betriebszeiten einher, welche in den Winter hinein Bestand haben dürfte.

Challenge II – das Schutzmaterial

Als die Pandemie global Fahrt aufnahm, resultierte daraus eine Ressourcenverknappung in wohl einzigartigem Ausmass. Die Beschaffung von Schutzmaterial war eine Mammutaufgabe, welche vom Land Liechtenstein übernommen wurde. Nichtsdestotrotz war die Teststrasse direkt tangiert, da sie gefordert war, den Betriebsablauf auf maximale Ressourcenschonung auszurichten.

Challenge III – das Testmaterial

Das Testmaterial musste von der Teststrasse nicht selbständig beschafft werden, sondern wurde von der LMZ Dr Risch Gruppe bereitgestellt. Doch auch diese war vom Ressourcenmangel nicht gefeit, was sich – neben fast täglich wechselnden Arten von Teststäbchen – auch in der Verknappung der täglich gelieferten Test-Sets zeigte.

Challenge IV – die räumlichen Dimensionen

Durch die Ansiedelung in einer öffentlichen Tiefgarage sind der Teststrasse räumliche Grenzen gesetzt, der Stauraum ist endlich. Um ein Verkehrschaos zu vermeiden, muss ein steigender Durchsatz mangels räumlicher Ausdehnungsmöglichkeiten durch den Faktor Zeit gesteuert werden. Dies

hat dazu geführt, dass im Rahmen einer adaptiven Planung die Betriebszeiten ausgedehnt wurden. Zudem wurden ein Kontingentierungssystem bei der Triage-Hotline sowie effizienzsteigernde Massnahmen (Digitalisierung, Prozessoptimierung) implementiert.

Drive-Through als Goldstandard

Der Betrieb einer Drive-Through-Testanlage ist vor allem aus personeller Sicht sicherlich erheblich aufwendiger als eine dezentrale Beprobung, etwa in Arztpraxen. Aus Sicht des Infektionsschutzes ist eine zentrale Testanlage jedoch als Goldstandard zu bezeichnen, da dadurch das Infektionsrisiko auf einen Ort zentriert wird, statt die Peripherie einem unnötigen Restrisiko auszusetzen, welches trotz Einhaltung eines strengen Schutzkonzeptes nicht gänzlich auszuschliessen ist. Darüber hinaus steigt die Abstrichqualität durch die grosse Routine, was «false negatives» deutlich reduziert.

Ausblick

Die Fallzahlen steigen in und rund um Liechtenstein wieder stark an, die sogenannte 2. Welle nimmt Fahrt auf. Diese scheint, wie von Experten bereits im Frühjahr prognostiziert, mit einer längeren Wellenlänge einherzugehen. Dadurch fällt die Amplitude nicht nur kurz und spitz, sondern lang und flach aus. Die Herausforderungen für den Winter scheinen klar: Alles steht und fällt mit der Ressourcenbeschaffung (Personal, Verbrauchsmaterial, Testmaterial). Aus Sicht der Ärztekammer ist ein gesunder Optimismus, diese Herausforderung zusammen mit den Systempartnern adäquat zu meistern, durchaus angebracht.

Main findings

- Drive-Through-Testanlage als Goldstandard bezüglich Infektionsschutz.
- Optimale Abstrichqualität durch grosse Routine.
- Prozessökonomie als Gegenmittel für räumliche Grenzen.
- Ressourcenmanagement als Schlüssel zum Erfolg.

Korrespondenz

Mag. iur. Stefan Rüdissler
Liechtensteinische Ärztekammer
office@aerztekammer.li

Prävalenz von SARS-CoV-2-Antikörpern bei Spitalmitarbeitenden – Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie

Dr. med. Christian Kahlert Spitalmitarbeitende betreuen an COVID-19 erkrankte infektiöse Patientinnen und Patienten. Sie stehen damit im Kreuzfeuer der aktuellen Pandemie durch das neue Coronavirus SARS-CoV-2.

Main findings

- Die Seropositivität dieser prospektiven Kohorte von 1'012 Schweizer Spitalangestellten betrug im Frühjahr 2020 1%.
- Der positive Vorhersagewert des Lateral-Flow-Immunoassays betrug für IgG 64% und für IgM nur 13%.
- Die Anamnese von Fieber und Myalgie differenzierte am effektivsten seropositive und seronegative Teilnehmende.
- Positiv getestete Spitalmitarbeitende trugen häufiger keine Maske.

Nicht alle Personen mit COVID-19 durch Infektion mit SARS-CoV-2 zeigen die typischen Krankheitszeichen, wie beispielsweise Fieber, Husten, Geschmacksveränderungen oder Muskelschwäche. Die spezifische Antikörpertestung erlaubt wahrscheinlicher, die meisten Spitalmitarbeitenden zu erkennen, die eine Infektion durch das Virus erfahren; dies verglichen mit dem direkten Virusnachweis (RT-PCR, Antigentestung). Gesunde Spitalmitarbeitende sind ein zentrales Rückgrat, um die aktuelle Pandemiesituation zu meistern. Die Kenntnis über Risikoexpositionen und wirksame Schutzmassnahmen ist daher zentral. Gleichzeitig ist ein Monitoring der Häufigkeit von Infektionen bei Spitalmitarbeitenden eine Art Monitoring für die Verbreitung von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung.

Ziel dieser prospektiven Kohortenstudie war es, die Seropositivität für SARS-CoV-2 bei Spitalmitarbeitenden zu erheben, Risikoexpositionen zu identifizieren und das Spektrum der COVID-19-Symptome unter Spitalmitarbeitenden zu beschreiben.

Im Frühjahr 2020 wurden über 1'000 Spitalmitarbeitende am Kantonsspital St. Gallen und Ostschweizer Kinderspital über eine Anzeige im Intranet rekrutiert. Ein kurzer Studienfilm instruierte die

Teilnehmenden über die Ziele und den Studienablauf. Bis in den Herbst erfolgte alle 2 Wochen eine Blutentnahme. Ein Grossteil davon selbständig kapillär auf einer Filterpapierkarte, die anschliessend eingeschickt wurde. Webbasierte Fragebögen erlaubten die Erfassung zusätzlicher Informationen bezüglich dem Risikoverhalten inklusive Kontakte zu Personen oder Patientinnen und Patienten mit COVID-19 und durchgeführten Schutzmassnahmen. Auch eigene Abstrichresultate konnten so erfasst werden. Schliesslich dokumentierten tägliche SMS vorhandene COVID-19-Krankheitssymptome und erinnerten an die Notwendigkeit, einen Abstrich durchzuführen.

In dieser ersten Analyse der umfangreichen Proben und Daten aus dieser gerade abgeschlossenen Studie wurden die venösen Blutproben aller Teilnehmenden zum Studieneinschluss Ende März/Anfang April 2020 mit 3 verschiedenen Antikörpertests untersucht. Anwendung fand ein Lateral Flow Assay (LFIA, Sugentech, Korea), ein Chemiluminescence Microparticle Immunoassay (CMIA, Abbott Diagnostics, USA) und ein Electro-Chemiluminescence Immunoassay (ECLIA, Roche Diagnostics, Schweiz). Knapp 6% der Studienteilnehmenden zeigten ein IgG- oder IgM-Signal. Sie wurden nach 4 Wochen erneut aufgeboten, um das Resultat zu bestätigen und/oder

eine Serokonversion zu dokumentieren. Diese Folgeanalyse bestätigte mit derselben Analytik noch 1% als IgG positiv in mindestens 2 unterschiedlichen Testverfahren. Aufgefallen ist dabei, dass insbesondere das IgM-Signal des eingesetzten LFIA viele falsch-positive Signale ergab.

Die Analyse der Krankheitszeichen zeigte deutlich mehr Fieber und Muskelschmerzen der 10 bestätigt positiv getesteten Spitalmitarbeitenden, verglichen mit den Seronegativen. Risikofaktoren für die Seropositivität waren Patientenkontakte, wobei positiv getestete Spitalmitarbeitende häufiger keine Maske trugen (8/642, 1.2%, mit Maske positiv nur 2/370 0.5%, $p = .009$).

In dieser prospektiven Kohorte von 1'012 Schweizer Spitalangestellten wurden 3 verschiedene Assays verwendet, um das Serum auf SARS-CoV-2-Antikörper zu untersuchen. Die Seropositivität betrug 1%; der positive Vorhersagewert des Lateral-Flow-Immunoassays betrug 64% (IgG) und 13% (IgM). Die Anamnese von Fieber und Myalgie differenzierte am effektivsten seropositive und seronegative Teilnehmende.

Literatur

Kohler PP, Kahlert CR, Sumer J, Flury D, Güsewell S, Leal-Neto OB, Notter J, Albrich WC, Babouee Flury B, McGeer A, Kuster S, Risch L, Schlegel M, Vernazza P. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies among Swiss hospital workers: Results of a prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020 Oct 8:1-5. doi: 10.1017/ice.2020.1244. PMID: 33028454.

Korrespondenz

Dr. med. Christian Kahlert
Ostschweizer Kinderspital &
Kantonsspital St. Gallen
christian.kahlert@kssg.ch

Entwicklung einer Vorrichtung zur Speichelsammlung für Viralanalytik

Dr. Daniel Wallerstorfer, BSc Die Präanalytik für den Virusnachweis entscheidet mit darüber, wie aussagekräftig ein Testresultat ist. Die Gewinnung eines Nasenrachenabstrichs ist aufwendig und wird als unangenehm empfunden. Zudem ist es aus verschiedenen Gründen nicht immer möglich, einen Nasopharyngealabstrich zu gewinnen. Oropharyngealabstriche haben eine geringere diagnostische Aussagekraft als Nasopharyngealabstriche. Der vorliegende Beitrag geht auf eine CE-markierte Vorrichtung zur Speichelsammlung für Virenanalytik ein.

Speichel statt Abstrich?

Mehr und mehr Publikationen demonstrieren, dass im Fall von SARS-CoV-2 die Sammlung von Speichel eine valide Methode ist. Anhand von 10 Studien, bei denen an über 1'800 COVID-19-erkrankten Personen ein professioneller Rachenabstrich mit einer Speichelsammlung verglichen wurde, zeigte sich, dass der Speichel eine mindestens so hohe Viruslast aufwies, wie der Abstrich¹⁻¹⁰. In 2 Publikationen war die Speichelprobe sogar sensitiver als der professionelle Abstrich^{1,4}. Da das Sammeln von Speichel also scheinbar gleichwertige Ergebnisse liefert, für den Anwender zusätzlich noch deutlich angenehmer in der Abnahme ist und dafür kein Fachpersonal zur Abnahme benötigt wird, hat sich die Firma Novogenia entschlossen, ein CE-IVD gekennzeichnetes Probenset für die SARS-CoV-2-Diagnostik zu entwickeln.

Während das Sammeln von 2-5 ml Speichel bei manchen Personen mehrere Minuten Zeit in Anspruch nimmt und die Viskosität von reinem Speichel im Labor zu Verarbeitungsproblemen führt, ist die Gurgelmethode eine anerkannte Methode, um brauchbare Proben für die Diagnostik zu gewinnen. Üblicherweise wird mit NaCl-Lösung, also Kochsalz-Wasser, für 60 Sekunden lang im hinteren Rachenraum gegurgelt und danach die Lösung in ein Auffangröhrchen übertragen. Die Gurgellösung wird anschließend gekühlt ins Labor geliefert und dort analysiert.

Die Probleme bei Gurgel-Proben

Problem 1: Stabilität

Lediglich in einem Gefäß aufgefangener Speichel oder Kochsalz-Gurgellösung ist zwar einfach zu gewinnen, jedoch bei Raumtemperatur sehr instabil. Ohne eine

Form von Konservierung vermehren sich die enthaltenen Mikroorganismen rasch und zersetzen jegliche Spuren des Virus in nur wenigen Stunden. Proben müssen somit gekühlt werden und schnellstmöglich in den Analyseprozess. Der Einsatz von konservierenden Salzen in der Gurgellösung ist aufgrund ihrer Giftigkeit keine Option.

Problem 2: Infektiosität

Da mit Salzlösung gegurgelt wird, die den Virus am Leben hält, gilt die Gurgellösung als hoch infektiös und stellt ein Risiko für den Transport und das Laborpersonal dar.

Problem 3: Gekühlter Transport

Da sich die Proben im Salzwasser sehr schnell zersetzen, ist der gekühlte Transport ins Labor nötig. Ein Transport ohne Unterbrechen der Kühlkette kann von den meisten Kurieren nicht geleistet werden und macht den Transport somit sehr aufwändig und kostspielig.

Eine Neu-Entwicklung

Um diese Probleme zu überwinden, hat die Novogenia GmbH in Kooperation mit der Procomcure Biotech ein neuartiges System entwickelt und als das Medizinprodukt «Gurgel/Gargle Set v2.0» auf den Markt gebracht. Anstatt einer Salzlösung, die mehrere Stunden unangenehmen Nachgeschmack hinterlassen kann, wird bei der Anwendung 10 Sekunden lang mit 2ml reinem Wasser gegurgelt. Danach wird die Flüssigkeit über einen Trichter in ein Auffangröhrchen überführt. Das Besondere daran ist, dass die sonst giftigen Stabilisierungssalze im Röhrchen immobilisiert sind und sich nur langsam im Gurgelwasser auflösen. Dabei werden zum einen die Viren deaktiviert und vor allem die instabile virale RNA stabil-

siert. Die somit völlig ungefährliche Probe kann ohne Kühlung über den herkömmlichen Postweg versendet und zum Labor transportiert werden.

Im Rahmen der Validierung zeigte sich, dass selbst geringe Mengen an viraler RNA 3 Tage bei 0°C, bei mehrmaligem Einfrieren und Auftauen, aber auch bei 45°C lang stabil bleibt. Bei Raumtemperatur bleibt die RNA sogar 13 Tage lang vollkommen stabil. Die Proben können somit im Winter transportiert oder im Sommer mehrere Tage im heißen Auto gelagert werden, ohne das Ergebnis zu verfälschen. Bei einem internen Vergleich zwischen einem professionellen Rachenabstrich und einer selbst abgenommenen Gurgellösung zeigte sich eine 16 Mal höhere virale Last in der Gurgelprobe (gemessen am Ct-Wert).

Status

Das neuartige Probenset ist das erste CE-IVD registrierte Medizinprodukt, das für die Eigenanwendung für SARS-CoV-2 und andere virale Erkrankungen zugelassen ist. Es ist zum Patent angemeldet und bereits großflächig in Österreich in Anwendung.



Main findings

- Speichel stellt eine attraktive Alternative zur Gewinnung von Material zum Nachweis von SARS-CoV-2 dar.
- Ein CE-markiertes Kit zur Speichelsammlung mittels Spülung mit H₂O und zum Nachweis von SARS-CoV-2 ist verfügbar.
- Damit gewonnene Materialien sind stabil.
- Ein Mitführen einer internen Kontrolle auf humanes Zellmaterial zur Beurteilung der Materialqualität erscheint empfehlenswert.

Literatur

- 1 Wu J, Liu J, Li S, Peng Z, Xiao Z, Wang X, Yan R, Luo J. Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19 patients. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101673.
- 2 Pasomsu E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Janchompoo P, Wongtabtim G, Sukswan W, Sungkanuparph S, Phuphuakrat A. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect.* 2020;S1198-743X(20)30278-0.
- 3 To KKW, Yip CCY, Lai CYW, Wong CKH, Ho DTY, Pang PKP, Ng ACK, Leung KH, Poon RWS, Chan KH, Cheng VCC, Hung IFN, Yuen KY. Saliva as a diagnostic specimen for testing respiratory virus by a point-of-care molecular assay: a diagnostic validity study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:372-378.
- 4 Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, Warren JL, Geng B, Muenker MC, Moore AJ, Vogels CBF, Petrone ME, Ott IM, Lu P, Venkataraman A, Lu-Culligan A, Klein J, Earnest R, Simonov M, Datta R, Handoko R, Naushad N, Sewanan LR, Valdez J, White EB, Lapidus S, Kalinich CC, Jiang X, Kim DJ, Kudo E, Linehan M, Mao T, Moriyama M, Oh JE, Park A, Silva J, Song E, Takahashi T, Taura M, Weizman OE, Wong P, Yang Y, Bermejo S, Odio CD, Omer SB, Dela Cruz CS, Farhadian S, Martinello RA, Iwasaki A, Grubaugh ND, Ko AI. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383:1283-1286.
- 5 Byrne RL, Kay GA, Kontogianni K, Aljayoussi G, Brown L, Collins AM, Cuevas LE, Ferreira DM, Fraser AJ, Garrod G, Hill H, Hughes GL, Menzies S, Mitsi E, Owen SI, Patterson EI, Williams CT, Hyder-Wright A, Adams ER, Cubas-Atienzar AI. Saliva Alternative to Upper Respiratory Swabs for SARS-CoV-2 Diagnosis. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:2770-2771.
- 6 Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020;58:e00776-20.
- 7 Cheuk S, Wong Y, Tse H, Siu HK, Kwong TS, Chu MY, Yau FYS, Cheung IYY, Tse CWS, Poon KC, Cheung KC, Wu TC, Chan JWM, Cheuk W, Lung DC. Posterior oropharyngeal saliva for the detection of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa797.
- 8 To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, Leung WS, Chik TS, Choi CY, Kandamby DH, Lung DC, Tam AR, Poon RW, Fung AY, Hung IF, Cheng VC, Chan JF, Yuen KY. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis.* 2020;71:841-843.
- 9 Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, Fasano M, Sessa F, Tettamanti L, Carinci F, Maurino V, Rossi A, Tagliabue A, Baj A. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):e45-e50.
- 10 Jamal AJ, Mozafarhashjin M, Coomes E, Powis J, Li AX, Paterson A, Anceva-Sami S, Barati S, Crowl G, Faheem A, Farooqi L, Khan S, Prost K, Poutanen S, Taylor M, Yip L, Zhong XZ, McGeer AJ, Mubareka S; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network COVID-19 Investigators. Sensitivity of nasopharyngeal swabs and saliva for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa848.

Korrespondenz

Dr. Daniel Wallerstorfer, BSc
Novogenia GmbH
office@novogenia.com

Früherkennung von COVID-19 mittels sensorischem Armband

Kirsten Grossmann, MSc Ein als Fertilitätstracker entwickeltes sensorisches Armband wird im Rahmen der nationalen Kohortenstudie COVI-GAPP¹ im Fürstentum Liechtenstein als Früherkennung auf eine COVID-19-Erkrankung evaluiert. Das Armband wird nachts im Schlaf getragen und misst COVID-19-relevante physiologische Parameter. Aus diesen Parametern soll ein Algorithmus trainiert werden, der vor dem Auftreten von Symptomen bereits auf eine COVID-19-Erkrankung hindeuten kann.

Main findings

- Ziel: Entwicklung eines Algorithmus zur COVID-19-Früherkennung durch Einsatz eines Fertilitätstrackers.
- Informationen zum sensorischen Ava-Armband: www.avawomen.com
- Informationen zur COVI-GAPP-Studie: www.covi-gapp.li
- Informationen zur GAPP-Studie: www.blutdruck.li
- Gemessene Parameter können vor Symptomentwicklung eine COVID-19-Erkrankung vorhersagen.

Wie das Ava-Armband funktioniert

Das Ava-Armband wurde entwickelt, um Frauen bei ihrem Schwangerschaftswunsch zu unterstützen. Durch sensorische Messungen verschiedener Parameter werden die fruchtbarsten Tage für eine Empfängnis erkannt². Somit gehört das Ava-Armband zu den sogenannten Wearable-Technologie-Sensoren. Diese Sensoren, die in Stirnbändern, Brustgurten, Armbanduhren oder auch in Kleidung eingebettet sind, können physiologische Parameter und ihre Veränderungen über die Zeit verfolgen und man kann erkennen, wie sich personalisierte Muster in den Daten entwickeln³.

Das Armband wird am Abend angelegt und während der Nacht getragen. Am Morgen wird es über das Smartphone via Bluetooth mit der entsprechenden Ava-App synchronisiert. Das Armband kann die Kardinalsymptome einer COVID-19-Infektion (beispielsweise Fieber, Husten, Lungenprobleme) erfassen und deren Veränderungen über die Zeit verfolgen. Während des Schlafs werden die physiologischen Parameter Hauttemperatur, Ruhepuls, Herzfrequenzva-

riabilität, Durchblutung und die Atemfrequenz gemessen. Zusätzlich verfolgt das Armband die Bewegung im Schlaf mit einem eingebauten Beschleunigungsmesser. Mit diesem Signal kann die Schlafmenge (Dauer) und -qualität (Prozentsatz des kombinierten Tief- und REM-Schlafes) gemessen werden.

Das Ava-Armband misst mehr Parameter als ein herkömmliches Wearable und ist als CE-zertifiziertes Medizinprodukt registriert. Mehr Informationen zum Armband unter: www.avawomen.com.

Die COVI-GAPP-Studie

Das sensorische Armband wird im Rahmen der nationalen Kohortenstudie COVI-GAPP (n=1'156) evaluiert: www.covi-gapp.li. In einer ersten Phase wurden Probanden aus der prospektiven Beobachtungsstudie GAPP (www.blutdruck.li) eingeschlossen. In einer zweiten Phase sollen weitere Teilnehmende eingeschlossen werden. Alle Studienteilnehmenden erhalten ein Armband und geben über die Ava-App tägliche Angaben zu ihrem Gesundheitszustand.

Auftretende Symptome, wie etwa Fieber oder Verlust des Geschmacks- und/oder Geruchssinns werden erfasst. Ebenfalls angegeben werden Störfaktoren, wie beispielsweise der Konsum von Alkohol oder die Einnahme von Medikamenten. Zusätzlich werden alle Probanden zu Beginn der Studie zu einer SARS-CoV-2-Antikörpertestung eingeladen und im weiteren Verlauf der Studie erneut getestet.

Die Studie verfolgt das Ziel, mittels sensorischer Messungen der Parameter einen Algorithmus zu entwickeln, der COVID-19-relevante Symptome erkennt, bevor diese symptomatisch werden.

Ausblick

COVID-19 erkrankte Personen sind bereits vor Auftreten der ersten Symptome infektiös. Ein sensorisches Armband, welches auftretende Symptome erkennt, bevor man diese bemerkt, würde eine vorzeitige Isolierung, eine frühe labormedizinische Testung sowie ein medizinisches Monitoring infektiöser Personen ermöglichen. Um die Verbreitung des Virus einzudämmen und dadurch das Gesundheitssystem zu schützen ist eine Früherkennung sehr wichtig. Zusammen mit den bereits geltenden Verhaltensregeln (Social Distancing, geeignete Hygienemaßnahmen, frühzeitige labormedizinische Testung) kann der Einsatz dieses Wearables eine Hilfe im Kampf gegen die Corona-Pandemie sein.

Abb. 1: Das sensorische Armband

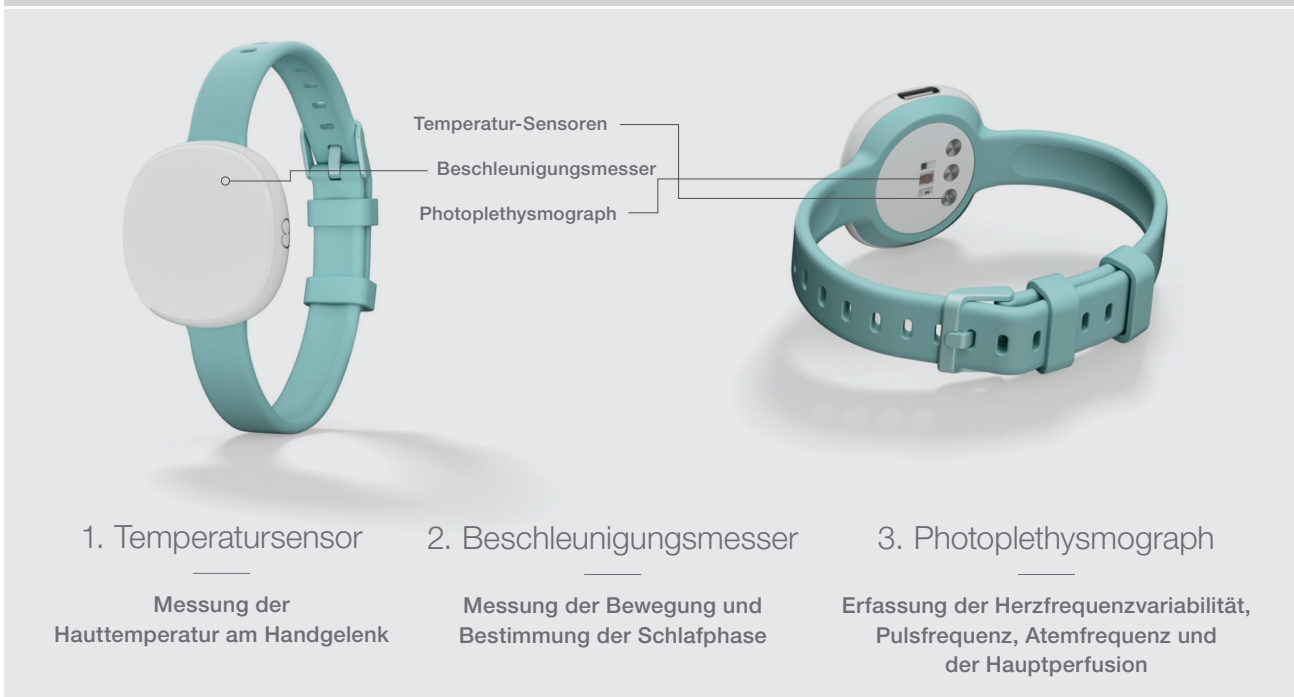
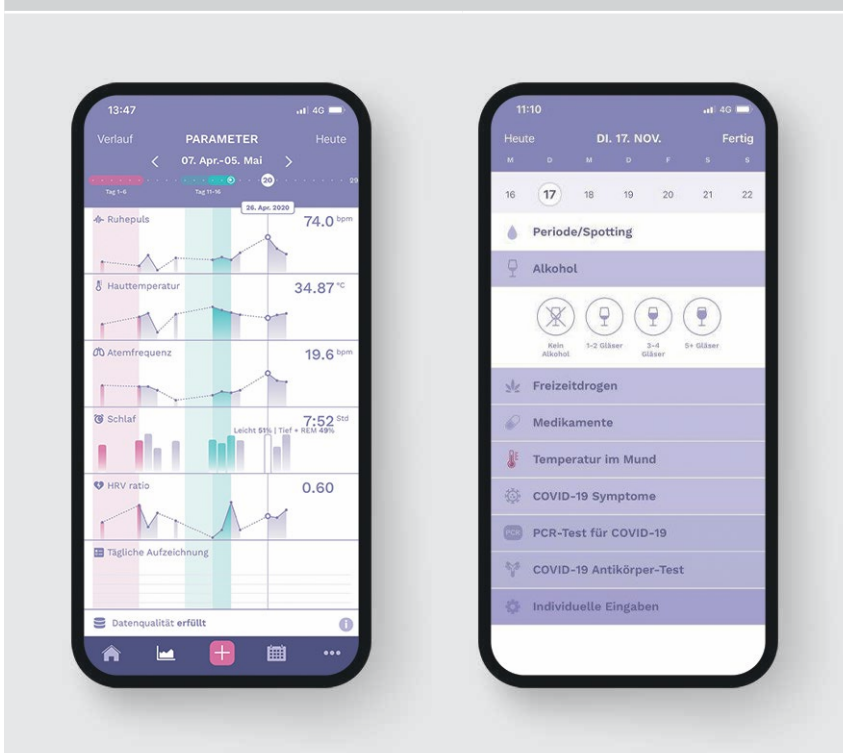


Abb. 2: Die gemessenen Gesundheitsparameter

Die Erfassung von Störfaktoren



Literatur

- Risch L, Conen D, Aeschbacher S, Grossmann K RM. Defining the role of a fertility bracelet for early recognition and monitoring of COVID-19 in Liechtenstein: an observational study (COVI-GAPP). 10. April 2020; <https://doi.org/10.1186/ISRCTN51255782> (Zugriff am 11.10.2020)
- Goodale BM, Shilaih M, Falco L, Dammeier F, Hamvas G, Leeners B. Wearable sensors reveal menses-driven changes in physiology and enable prediction of the fertile window: Observational study. *J Med Internet Res*. 2019;21(4). doi:10.2196/13404
- Piwek L, Ellis DA, Andrews S, Joinson A. The Rise of Consumer Health Wearables: Promises and Barriers. *PLoS Med*. 2016;13(2):1-9. doi:10.1371/journal.pmed.1001953

Korrespondenz

Kirsten Grossmann, MSc
COVI-GAPP-Studie
kirsten.grossmann@risch.ch

Entwicklung eines 3D-gedruckten Nasopharyngealabstrichs

Marco Schmid Niemand war ausreichend auf die COVID-19-Pandemie vorbereitet. Die Bewältigung im Labor war auch massgeblich durch Knappheit von Materialien im ganzen Testprozess gekennzeichnet. Waren zu Beginn der ersten Welle vor allem die Testreagenzien und maschinellen Ressourcen das Problem, kam es relativ bald zu einem Ressourcenengpass beim Abstrichmaterial.

Die Firma Coobx ist ein in Liechtenstein domiziliertes und auf die Herstellung von 3D-Druckmaschinen für die additive Produktion spezialisiertes Unternehmen, mit Hauptfokus auf der Medizinaltechnik. Bei der Herstellung eines mittels 3D-Druckers nasopharyngealen Abstrichstufers hat die LMZ Dr Risch Gruppe die Entwicklung in einer Kooperation massgeblich unterstützt.

In der Entwicklung ging es darum, ein passendes Material (high impact reaktives Urethan Photopolymer von BASF) zu finden und die Geometrie des Abstrichkopfes derart zu gestalten, damit eine grösstmögliche Oberfläche für den Abstrich vorhanden ist und gleichzeitig die Halterung eine flexible Handhabung erlaubt. Im Weiteren war eine Sollbruchstelle einzuplanen, um den Abstrich in eine geeignete Lösung zu geben, mit welcher unter anderem Viren zuverlässig nachgewiesen werden können.

Nach mehreren Prototypen ging es darum zu schauen, wie effizient die Abstriche Zellmaterial aufnehmen. Ein Name des Produkts war schnell gefunden (ZIPSwab/3D-SwabAX). Mittels Nachweis der β -Actin RNA Menge konnte gezeigt werden, dass im Nasenrachenabstrich eine den herkömmlichen flocked swabs ebenbürtige Menge an Zellmaterial gewonnen werden kann. Auch die Aufnahme vom Virus im Abstrichkopf war von der Menge her den flocked swabs gleichwertig. Im Weiteren ging es darum, den Komfort der Probenentnahme zu optimieren. Letztlich wurde ein Produktdesign gefunden, welches von Testpersonen gegenüber der Wahrnehmung der Probenentnahme mit einem flocked swab keine Unterschiede bezüglich Komfort zeigte. Die in unseren Evaluationen gefundenen Spezifikationen decken sich mit solchen, welche mit alternativen 3D-gedruckten nasopharyngealen Abstrichpro-

Abb. 1: Nasopharyngealabstrich mit Abstrichkopf, Sollbruchstelle und Halterung

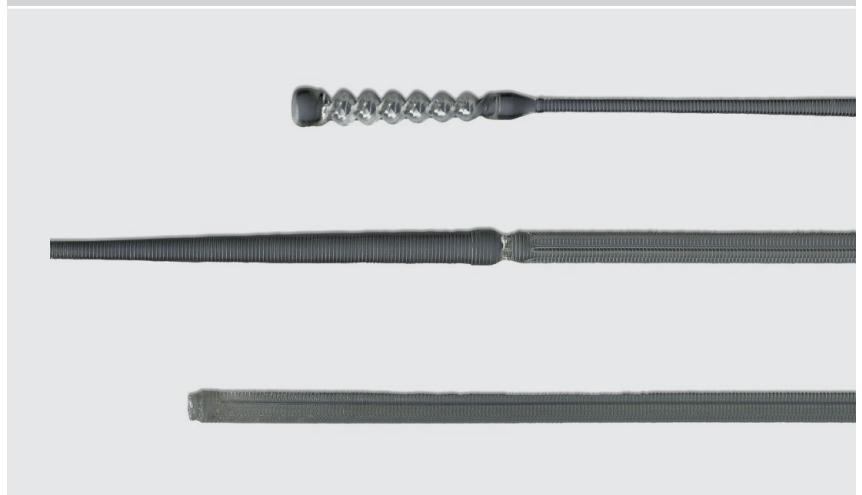


Abb. 2: Produktionsstrasse für die Herstellung von Hochdurchsatz-3D-Druck mittels LIFT-Technologie

Main findings

- Die Versorgung mit Nasopharyngealabstrichen ist ein Nadelöhr in der ausgedehnten labormedizinischen Versorgung bezüglich SARS-CoV-2-Analytik.
- In einer Kollaboration mit der LMZ Dr Risch Gruppe konnte die Firma Coobx einen 3D-gedruckten Nasopharyngealabstrich entwickeln.
- Der ab Januar 2021 erhältliche ZIPswab/3D-SwabAX ist den Flocked Swabs in allen Perspektiven ebenbürtig.
- Der ZIPswab/3D-SwabAX Nasopharyngealabstrich wird jetzt schon in grossen Stückzahlen hergestellt, welche leicht skaliert werden können.

dukten beschrieben wurden¹⁻⁵. Insgesamt wurden in der gesamten Produktentwicklung 20 Iterationen durchschritten. Das aus einem CE-markierten Material hergestellte Produkt konnte seinerseits als Klasse 1 Medizinprodukt registriert werden.

Coobx ist in der Lage, die ZIPswab/3D-SwabAX in hohen Stückzahlen zu produzieren. So können im Moment rund 5'000 Abstriche pro Stunde produziert werden. Eine Skalierbarkeit auf grössere Stückzahlen ist aufgrund der Tatsache, dass Coobx selbst die 3D-Druckmaschinen herstellt, einfach und schnell möglich. Mit Axon Lab konnte ein Vertriebspartner gefunden werden, welcher den Abstrich ab Januar 2021 europaweit verfügbar machen wird. Letztlich ist Coobx aber in der Lage, die ganze Produktionslinie zur Herstellung der Tupfer bereitzustellen, so dass die Nasopharyngealabstriche weltweit vor Ort in grosser Menge hergestellt werden können. Eine lokale Herstellung zeigte sich in dieser Pandemie als bewährteste Möglichkeit, den Nachschub von medizinischen Gütern sicherzustellen. Zu häufig kam es aufgrund von Supply-Chain-Problemen zu einer Mangelversorgung mit verschiedensten Gütern (beispielsweise aus China).

Abschliessend ist die Entwicklung des ZIPswab/3D-SwabAX ein gutes Beispiel dafür, wie mit einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen engagierten Kooperationspartnern innert kurzer Zeit ein relevanter Beitrag zur Versorgungssicherheit in einer Krisensituation geleistet werden kann.

Literatur

- 1 Decker SJ, Goldstein TA, Ford JM, Teng MN, Pugliese RS, Berry GJ, Pettengill M, Silbert S, Hazelton TR, Wilson JW, Shine K, Wang ZX, Hutchinson M, Castagnaro J, Bloom OE, Breining DA, Goldsmith BM, Sinnott JT, O'Donnell DG, Crawford JM, Lockwood CJ, Kim K. 3D Printed Alternative to the Standard Synthetic Flocked Nasopharyngeal Swabs Used for COVID-19 testing. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1366.
- 2 Williams E, Bond K, Isles N, Chong B, Johnson D, Druce J, Hoang T, Ballard SA, Hall V, Muhi S, Buising KL, Lim S, Strugnell D, Catton M, Irving LB, Howden BP, Bert E, Williamson DA. Pandemic printing: a novel 3D-printed swab for detecting SARS-CoV-2. *Med J Aust*. 2020;213:276-279.
- 3 Callahan CJ, Lee R, Zulauf KE, Tamburello L, Smith KP, Previterra J, Cheng A, Green A, Abdul Azim A, Yano A, Doraiswami N, Kirby JE, Arnaout RA. Open Development and Clinical Validation of Multiple 3D-Printed Nasopharyngeal Collection Swabs: Rapid Resolution of a Critical COVID-19 Testing Bottleneck. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e00876-20.
- 4 Alghounaim M, Almazeedi S, Al Youha S, Papenburg J, Alowaisi O, Abdulhussain G, Al-Shemali R, Albuloushi A, Alzabin S, Al-Wogayan K, Al-Mutawa Y, Al-Sabah S. Low-Cost Polyester-Tipped Three-Dimensionally Printed Nasopharyngeal Swab for the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J Clin Microbiol*. 2020;58:e01668-20.
- 5 Rybicki FJ. 3D Printing in Medicine: COVID-19 Testing with 3D Printed Nasopharyngeal Swabs. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1437. PMID: 32949233.

Korrespondenz

Marco Schmid
Coobx · Balzers
marco.schmid@coobx.com

Schnelltests für SARS-CoV-2-Antigen: operationelle Testeigenschaften

Dr. sc. nat. ETH Mauro Imperiali, MAS · Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH Neuerdings sind immunchromatographische Lateral-Flow-Tests für SARS-CoV-2 verfügbar. Diese helfen, in gewissen Situationen eine schnellere Klärung als mit den herkömmlichen RT-PCR-Tests herbeizuführen. Allerdings hat die Einführung der Tests etwas geteilte Reaktionen hervorgerufen. Der vorliegende Artikel soll helfen, die operationellen Eigenschaften der Antigen-Schnelltests besser einzuordnen.

Eine der Determinanten der Infektiosität der COVID-19-Erkrankung ist die Virenlast, welche im Nasopharyngealabstrich nachgewiesen werden kann. Die Virenlast kann mit einem sogenannten Surrogatmarker, dem Ct-Wert (synonym auch Cp-Wert) abgeschätzt werden. Der Ct-Wert beschreibt in der polymerase chain reaction (PCR) den Amplifikationszyklus, an dem eine Probe klar als positiv abgelesen werden kann. Je tiefer der Wert, umso mehr Virus befindet sich in der Probe. In einem ideal amplifizierenden PCR-System entspricht eine Ct-Wert Einheit tiefer einer Halbierung der Viruslast. Eine Probe mit einem Ct-Wert von 25 enthält also rund 32 (2^5) mal mehr Viren als eine Probe mit einem Ct-Wert von 30. Ct-Werte können nur orientierend verwendet werden und sind nur bedingt miteinander vergleichbar.

Im Moment existieren unzureichende epidemiologische Daten, welche die Infektiosität von Personen mittels Ct-Wert im Nasopharyngealabstrich festlegen können. In Annäherung dazu wurden jedoch In-vitro-Versuche durchgeführt, welche untersucht haben, bis zu welchem Ct-Wert das SARS-CoV-2-Virus auf Zellen in Kultur angezüchtet werden kann. So zeigte sich, dass das Virus bei einem Ct-Wert von 25 in 70% der Fälle anzüchtbar war. Bei einem Ct-Wert von 30 war es in 20% der Fälle anzüchtbar, bei einem Ct-Wert von 35 in weniger als 3% der Fälle¹. Demzufolge werden Personen mit einem Ct-Wert über 35 als nicht ansteckend angesehen.

Die besten Antigen-Schnelltestformate in der LMZ Dr Risch Gruppe waren bei Ct-Werten unter 25 in der Lage, zuverlässig eine Infektion nachzuweisen. Bei höheren Ct-Werten war der Nachweis nur unzureichend empfindlich. Wenn wir alle unsere für das SARS-CoV-2 E-Gen bei infizierten Personen gefundenen Ct-Werte

bis Ende September 2020 zusammengefasst in Abb. 1 darstellen, dann sehen wir, dass ein Viertel der SARS-CoV-2-Proben einen Ct-Wert von grösser als 25 haben. Von dem her könnte davon ausgegangen werden, dass die Sensitivität der Antigentests bei rund 75-80% der PCR liegt. Davon ausgehend, dass die RT-PCR für die Entdeckung von COVID-19 eine Sensitivität von etwa 87% hat², dürften die Schnelltests für den Nachweis von COVID-19 eine Sensitivität von rund 70-75% haben^{3,4}. Die Spezifität von Antigentests wurde für gängige Formate mit rund 99,3% beschrieben^{3,4}.

Damit lassen sich für alle möglichen Vortestwahrscheinlichkeiten die negativen und positiven prädiktiven Werte berechnen, wie in Abb. 2 gezeigt.

Die COVID-19-Teststrategie des Bundes sieht den Antigen-Schnelltest für symptomatische ambulante Personen vor, welche seit höchstens 3 Tagen Symptome haben⁵⁻⁸. Das ist diejenige Zeit, in welcher bei COVID-19-Erkrankten am meisten Viren gefunden werden: das heisst, die Vortestwahrscheinlichkeit ist hoch ($>15\%$), insbesondere in Zeiten mit hoher Positivitätsrate. In dieser Situation kann mit einem positiven Resultat mit mindestens 95% Wahrscheinlichkeit von einer COVID-19-Erkrankung ausgegangen werden. Bei symptomlosen Personen, welche die Beprobungskriterien des Bundes nicht erfüllen (niedrige Vortestwahrscheinlichkeit $<10\%$) hat ein positives Antigen-Schnelltestresultat einen PPV von 50-90%⁹. In diesen Fällen soll gemäss eidgenössischer Testempfehlung eine Testung mit RT-PCR

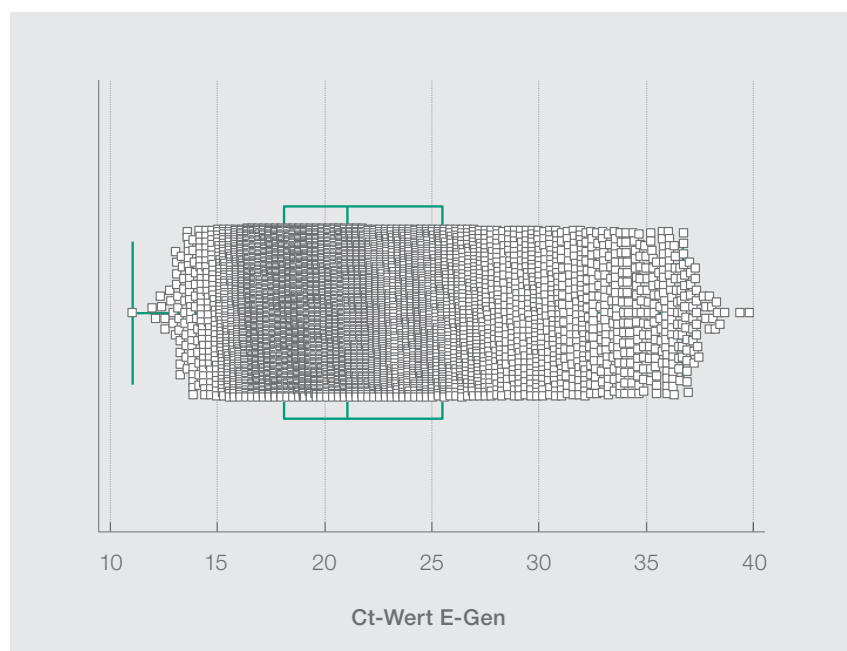


Abb. 1: Ct-Werte bei am LMZ Dr Risch positiv getesteten Personen. Der Boxplot zeigt Median sowie 25. und 75. Perzentile.

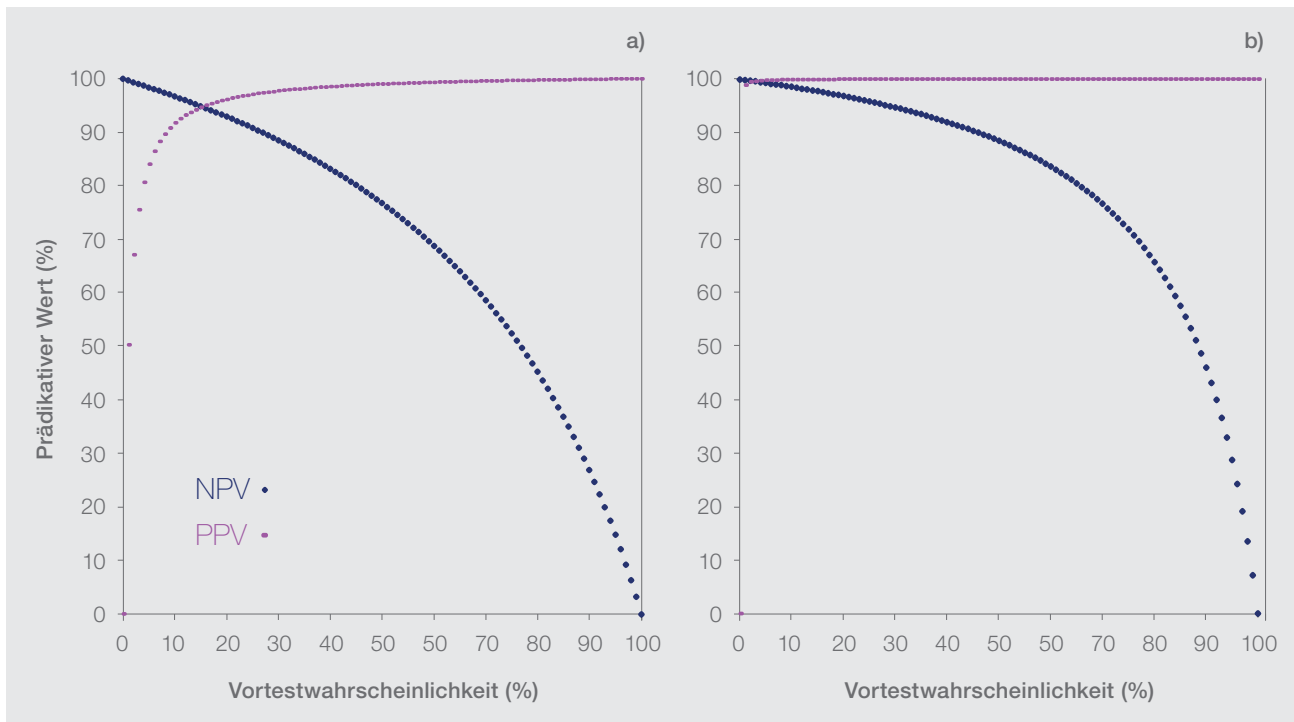


Abb. 2: Positive (PPV) und negative (NPV) prädiktive Werte für a.) Antigen-Schnelltests in Abhängigkeit der Vortestwahrscheinlichkeit (Sensitivität 70 %, Spezifität 99.3 %). Im Vergleich dazu PPV und NPV für RT-PCR (Sensitivität 87 %, Spezifität 99.99 %).

bestätigt werden⁵. Kantonale Regelungen können hiervon abweichen. Die französische Teststrategie erwägt aufgrund eines health technology assessments (HTA) den Testeinsatz von Antigentests bei symptomatischen Personen vor allem dann, wenn RT-PCR-Resultate nicht innerhalb von 48 Stunden zur Verfügung stehen; für asymptomatische Personen wird kein Antigen-Schnelltest empfohlen¹⁰.

Der negativ prädiktive Wert (NPV) ist bei einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit > 15 % kleiner als 95 %. Der NPV wird bei zunehmender Vortestwahrscheinlichkeit kleiner. Deshalb soll gemäss eidgenössischer Teststrategie bei negativem Antigen-Schnelltest eine RT-PCR-Testung dann durchgeführt werden, wenn eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit besteht (zum Beispiel typische Symptome nach Exposition mit

bestätigtem Fall), bei Verschlechterung der Symptomatik oder Auftreten von neuen Symptomen sowie bei Persistenz der Symptomatik (keine Verbesserung) über ≥ 2 Tage⁵. Bei Patientinnen und Patienten mit Symptomen seit mindestens 4 Tagen, bei hospitalisierten Personen, bei Mitarbeitenden aus dem Gesundheitswesen, sowie bei Risikopersonen sollte direkt ein RT-PCR-Test und keine Antigentestung durchgeführt werden^{5,10,11}. Damit können die Folgen von etwaigen falsch-negativen Resultaten möglichst klein gehalten werden.

Was im Moment noch etwas Klärung bedarf, ist, ob die Antigentests den RT-PCR-Tests zur Entdeckung einer infektiösen COVID-19-Erkrankung durchgehend überlegen sind oder nicht¹². Falls RT-PCR-Tests nur qualitativ, also ohne Ct-Werte, resultiert werden, dürfte dies vor allem für hohe Ct-Werte (> 33) zutreffen. Dies trifft auf rund 5 % der laborbestätigten COVID-19-Fälle zu. Für Ct-Werte < 25 sind diesbezüglich keine Unterschiede zu erwarten (rund 75 % der COVID-19 bestätigten Fälle). Im Moment unklar erscheint in

Main findings
• Antigentests auf SARS-CoV-2 besitzen je nach Testformat unterschiedliche diagnostische Eigenschaften.
• Antigen-Schnelltests zur Feststellung einer Infektion mit SARS-CoV-2 haben gegenüber RT-PCR-Tests eine verminderte Sensitivität und Spezifität.
• Antigen-Schnelltests haben das Potenzial, Infektiosität bei Personen mit SARS-CoV-2 Infektion besser festzustellen als eine RT-PCR ohne Angabe von Ct-Werten.
• Offen bleibt im Moment, ob und wie viele Patientinnen und Patienten mit negativem Antigen-Schnelltests und positiver RT-PCR trotzdem infektiös sein können.
• Für den Einsatz von Antigen-Schnelltests bestehen vom BAG benannte Indikationen.

unseren Augen noch die Frage, ob von Personen, welche einen Ct-Wert zwischen 25 und 33 haben, wirklich keine Infektiosität ausgeht. Die Arbeit von Jafaar geht in diesem Bereich im Zellkulturexperiment in 10-70% der Fälle von einer Übertragbarkeit des Virus aus¹.

Im Moment werden auf automatisierten Immunoassay-Plattformen empfindliche Antigentests verfügbar, welche allerdings noch einer Validierung bedürfen. Diese scheinen bezüglich der Empfindlichkeit den Antigen-Schnelltests überlegen zu sein und könnten wesentlich grossflächiger als RT-PCR-Tests eingesetzt werden. Ein Nachteil könnte sein, dass sie in der Durchführung aufgrund eines Inaktivierungsschritts des Probenmaterials länger dauern als Schnelltests (und nur unwesentlich kürzer als RT-PCR, je nach setting), auch wenn die Resultate analog einem TSH-Wert auch für Routineproben innerhalb eines halben Tages zur Verfügung stehen können. Auf der anderen Seite hätten die Tests den Vorteil, dass sie das Fenster der Ct-Werte von 25-33, welches die Antigen-Schnelltests im Moment offen lassen, möglicherweise schliessen könnten.

Literatur

- 1 Jaafar R, Aherfi S, Wurtz N, et al. Correlation Between 3790 Quantitative polymerase chain reaction-Positives Samples and Positive Cell Cultures, Including 1941 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 28;ciaa1491. PMID: 32986798.
- 2 Baron RC, Risch L, Weber M, et al. Frequency of serological non-responders and false-negative RT-PCR results in SARS-CoV-2 testing: a population-based study. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Aug 31;58:2131-2140.
- 3 Corman VM, Haage VC, Bleicker T, et al. Comparison of seven commercial SARS-CoV-2 rapid Point-of-Care Antigen tests. *medRxiv* 2020:2020.11.12.20230292.
- 4 Krüger LJ, Gaedert M, Köppel L, et al. Evaluation of the accuracy, ease of use and limit of detection of novel, rapid, antigen-detecting point-of-care diagnostics for SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020:2020.10.01.20203836.
- 5 Bundesamt für Gesundheit. COVID-19: Empfehlungen zur Diagnose im ambulanten Bereich. Integration der Antigen-Schnelltests in die Teststrategie. 2020. (Accessed 21.11.2020, at <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/empfehlungen-zur-diagnose-im-ambulanten-bereich-integration-antigen-schnelltests.pdf>.download.pdf/Empfehlungen%20zur%20Diagnose%20im%20ambulanten%20Bereich%20-%20Integration%20der%20Antigen-Schnelltests%20in%20die%20Teststrategie_DE.pdf.)
- 6 Bundesamt für Gesundheit. COVID-19: Empfehlungen zur Diagnose im ambulanten Bereich. 2020. (Accessed 21-11-2020, at <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/empfehlungen-zur-diagnose-von-covid-19.pdf>.download.pdf/Empfehlungen_zur_Diagnose_von_COVID-19.pdf.)
- 7 Swissmedic. Merkblatt zur aktuellen COVID-19 Testung in der Schweiz. 2020. (Accessed 21.11.2020, at <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/merkblatt-swissmedic-covid-19-testung.pdf>.download.pdf/Merkblatt_zur_aktuellen_COVID-19_Testung_in_der_Schweiz_Swissmedic_BAG.pdf.)
- 8 Bundesamt für Gesundheit. Faktenblatt Neue Krankheit COVID-19 (Coronavirus):Regelung der Kostenübernahme der Analyse auf SARS-CoV-2 und der damit verbundenen Leistungen. 2020. (Accessed 21.11.2020, at <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/leistungen-und-tarife/Analysenliste/faktenblatt-coronavirus-verguetunganalyse.pdf>.download.pdf/Faktenblatt_Coronavirus%E2%80%93Kosteneubernahme_der_Analyse_und_der_medizinischen_Leistungen.pdf.)
- 9 Bundesamt für Gesundheit. Neues Coronavirus (COVID-19) Verdachts-, Beprobungs- und Meldekriterien vom 28.10.2020. 2020. (Accessed 21.11.2020, at <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/msys/covid-19-verdachts-meldekriterien.pdf>.download.pdf/Verdachts_Beprobungs_und_Meldekriterien.pdf.)
- 10 Haute Autorité de Santé. Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2. 2020. (Accessed 23.11.2020, at https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/synthese_tests_antigeniques_vd.pdf.)
- 11 Bundesamt für Gesundheit. Kategorien besonders gefährdeter Personen. 2020. (Accessed 21.11.2020, at <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/kategorien-besonders-gefaehrdete-personen.pdf>.download.pdf/Liste-besonders-gef%C3%A4hrdeter-Personen_Anhang-6_ab%2024.06.2020_DE.pdf.)
- 12 Autor ist Vernazza P. COVID-19: Antigentest schlechter als PCR – wirklich?, 2020. (Accessed 21.11.2020, at <https://infekt.ch/2020/10/covid-19-Antigentest-schlechter-als-pcr-wirklich/>.)

Korrespondenz

Dr. sc. nat. ETH Mauro Imperiali, MAS
LMZ Dr Risch Gruppe
mauro.imperiali@risch.ch

Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH
LMZ Dr Risch Gruppe
lorenz.risch@risch.ch

Serologische Antikörpertestung mittels Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)

Dipl. med. Myriam Weber · Dr. med. Matthias Paprotny Die serologischen Tests waren und sind wichtig, um weitere Informationen zur Symptomatik, dem Verlauf und der Inzidenz von COVID-19 zu erhalten. Auch besteht eine wachsende Nachfrage von Patientinnen und Patienten sowie Angehörigen nach Hinweisen, ob eine COVID-19-Infektion durchgemacht wurde, beispielsweise bei asymptomatischen Haushaltskontakten oder wenn während der akuten Phase keine RT-PCR-Testung durchgeführt werden konnte.

Lateral-Flow-Tests waren früh in der COVID-19-Pandemie erhältlich, liessen sich ohne apparative Vorrichtungen testen, wiesen aber insbesondere ausserhalb eines orthogonalen Testalgorithmus suboptimale Testeigenschaften auf. ELISA-Testformate sind bald danach verfügbar geworden, hatten aber insbesondere bezüglich der Erhältlichkeit in der ersten Welle und der etwas aufwendigen Abarbeitung gewisse Nachteile. Danach kamen die Chemilumineszenz-Immunoassays (CLIAs) auf den Markt, welche bestmögliche diagnostische Eigenschaften, gute Verfügbarkeit von Testmaterialien und eine kontinuierliche Abarbeitung im Labor erlaubten. Die verschiedenen CLIAs testen auf Antikörper, welche gegen Virus-spezifische Antigene gerichtet sind: so das Nucleokapsid (N)-Antigen, welches im intakten Virus, im Virusinneren vorliegt sowie gegen Untereinheiten des Spike-Proteins, welches an der Oberfläche des Virus gelegen ist und das Andockprotein an die menschliche Zelle darstellt. Das Spike-Protein ist aus den Untereinheiten S1 und S2 aufgebaut, wobei sich auf der S1-Untereinheit die sogenannte Rezeptor-bindende Domäne (RBD) befindet.

	ECLIA	CLIA	CMIA
Hersteller	Roche Diagnostics	Diasorin	Abbott Diagnostics
Test-Spezifität	Total Immunglobuline gegen Nucleocapsid Antigen	IgG gegen S1/S2 Antigen	IgG gegen Nucleocapsid Antigen
Cut-off für Positivität	>0.9	> 15	>= 1.4
Sensitivität (95 % CI)	96 % [91.98]	90 % [84.94]	93 % [88.96]
Spezifität (95 % CI)	99.9 % [99.5, 99.98]	99.7 % [99.3, 99.9]	99.5 % [98.9, 99.8]

In einer ausgedehnten Evaluation wurden 3 verschiedene CLIA-Formate miteinander verglichen¹. Hierbei wurden die verschiedenen Tests in grossen Kollektiven von bestätigt positiven COVID-19-Patienten (n=145) und Personen ohne COVID-19 (n=1193) auf die Probe gestellt.

Es zeigte sich, dass die einzelnen Assays vergleichbare Eigenschaften in der

Entdeckung von COVID-19, rund 6 Wochen nach Symptombeginn, haben. Es zeigt sich auch, dass die Tests verschiedene Cut-Offs haben, und dass für eine allfällige Verlaufsbeurteilung stets die Resultate derselben Tests verwendet werden sollten. Die Testeigenschaften sind in der obenstehenden Tabelle zusammengestellt.

Eine Kreuzreaktivität, wie sie nach Infektion mit anderen Erkältungs-Coronaviren, EBV und CMV denkbar wäre, konnte vor allem für den ECLIA-Test vollständig ausgeschlossen werden. Die Sensitivität der serologischen Tests ist insbesondere auch vom Zeitpunkt der Messung im Krankheitsverlauf abhängig. Es konnte gezeigt werden, dass zum Beispiel die Antikörpertiter für IgG im Zeitverlauf abnehmen². Damit sinkt für diese Tests auch die Sensitivität, wenn nicht eine Modifikation der Cut-Offs vorgenommen wird.

Die Hersteller-Cut-Offs sind relativ hoch gewählt. Es konnte gezeigt werden, dass

Main findings
· CLIA stellt eine gut verfügbare Technologie zur Messung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 dar.
· Kreuzreaktivitäten mit Antikörpern gegen EBV, CMV und gängigen Coronaviren treten in unterschiedlichem Ausmass auf.
· Für ECLIA wurden keine Kreuzreaktivitäten beobachtet.
· Für die differenzierte Interpretation von serologischen SARS-CoV-2-Befunden empfiehlt sich die Einführung einer Grauzone.
· Für eine valide Verlaufsbeurteilung müssen jeweils Resultate desselben Testformats miteinander verglichen werden.

Häufigkeit serologischer Non-Responder und falsch-negativer RT-PCR-Resultate

bei einer Halbierung des Cut-Offs nach wie vor gute diagnostische Eigenschaften festgestellt werden können. Dies sollte dazu führen, dass beim Einsatz von CLIA Grauzonen eingesetzt werden. In einem orthogonalen Testalgorithmus, in welchem das Ergebnis eines Tests mit einem unabhängigen zweiten Test bestätigt wird, können auch mit Resultaten in der Grauzone hohe prädiktive Werte erhalten werden.

Literatur

- 1 Weber MC, Risch M, Thiel SL, Grossmann K, Nigg S, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Ferrara F, Bigler S, Egli K, Bodmer T, Imperiali M, Salimi Y, Fleisch F, Cusini A, Heer S, Renz H, Paprotny M, Kohler M, Vernazza P, Risch L, Kahlert CR. Characteristics of three different chemiluminescence assays for testing for SARS-CoV-2 antibodies. Medrxiv 2020; 2020.11.05.20225003.
- 2 Schaffner A, Risch L, Weber M, Thiel S, Jüngert K, Pichler M, Wohlwend N, Hillmann D, Lung T, Ritzler M, Copeland S, Renz H, Paprotny M, Risch M. Sustained SARS-CoV-2 nucleocapsid antibody levels in nonsevere COVID-19: a population-based study. Clin Chem Lab Med 2020; doi: 10.1515/colm-2020-1347.

Korrespondenz

Dipl. med. Myriam Weber
Kinderspital Zürich
myriam.weber@kispi.uzh.ch

Dr. med. Matthias Paprotny
Landesspital Liechtenstein
matthias.paprotny@landesspital.li

MMed Rita-Christiane Baron Es gibt einige Faktoren, welche das Ergebnis eines COVID-19 fälschlich negativ sein lassen können. Zu falsch-negativen RT-PCR-Testresultaten kann es zum Beispiel aufgrund zu niedriger Viruslast, einer Probenentnahme ausserhalb des diagnostischen Fensters, einer falschen Probenentnahme des Nasopharyngealabstrichs sowie der verminderten Freisetzung der Viren an der anatomischen Stelle der Probenentnahme kommen.

Bei Antikörpertests kann es etwa bei verfrühter Messung zu falsch-negativen Ergebnissen kommen. Dabei ist festzuhalten, dass Antikörper bei akuter COVID-19-Erkrankung, insbesondere auch bei deren Ausschluss eine sehr geringe Aussagekraft haben.

Diese Studie hatte zum Ziel, die Häufigkeit falsch-negativer Resultate bei RT-PCR-Tests sowie negativer Serologie nach COVID-19-Infektionen im Fürstentum Liechtenstein und der Schweiz zu untersuchen¹.

Im Rahmen einer nationalen Studie, welche alle COVID-19-Fälle der ersten Welle sowie deren Haushalts- und Arbeitskontakte eingeschlossen hat, wurden bei Patientinnen und Patienten, die klinische Symptome für COVID-19, aber ein negatives RT-PCR-Resultat aufwiesen, serologische Nachkontrollen mit 7 Antikörpertests durchgeführt.

Insgesamt konnten 85 Personen, die in Liechtenstein während der ersten Welle mit COVID-19 diagnostiziert wurden, in die Studie eingeschlossen werden. Dies entspricht rund 90% aller in Liechten-

stein während der ersten Welle diagnostizierten Fälle. Symptomatische Personen, welche entweder im Haushalt oder bei der Arbeit engen Kontakt hatten (n=66), beim RT-PCR-Test aber ein negatives Testresultat aufwiesen, wurden ebenfalls auf Antikörper untersucht und in die Analyse einbezogen.

In den Resultaten zeigte sich, dass bei 3 der 85 symptomatischen Patientinnen und Patienten mit positivem RT-PCR-Test (4%) in keinem der verwendeten Tests Antikörper festgestellt werden konnten. Dies liess sich auch nach wiederholter Blutentnahme bestätigen. Von 66 Personen mit zunächst negativem RT-PCR-Test, die als Kontaktpersonen galten, hatten 12 Personen (18%) einen positiven Antikörpertest. 4 dieser 12 Personen hatten zudem klinische Symptome und einen positiven RT-PCR-Test bei erneuter Messung nach 5, 10, 13 und 31 Tagen. Interessanterweise zeigten Patientinnen und Patienten mit positiver RT-PCR, aber ausbleibender Antikörperantwort eine signifikant längere Krankheitsdauer und sie wiesen mehr klinische Symptome auf als COVID-19-Patientinnen und Patienten mit nachweisbaren Antikörpern.

Main findings

- 1 von 25 Patientinnen/Patienten entwickeln keine Antikörper gegen COVID-19.
- COVID-19-Patienten mit negativer Serologie tendieren zur längeren Krankheitsdauer und mehr Symptomen.
- RT-PCR-Tests auf COVID-19 haben eine sehr hohe Spezifität (>99.9%).
- Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 30% werden rund 4% der getesteten Personen falsch als negativ getestet.

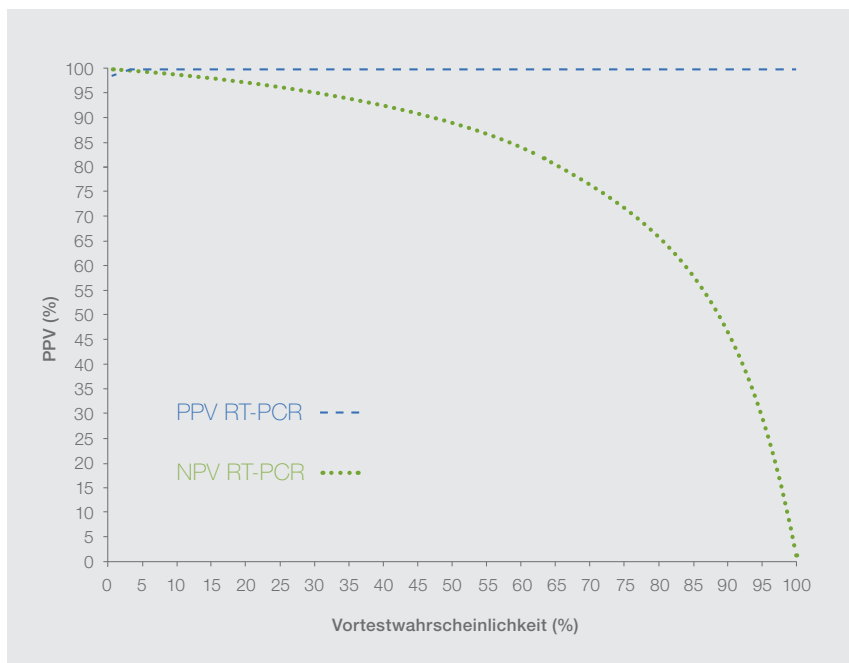


Abb. 1: Negativ (NPV) und positiv (PPV) prädiktive Werte für den RT-PCR-Test für SARS-CoV-2 zur Erkennung und zum Ausschluss von COVID-19.

In einer Validationskohorte aus schweizerischen Patientinnen und Patienten, welche aus klinischen RT-PCR-Routineproben mit verfügbaren serologischen Resultaten bestand, konnten die Häufigkeiten der falsch-negativen RT-PCR-Resultate beziehungsweise der serologischen Non-Responder bestätigt werden: 33% bei 66 COVID-19-Patienten zeigten nach mindestens 3 Wochen seit positiver RT-PCR keine Antikörper in allen verwendeten serologischen Assays. Bei initial negativer RT-PCR zeigte sich in 10% von 155 Fällen eine bestätigt positive Antikörperantwort. Da die Resultate der beiden Kohorten sich statistisch nicht unterscheiden, kann in einer gepoolten Betrachtung in 3% (5/155 Fällen) von einem serologischen Non-Responder-Status ausgegangen werden, während die RT-PCR in rund 13% (28/220 Fällen) falsch-negativ ausgefallen ist. Wir wissen aus internen Resultaten mit rund 8'000 Proben von sicher COVID-19-negativen Personen, dass die Unspezifität des RT-PCR-Assays bei mindestens 0.1 Promille liegt. In Funktion von der Vortestwahrscheinlichkeit kann man, wie in Abb. 1 gezeigt, positive und negative

prädiktive Werte ableiten. Die Grafik zeigt, dass bis zu einer Vortestwahrscheinlichkeit von 30% ein NPV von 95% und darüber angenommen werden kann, bis 20% ein NPV von 97% und darüber, bei 10% zeigt sich ein NPV von 99% und darüber. Der PPV ist schon bei niedrigen Vortestwahrscheinlichkeiten von 1% bei 99% und steigt mit zunehmender Vortestwahrscheinlichkeit weiter an.

Fazit: Ein positiver RT-PCR-Test zeigt mit grosser Wahrscheinlichkeit auch bei asymptomatischen Personen mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit eine Erkrankung an. Bei 100'000 symptomatischen Personen mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit (zum Beispiel 30%) werden mit dem RT-PCR-Test rund 3'900 Fälle verpasst.

Korrespondenz

MMed Rita-Christiane Baron
Klinik Waldhaus · Chur
rch.baron@gmail.com

Literatur

Baron RC, Risch L, Weber M, Thiel S, Grossmann K, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Bigler S, Egli K, Ferrara F, Bodmer T, Imperiali M, Heer S, Renz H, Flatz L, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Paprotny M, Risch M. Frequency of serological non-responders and false-negative RT-PCR results in SARS-CoV-2-testing: a population-based study. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:2131-2140.

Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase polymerase chain reaction-Based SARS-CoV-2-Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173:262-267.

Kreuzimmunität von SARS-CoV-2 durch andere humanopathogene Coronaviren

Dipl. med. Myriam Weber Bei genetischer und die Immunantwort betreffender Verwandtschaft der humanopathogenen Coronaviren ist eine Teil- oder Kreuzimmunität vorhanden.

Es sind zurzeit 7 Coronaviren bekannt, welche Erkrankungen im Menschen hervorrufen. Diese reichen von einer leichten Erkältung bis zu schweren akuten Atemwegserkrankungen, wobei letztere vor allem durch SARS-CoV-1, MERS-CoV und dem aktuellen SARS-CoV-2 ausgelöst werden können. Die weniger pathogenen Coronaviren, also Erkältungsviren sind in den gemässigten Klimazonen sehr häufig und heissen OC43-CoV, HKU1-CoV, 229E-CoV und NL63-CoV¹.

Diese genetisch eng verwandten Coronaviren werden mittels unspezifischer und spezifischer Immunantwort bekämpft, wobei hier nur auf die spezifische Immunantwort eingegangen wird. Einerseits reagieren die CD8+ T-Zellen mittels der Bindung von T-Zell-Rezeptoren (TCR) und MHC-Region des Antigen des Virus zytotoxisch. Andererseits aktivieren CD4 T-Zellen die B-Zellen, welche spezifische Antikörper produzieren. Weiter kann ein TCR über eine Million Peptide von einem MHC (aus welchen es aufgebaut ist) erkennen. Dies ist eine Grundlage für die Kreuzreaktivität und Erkennung von verschiedenen Antigenen². Die Kreuzreaktivität von sequenziell homologen Peptiden ist häufig. Es gibt sie aber auch bei nicht-homologen Sequenzen³. Die TCR-Kreuzreaktivität bei gleichlangen Peptiden ist MHC I vermittelt, während die nicht homologen Peptidsequenzen von der Rezeptorbindung-Domäne erkannt werden¹. Um die möglichen Angriffspunkte des Immunsystems besser zu verstehen, wird der Aufbau von Coronaviren kurz erklärt. Auf der Oberfläche des sphärischen Virus sitzen trimere Spike-Proteine (S-Proteine). Die Spikes bestehen aus einem S-Glykoprotein, welches in S1, S2, Rezeptorbindung-Domäne (RBD) und Fusionsprotein aufgegliedert wird. An der Virusoberfläche gibt es zusätzlich membrane M-Glykoproteine und transmem-

Main findings

- Es gibt 7 humanpathogene Coronaviren (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS, 4 common cold Coronavirenstämme).
- Diese haben einen ähnlichen Aufbau, unter anderem des Spike-Proteins.
- Neutralisierende Wirkung haben insbesondere AK gegen das Spike-Protein.
- Zwischen den 7 humanpathogenen Coronaviren sind Kreuzreaktivitäten beobachtet worden.
- Kreuzreagierende Antikörper können einen Verlauf günstig beeinflussen.
- Es existiert kein zuverlässiger Nachweis von kreuzreagierenden Antikörpern.

brane envelop E-Proteine. Innerhalb des Virus wird die RNA an ein Nukleokapsid N-Protein gebunden¹.

Diese 7 Viren teilen eine signifikante genetische sequenzielle Homologie und somit auch das Potential einer Kreuzimmunität³. Je ähnlicher die Coronaviren, umso eher könnte eine Teilimmunität vorkommen. Vor allem SARS-CoV-1 und SARS-CoV-2 zeigen eine grosse genetische Gleichheit bei den S-, M-, E- und N-Proteinen⁴. Man konnte nachweisen, dass Antikörper gegen das Nukleokapsidantigen und die RBD des Spike-Proteins eine hohe Korrelation mit dem Titer der Virusneutralisation haben: Dass also Antikörper gegen SARS-CoV-1 ans SARS-CoV-2-Antigen andocken und dieses somit neutralisieren. Dies geschieht auch umgekehrt. Verschiedene Studien zeigen, dass das Plasma von COVID-19-Patienten mit der RBD von SARS-CoV-1 kreuzreagiert^{5,6}. Auch konnte in gesunden Individuen ohne Kontakt zu SARS-CoV-2, aber mit vergangenem Kontakt zu den weniger pathogenen Coronaviren OC43-COV und NL63-COV, eine SARS-CoV-2-reaktive T-Zellantwort beobachtet werden⁷.

Geng Li et al zeigen, dass von SARS-CoV-1 genesene Patientinnen und Patienten bis zu 11 Jahre nach der Infektion

noch eine immunologische Gedächtnisantwort gegen S-, M- und N-Proteine des Virus vorweisen, was möglicherweise auch eine Langzeitimmunantwort gegen homolog strukturierte virale Proteine zur Folge haben könnte¹. Es ist möglich, dass eine Kreuzimmunität den Verlauf von COVID-19 positiv beeinflusst. Eine Ansteckung kann sie aber wohl kaum verhindern. Und wie lange so ein hypothetischer Teilschutz anhalten würde, benötigt weitere Forschung.

Die Homologie zwischen den Viren, die immunologische Antwort auf diese und die mögliche Teil- oder Kreuzimmunität geben den Wissenschaftlern Boden für weitere Forschung, insbesondere bezüglich Impfungen oder der therapeutischen Verwendung von Antikörpern.

Literatur

- 1 Yaqinuddin A. Cross-immunity between respiratory coronaviruses may limit COVID-19-fatalities. Medical Hypotheses. 2020 Nov 1;144:110049.
- 2 Wooldridge L, Ekeruche-Makinde J, van den Berg HA, Skowera A, Miles JJ, Tan MP, Dolton G, Clement M, Llewellyn-Lacey S, Price DA, Peakman M, Sewell AK. A Single Autoimmune T Cell Receptor Recognizes More Than a Million Different Peptides. J Biol Chem. 2012;287:1168-77.

CoviLab Dr Risch

- 3 Nilges K, Höhn H, Pilch H, Neukirch C, Freitag K, Talbot PJ, Maeurer MJ. Human papillomavirus type 16 E7 peptide-directed CD8+ T cells from patients with cervical cancer are cross-reactive with the coronavirus NS2 protein. *Journal of Virology*. 2003;77:5464–74.
- 4 Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G, Jiang T. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27:325–8.
- 5 Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71:778–785. doi:10.1093/cid/ciaa310.
- 6 To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:565–574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- 7 Ma Z, Li P, Ikram A, Pan Q. Does Cross-neutralization of SARS-CoV-2 Only Relate to High Pathogenic Coronaviruses? *Trends in Immunology*. 2020;41:851–3.

Dr.scient.med. Nadia Wohlwend, MSc · Dr.med. Martin Risch Die Bewältigung der COVID-19-Pandemie ist für Laboratorien eine grosse Herausforderung. Innert sehr kurzer Zeit mussten neue diagnostische Methoden, aber auch neue Prozesse aufgesetzt und Testkonzepte bereitgehalten werden. Dabei ging es darum, organisatorisch und digital neu zu gestalten. Im Folgenden soll diesbezüglich kurz Rückschau gehalten werden.



Etablierung Methoden: Ausblick

Die Pandemie nahm keine Rücksicht auf den regulären Fahrplan von medizinischen Laboratorien. Es ging darum, im Februar 2020 die Analytik, als eines der ersten schweizerischen Labore, zu etablieren und zu skalieren. Dabei waren nach und nach diverse Testformate der RT-PCR-Testung, der Antikörpertestung und der Antigentestung in den verschiedensten Probenmaterialien zu evaluieren und in die Routine zu bringen. Dieser Prozess umfasste eine intensive wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den verschiedenen diagnostischen Themen, um eine möglichst gute Diagnostik etablieren zu können.

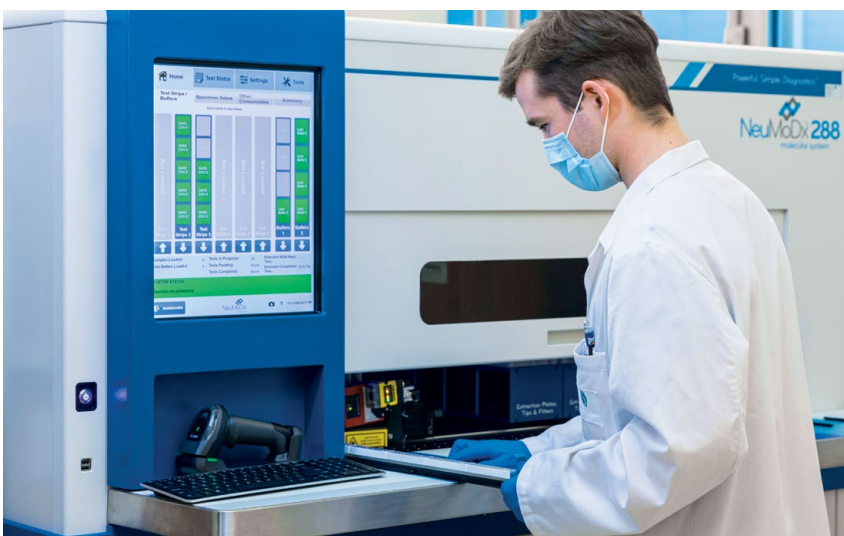
Schweizweites Versorgungsnetzwerk

Basierend auf einer zentralen Dienstleistung mit 3 grossen Versorgungseinheiten

in Bern, Buchs (SG) und Pregassona ging es darum, auch eine dezentrale Versorgung mit SARS-CoV-2-Analytik optimal bereitzustellen. Dies konnte mit Etablierung von verschiedenen analytischen Plattformen der Firmen Roche Diagnostics, BD, Thermo Fisher, NeuMoDx, Qiagen, BioMerieux und Cepheid bewerkstelligt werden. Dabei kamen auch zahlreiche unterstützende Automatisierungslösungen, wie beispielsweise von der Firma Hamilton zum Einsatz. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang der Support der Behörden, welcher die Umsetzung sehr günstig beeinflusste. Mit all diesen Voraussetzungen war es möglich, die abgearbeiteten Probenmengen in Spitzenzeiten bis über 4'000 RT-PCR-Proben pro Tag anwachsen zu lassen und dabei die avisierte Rapportierungszeit von weniger als 24 Stunden ab Eingang im Labor grossmehrheitlich zu gewährleisten,

Korrespondenz

Dipl.med. Myriam Weber
 Kinderspital Zürich
 myriam.weber@kispi.uzh.ch



auch wenn die Wartezeiten an einzelnen Tagen angestiegen ist. Der Aufbau der Testkapazitäten ist so geplant, dass die LMZ Dr Risch Gruppe ab Januar 2021 bis zu 10'000 Proben pro Tag abarbeiten kann.

Aufbau COVID-19-Team

Die Aufskalierung der Dienstleistung brachte es mit sich, dass in allen Funktionseinheiten das Personal um über 30 Personen aufgestockt werden musste (Administration, Analytik, Akademie, Logistik, IT). Wir sind sehr dankbar, dass

das Team die Herausforderung der COVID-19-Analytik angenommen hat, auch wenn dies alles andere als leicht war.

Bereitstellung von eigenen Laborräumlichkeiten

In der ganzen Labororganisation wurde bald offensichtlich, dass die Proben- und Informationsströme an der bestehenden Organisation vorbei laufen müssen. Damit kann erreicht werden, dass das hohe Volumen an COVID-19-Analytik die anderen Laborbetriebe nicht beein-

trächtig. Die normale Patientenversorgung soll dabei so wenig wie möglich durch die COVID-19-Tätigkeit tangiert werden. Dies hat dazu geführt, dass wir zum Beispiel am Standort Buchs SG ein dediziertes und räumlich abgetrenntes COVID-19 Labor – das CoviLab Dr Risch – ausgebaut haben.

Bereitstellung von eigenen IT-Lösungen

Um während der Pandemie zeitgerechte Massnahmen treffen zu können, war es wichtig, Patientinnen und Patienten datenschutzkonform neu in die Resultatübermittlung mit SMS und E-Mail miteinzubeziehen. Auch waren die Meldungen an die eidgenössischen und kantonalen Behörden auf eng getakteten und speziellen Formaten bereitzustellen. Im Weiteren ging es darum, Teststrassen mit IT-Lösungen auszustatten, welche es erlauben, eine grosse Anzahl an Patientinnen und Patienten effizient zu versorgen. Dies beinhaltet beispielsweise ein Portal, welches bei der telefonischen Information von neu diagnostizierten COVID-19-Patienten wirkungsvoll unterstützt.

Mit allen diesen Massnahmen wird es möglich sein, den weiteren Herausforderungen der 2. Welle zu begegnen und aus Laborsicht die Bewältigung der dritten Welle wirkungsvoll vorzubereiten.

Korrespondenz

Dr. scient. med. Nadia Wohlwend, MSc
LMZ Dr Risch Gruppe
nadia.wohlwend@risch.ch

Dr. med. Martin Risch
LMZ Dr Risch Gruppe
martin.risch@risch.ch

Antikörper-Kinetik bei COVID-19-Infektionen

MMed Anna Schaffner · Dr.med. Matthias Paprotny In einer Kooperation zwischen dem Landesspital Liechtenstein und der LMZ Dr Risch Gruppe wurde eine Studie zur Antikörperkinetik nach durchgemachter COVID-19-Infektion durchgeführt¹. Das Ziel dieser Studie war ein Vergleich der Antikörpertiter gegen verschiedene Zielantigene über einen Zeitraum von durchschnittlich 140 Tagen. Hierbei zeigte sich eine unterschiedliche Antikörperkinetik abhängig vom Zielantigen mit einem stabilen Verlauf des Gesamt-Antikörpertiters gegen das SARS-CoV-2-N-Antigen bis zu 6 Monate nach Infektion.

Im Rahmen der aktuellen COVID-19-Pandemie stellte sich bezüglich der serologischen Testung die Frage nach dem zeitlichen Verlauf des Antikörper-Nachweises sowie nach dem möglichen Nutzen und den zukünftigen Einsatzmöglichkeiten von Antikörpertests. Derzeit ist noch nicht vollständig geklärt, wie lange Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Virus nachweisbar sind. Es gibt Studien, welche auf einen raschen Abfall der Antikörper-Titer hinweisen². Aus diesem Anlass wurde aus der ersten COVID-19-Welle im Frühjahr 2020 eine neuerliche serologische Antikörpertestung im August 2020 durchgeführt.

Serologische Antikörpertestung

Die RT-PCR-Diagnostik dient dem Nachweis der akuten Infektion, wogegen die Antikörpermessung erst zirka 3 bis 4 Wochen nach Erkrankung abgenommen werden sollte. Antikörper dienen dem Nachweis einer durchgemachten Infektion, allenfalls auch bei asymptomatischen Personen. Es gibt Tests zum Nachweis der unterschiedlichen Antikörper-Isotypen (IgM, IgA, IgG), die sich wiederum gegen verschiedene Zielantigene richten, namentlich Nucleocapsid-Antigene (N-Antigen) und Spike-Protein (S-Protein).

Studie zur Antikörper-Kinetik

In Liechtenstein gab es im März und April 2020 gesamthaft 95 RT-PCR-positive COVID-19-Fälle, wovon sich 82 Personen zu 2 Follow-Ups zur Verfügung stellten, was 86% aller positiven COVID-19-Fälle entspricht. Sie hatten alle einen leichten bis mittelschweren Krankheitsverlauf und präsentierten sich im Durchschnitt nach 48 respektive 140 Tagen nach Symptombeginn. Im zweiten Follow-Up zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Antikörperkinetik in Abhängigkeit vom Zielantigen sowie von den Antikörper-Isotypen. Im Vergleich zum ersten Follow-Up fielen die IgG- sowie IgA-Antikörper gegen SARS-CoV-2-S-Protein signifikant ab, wie dies auch schon in einer Studie vom Juli 2020 nachgewiesen werden konnte¹. Bei den Gesamt-Antikörpern gegen SARS-CoV-2-N-Antigen konnte jedoch keine signifikante Kinetik und somit ein stabiler Verlauf beobachtet werden. Erstaunlicherweise war ein signifikanter Abfall der IgG-Antikörper gegen N-Antigen nachzuweisen, was vermuten lässt, dass der persistierende Gesamt-Antikörpernachweis gegen N-Antigen durch andere Antikörper-Isotypen begründet wird. Diese Hypothese müsste in weiteren Studien genauer untersucht werden. Ungeklärt bleibt die Frage nach der Immunität nach einer COVID-

19-Infektion sowie nach dem weiteren zeitlichen Verlauf der AK-T über 6 Monate nach Symptombeginn. Hierfür werden weitere Studien benötigt. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Gesamt-Antikörper-Titer gegen N-Antigen geeignet ist, um eine leichte bis mittelschwere COVID-19-Infektion bis mindestens 6 Monate nach Symptombeginn nachzuweisen. Unserer Meinung nach ist in der SARS-CoV-2-Serologie der kombinierte Nachweis von verschiedenen Immunglobulin-Isotypen – unter anderem bis zur Klärung der Aussagekraft der Antikörper bezüglich protektiver Immunität, vor allem im epidemiologischen Setting als relevant erwiesen.

Literatur

- Schaffner A, Risch L, Weber M, Thiel S, Jüngert K, Pichler M, Wohlwend N, Hillmann D, Lung T, Ritzler M, Copeland S, Renz H, Paprotny M, Risch M. Sustained SARS-CoV-2 nucleocapsid antibody levels in non-severe COVID-19: a population-based study. *Clin Chem Lab Med* 2020; doi: 10.1515/cclm-2020-1347.
- Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild COVID-19. *N Engl J Med* 2020. Schaffner A, Risch L, Aeschbacher S, Risch C, Weber MC, Thiel SL, Jüngert K, Pichler M, Grossmann K, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Bigler S, Bodmer T, Imperial M, Renz H, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Twerenbold R, Paprotny M, Conen D, Risch M. Characterization of a quantitative pan-immunoglobulin assay measuring antibodies directed against the receptor binding domain of the SARS-CoV-2 spike protein in a population based setting. *J Clin Med* 2020; 9(12):3989.

Korrespondenz

MMed Anna Schaffner
Landesspital Liechtenstein
anna.schaffner@landesspital.li

Dr. med. Matthias Paprotny
Landesspital Liechtenstein
matthias.paprotny@landesspital.li

Main findings

- Die SARS-CoV-2-Antikörperkinetik variiert nach Zielantigen und Isotypen.
- Bei IgG- und IgA-AK gegen Spike-Proteine kommt es innerhalb von 6 Monaten zu einem Abfall.
- Bei IgG gegen N-Antigen kommt es ebenfalls zu einem Abfall innerhalb von 6 Monaten.
- Gesamt-Antikörper gegen SARS-CoV-2-N-Antigen zeigen über 6 Monate stabile AK-Titer.
- Der Gesamt-Antikörpertiter ist insbesondere bei Verdacht auf eine länger zurückliegende COVID-19-Infektion aussagekräftiger.
- Es ist noch unklar, ob die persistierende Antikörper-Antwort eine bleibende protektive Immunität anzeigen oder lediglich Hinweis ist auf eine abgelaufene Infektion.

CoviSense: ein orthogonaler Test-Algorithmus für den Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörpern

Dr. med. Martin Risch Serologische Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörpern erlauben die Diagnostik einer abgelaufenen COVID-19-Infektion. Dies kann wichtig sein, um im Rahmen von epidemiologischen Studien, bei asymptomatischem Verlauf und hohem Erkrankungsrisiko oder aber bei klinisch suggestiven Verläufen mit falsch-negativen RT-PCR-Resultaten eine Klärung herbeizuführen.

Serologische Tests, welche mit empfindlichen automatisierten Plattformen gemessen werden, können mit einer Sensitivität von rund 95% und einer Spezifität von über 99% eine frühere Infektion mit SARS-CoV-2 anzeigen^{1,2}. Obwohl damit auch asymptomatische Verläufe zuverlässig erkannt werden können, tendieren Patientinnen und Patienten mit Symptomen zu höheren Antikörpertitern³.

Bei fehlender oder niedriger Vortestwahrscheinlichkeit für eine durchgemachte COVID-19-Infektion können, wenn nur ein Antikörpertest durchgeführt wird, positive Antikörpertiter ein falsch-positives Resultat anzeigen. Dies birgt die Gefahr, dass sich Personen

allenfalls in falscher Sicherheit wähnen und Schutzmassnahmen, wie etwa Social Distancing, Tragen von Masken, Händehygiene, vernachlässigen.

Deshalb wird von verschiedenen Stellen, unter anderem der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) empfohlen, positive Resultate mit einem zweiten unabhängigen Test zu bestätigen^{4,5}. Damit ist es möglich, Aussagen mit einer sehr hohen Sicherheit über das Vorliegen einer früheren COVID-19-Erkrankung zu erlangen. Dies war auch die Möglichkeit, schon ganz früh in der Pandemie mit suboptimalen Einzeltests sichere Aussagen für symptomatische Patientinnen und Patienten, die keinen Zugang zur

RT-PCR-Testung bekommen haben, zu erhalten⁶.

In eigenen Forschungsarbeiten ist es unserer Forschungsgruppe gelungen, verschiedene serologische Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 eingehend zu charakterisieren^{3,8}. Die Testformate unterscheiden sich vor allem in Sensitivität und Spezifität und zeigen in der Zeit nach einer abgelaufenen Erkrankung deutliche Unterschiede in der Kinetik der Antikörpertiter. Wir konnten zudem zeigen, dass auch niedrigere – als von den Herstellern angegebene – Cut-offs, welche sich in einer Grauzone befinden, mit relativ hoher Zuverlässigkeit eine frühere Erkrankung anzeigen können.

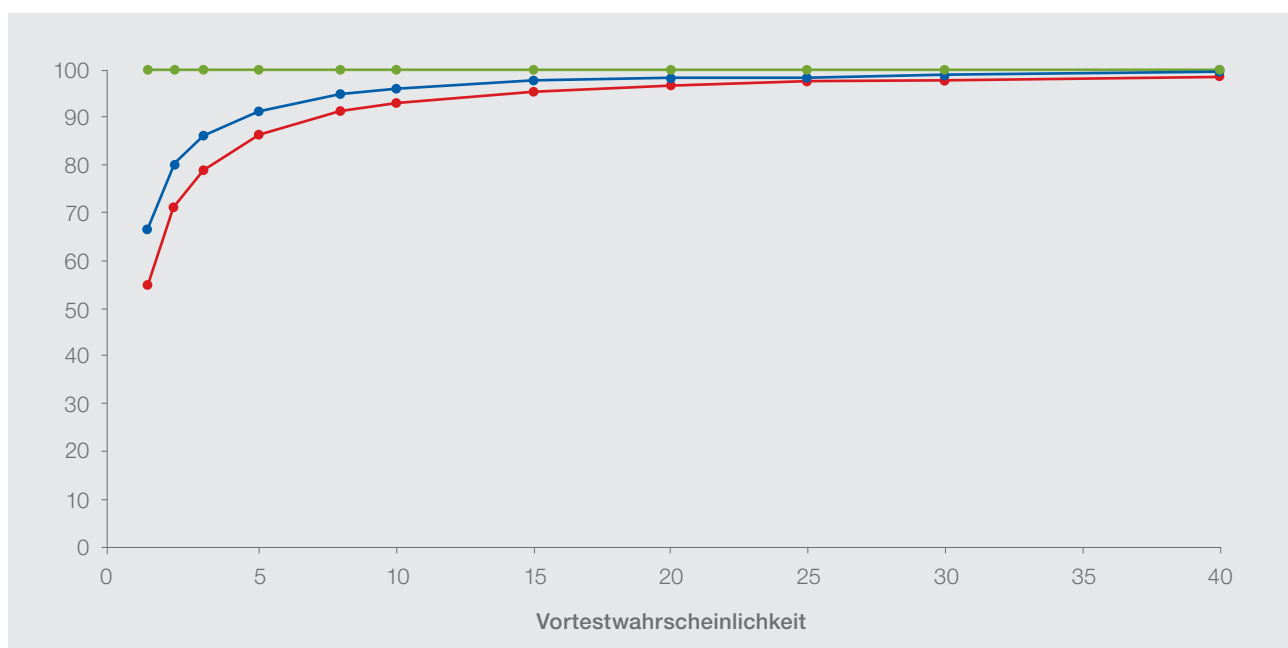


Abb. 1: Positiv prädiktive Werte des CoviSense-Algorithmus in Funktion für Vortestwahrscheinlichkeiten (Prevalence) für das Beispiel einer asymptomatischen Person mit COVID-19. Prädiktive Werte für anti-SARS-CoV-2-N-AG in rot, prädiktive Werte für anti-SARS-CoV-2-S1-RBD in blau. Die positiv prädiktiven Werte des CoviSense-Algorithmus sind auf der grünen Kurve ersichtlich.

Main findings

- Antikörper erlauben den zuverlässigen Nachweis über eine frühere COVID-19-Infektion.
- Ein orthogonaler Testalgorithmus verbessert insbesondere die Aussagekraft von positiven Antikörpernachweisen.
- Mit dem CoviSense-Algorithmus können klare Aussagen zur Posttestwahrscheinlichkeit getroffen werden.
- Auch für Resultate, welche sich im ersten Test in der Grauzone befinden, kann in den meisten Fällen mit hoher Sicherheit eine diagnostische Aussage getroffen werden.

In der Folge ist es gelungen, eine Auswahl von 2 besonders geeigneten Testformaten zu treffen. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass sie in unseren grossen Evaluationsstudien die besten diagnostischen Eigenschaften gezeigt haben. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass in den von uns eingesetzten Testformaten Antikörper über mindestens ein halbes Jahr nach Infektion nachhaltig erhöht nachweisbar bleiben. Zudem erlauben es die beiden Tests, auch Grauzonenresultate diagnostisch zu verwerten.

Die Kombination der beiden Testformate hat zum CoviSense-Algorithmus geführt. Dieser ist in der Lage, aufgrund der Titerhöhe für gegebene Vortestwahrscheinlichkeiten eine verlässliche Angabe von prädiktiven Werten für positive und negative Resultate anzugeben. Mit diesem Algorithmus können auch Resultate in der Grauzone verwertet und in den meisten Fällen einer hohen Nachtestwahrscheinlichkeit zugeordnet werden. Zudem kann für positive Antikörpertiter eine quantitative Angabe der Titerhöhe der Antikörper, welche gegen die Rezeptor-bindende Domäne des viralen Spike-Proteins (anti-SARS-CoV-2-S1-RBD) gerichtet sind, vorgenommen werden. Solche Antikörper korrelieren eng mit der neutralisierenden Kapazität von Serum gegen SARS-CoV-2.

Abb. 1 zeigt, wie der CoviSense-Algorithmus die prädiktiven Werte, des mit dem ersten Test erhaltenen positiven Testresultats, mit dem Zweittest zu mo-

difizieren vermag und damit die diagnostische Aussagekraft wesentlich verbessert. Die prädiktiven Werte sind dabei abhängig von der Höhe der Testresultate. Der CoviSense-Algorithmus kann auch für verschiedene andere Testformat-Kombinationen eingesetzt werden.

Abschliessend muss an dieser Stelle festgehalten werden, dass der Nachweis von spezifischen Antikörpern lediglich feststellen kann, ob früher eine COVID-19-Infektion stattgefunden hat. Der Nachweis von Antikörpern erlaubt im Moment keine Aussage darüber, ob eine protektive Immunität gegenüber zukünftigen Infektionen besteht.

Literatur

- 1 Weber MC, Risch M, Thiel SL, Grossmann K, Nigg S, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Ferrara F, Bigler S, Egli K, Bodmer T, Imperiali M, Salimi Y, Fleisch F, Cusini A, Heer S, Renz H, Paprotny M, Kohler M, Vernazza P, Risch L, Kahlert CR. Characteristics of three different chemiluminescence assays for testing for SARS-CoV-2-antibodies. medRxiv 2020:2020.11.05.20225003.
- 2 Kovac M, Risch L, Thiel S, Weber M, Grossmann K, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Bigler S, Ferrara F, Bodmer T, Egli K, Imperiali M, Heer S, Salimi Y, Renz H, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Paprotny M, Risch M. EDTA-Anticoagulated Whole Blood for SARS-CoV-2 Antibody Testing by Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Diagnostics 2020;10.

- 3 Schaffner A, Risch L, Aeschbacher S, Risch C, Weber MC, Thiel SL, Jüngert K, Pichler M, Grossmann K, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Bigler S, Bodmer T, Imperiali M, Renz H, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Twerenbold R, Paprotny M, Conen D, Risch M. Characterization of a quantitative pan-immunoglobulin assay measuring antibodies directed against the receptor binding domain of the SARS-CoV-2 spike protein in a population based setting. J Clin Med 2020; 9(12);3989
- 4 U.S. Food and Drug Administration. EUA authorized serology test performance. . 2020. (Accessed 11.7.2020, 2020, at <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>.)
- 5 Centers for Disease Prevention and Control. Interim Guidelines for COVID-19-Antibody Testing., 2020. (Accessed 30.10.2020, 2020, at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>.)
- 6 Risch M, Weber M, Thiel S, Grossmann K, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Ferrara F, Bigler S, Egli K, Bodmer T, Imperiali M, Salimi Y, Fleisch F, Cusini A, Renz H, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Paprotny M, Risch L. Temporal Course of SARS-CoV-2-Antibody Positivity in Patients with COVID-19 following the First Clinical Presentation. Biomed Res Int 2020;2020:9878453.
- 7 Weber MC, Risch M, Thiel SL, Grossmann K, Nigg S, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Ferrara F, Bigler S, Egli K, Bodmer T, Imperiali M, Salimi Y, Fleisch F, Cusini A, Heer S, Renz H, Paprotny M, Kohler M, Vernazza P, Risch L, Kahlert CR. Characteristics of three different chemiluminescence assays for testing for SARS-CoV-2 antibodies. Dis Markers; In press.
- 8 Schaffner A, Risch L, Weber M, Thiel S, Jüngert K, Pichler M, Wohlwend N, Hillmann D, Lung T, Ritzler M, Copeland S, Renz H, Paprotny M, Risch M. Sustained SARS-CoV-2 nucleocapsid antibody levels in nonsevere COVID-19: a population-based study. Clin Chem Lab Med 2020; doi: 10.1515/cclm-2020-1347.

Korrespondenz

Dr.med. Martin Risch
LMZ Dr Risch Gruppe
martin.risch@risch.ch

COVID-19 und Autoimmunität

Dr. med. Omar Hasan Ali · Prof. Dr. med. Lukas Flatz Als wäre das akute Lungenversagen bei Patientinnen und Patienten mit schwerem COVID-19 nicht genug, kommt es bei vielen hospitalisierten Personen zu Thrombosen. Zudem haben sich bei schweren Krankheitsverläufen paradoxerweise immunsupprimierende Kortikosteroide bewährt. Ein Erklärungsansatz könnte eine durch das Virus ausgelöste Autoimmunantwort sein, dem nun ein internationales Team aus Liechtenstein und der Schweiz auf die Spur gegangen ist.

SARS-CoV-2 ist nach SARS-CoV-1 und MERS die dritte schwere Coronavirus-Erkrankung, die vom Tier zum Menschen überspringt. Unüblich sind bei diesem Virus die Komplikationen: Neben dem Lungenversagen treten bei bis zu einem Drittel hospitalisierter Personen trotz adäquater Prophylaxe Thrombosen auf, wie zahlreiche klinische und pathologische Berichte untermauern¹. Interessanterweise ähnelt das Bild dabei einer bekannten Autoimmunerkrankung, die wir aus der Klinik gut kennen: dem Antiphospholipid-Syndrom (APS). Hierbei werden durch einen pathologischen Auslöser, zum Beispiel einer Infektion, spontan Autoantikörper gegen Proteine der Gerinnungskaskade gebildet, die zu einer Thromboseneigung führen. Üblicherweise sucht der Kliniker bei Verdacht auf ein APS vorrangig nach IgM- und IgG-Antiphospholipid Autoantikörpern (aPL-Ak), wobei IgA eher vernachlässigt werden.

Hypothese

SARS-CoV-2 ist ein hauptsächlich durch Aerosole übertragenes Virus, das in erster Linie im Respirationstrakt durch das Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE-2)

in Zellen eindringt. Hierbei kommt es zu einer primären Immunantwort in Schleimhäuten, die betont von IgA geprägt ist. Wir wissen von anderen Infektionen des Respirationstrakts, dass die primäre antivirale Immunantwort ein Autoimmunphänomen mit sich ziehen kann; möglicherweise führt ein durch Zellzerstörung freigesetztes Antigen zu einem neuen Angriffspunkt des Immunsystems. Beim APS sind neben Lupus erythematodes (einer autoimmunen Kollagenose) vor allem Tuberkulose und virale Infekte im Respirationstrakt die häufigsten Auslöser. Es wurden diesen Sommer einige Studien durchgeführt, die kein APS bei COVID-19-Patienten festgestellt haben. Hier wurde vor allem nach IgG und IgM gesucht, nicht jedoch IgA, obwohl dieses in der Immunantwort der Schleimhäute eine wichtige Rolle spielt.

Studiendesign

Um die Rolle der IgA bei schwerem COVID-19 zu erforschen, etablierten wir im April 2020 eine multizentrische internationale Studie, in der wir retrospektiv Blut von 64 Patientinnen und Patienten auf Immunglobuline und aPL-Ak untersucht haben.

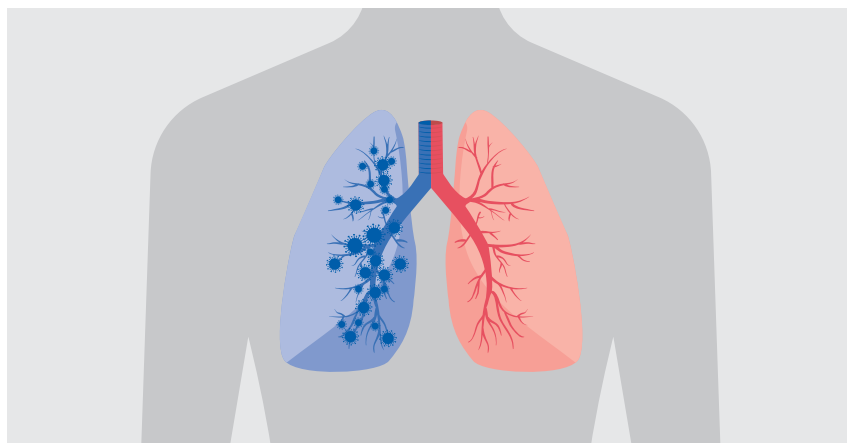
Main findings

- Schwere Krankheitsverläufe von COVID-19 sind mit signifikant höheren gesamt-IgA und IgA-Antiphospholipid-Antikörpern assoziiert.
- Diese Assoziation zeigt sich nicht bei IgG- und IgM-Antikörpern.
- Dies spricht für eine starke antivirale Immunreaktion gegen das Virus im Lungenbereich, das infolge in eine Autoimmunreaktion übergeht.
- Erhöhte IgA-Antiphospholipid-Antikörper könnten eine wichtige Rolle in der Entstehung von Thrombosen bei COVID-19-Patienten spielen.

Hierfür wurden eine Kohorte mit milder Erkrankung und zwei unabhängige Kohorten mit schweren Verläufen eingeschlossen. Die Sammlung der Daten und Auswertung gelang nur durch die sehr rasche und professionelle Zusammenarbeit mit der LMZ Dr Risch Gruppe, dem Landesspital Liechtenstein (LLS), dem Kantonsspital St. Gallen (KSSG) und dem Universitätsspital Zürich (USZ).

Resultate und Interpretation

Wie erwartet waren vor allem ältere Patientinnen und Patienten und insbesondere Männer von schweren Verläufen betroffen. Interessanterweise zeigte sich bei beiden schwer erkrankten Kohorten eine hoch signifikante Erhöhung von IgA-aPL gegenüber den mild erkrankten Personen, unabhängig von Alter und Geschlecht. Auch die Gesamt-IgA waren signifikant erhöht. Dieser Unterschied war bei Gesamt-IgG, sowie bei IgG- und IgM-aPL nicht vorhanden². Wir gehen daher davon aus, dass



Blutgruppen und COVID-19-Erkrankung

es durch die Infektion mit SARS-CoV-2 bei Risikopersonen zu einer massiven antiviralen Antwort im Lungenbereich kommt, die dann in eine Autoimmunantwort übergeht. Dafür spricht auch, dass Dexamethason, ein breit wirksames Immunsuppressivum, bei schweren Verläufen einen signifikanten Nutzen für Patientinnen und Patienten hat³.

Unsere Studie zeigt systematisch eine induzierte Autoimmunantwort durch COVID-19 am Beispiel des APS. Um die genauen Mechanismen und deren Auswirkung auf das klinische Management von Patientinnen und Patienten zu untersuchen, braucht es nun weitere Studien.

Literatur

- 1 Klok FA, Kruij M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191:145-7.
- 2 Hasan Ali O, Bomze D, Risch L, Brugger SD, Paprotny M, Weber M, Thiel S, Kern L, Albrich WC, Kohler P, Kahlert CR, Vernazza P, Bühler PK, Schüpbach RA, Gómez-Mejía A, Popa AM, Bergthaler A, Penninger JM, Flatz L Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is Associated With Elevated Serum Immunoglobulin (Ig) A and Antiphospholipid IgA Antibodies. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 30;ciaa1496.
- 3 RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. PMID: 32678530.

Korrespondenz

Dr. med. Omar Hasan Ali
Penninger Lab, University of British Columbia,
Vancouver, Kanada
omar.hasanali@kssg.ch

Prof. Dr. med. Lukas Flatz
Institut für Immunbiologie, St. Gallen
& Universitäts-Hautklinik, Tübingen
lukas.flatz@kssg.ch

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Gassner Es gibt beträchtliche Unterschiede im Krankheitsverhalten von Patientinnen und Patienten, die mit dem schweren akuten respiratorischen Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infiziert sind – dem Virus, das die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) verursacht. Solche Unterschiede finden sich in der Umwelt, dem Lebensstil jeder Person und in der individuellen Variabilität der Gene. Die Erforschung von COVID-19 im Zusammenhang mit der Genetik der infizierten Person ist ein bemerkenswertes Beispiel für «Präzisionsmedizin».

Main findings

- An 1'610 Patientinnen und Patienten mit COVID-19 und schwerem Krankheitsverlauf (definiert als respiratorische Insuffizienz) und 2'205 Kontrollteilnehmenden wurde eine «Genome Wide Association Study» durchgeführt.
- Am Locus 3p21.31 (rs11385942) wurde eine Assoziation zwischen COVID-19 mit schwerem Krankheitsverlauf und dem Gen SLC6A20 beobachtet, dessen Genprodukt funktionell mit ACE2, dem SARS-CoV-2-Oberflächen-Rezeptor, interagiert.
- Am Locus 9q34.2 (rs657152) wurde eine Assoziation zwischen COVID-19 mit schwerem Krankheitsverlauf und dem ABO-Blutgruppen-Locus beobachtet. Es besteht ein höheres Risiko für COVID-19 mit schwerem Verlauf für Träger der Blutgruppe A (Odds Ratio, 1.45) und eine schützende Wirkung für Träger der Blutgruppe O (Odds Ratio, 0.65).

Von der International Society of Blood Transfusion (ISBT) werden inklusive der bekannten ABO (ISBT 001) und Rh (ISBT 004) insgesamt 41 Blutgruppen-Systeme anerkannt. Hierzu zählen die chronologisch nach ihrer Entdeckung geordneten Systeme MNS (ISBT 002), P (003), Kell (006), Lewis (007), und Duffy (008) bis hin zum jüngsten System, dem 2020 beschriebenen MAM (041)¹.

Es gibt unzählige Publikationen, die versuchten, Blutgruppen mit Krankheiten zu korrelieren. Im Vergleich zu Personen mit der Blutgruppe O, haben Personen der Blutgruppe A nicht nur ein signifikant höheres Risiko, an bestimmten Krebsarten zu erkranken, sondern zeigen auch eine hohe Anfälligkeit für Malaria. Wissenschaftlich tragfähig erweisen sich auch Berichte, wonach Morbus Crohn mit dem Lewis-Antigen in Verbindung gebracht wird. Plasmodium vivax gelangt nur dann in die Erythrozyten, wenn das Duffy-Protein

vorhanden ist, Parvovirus B19 heftet sich nur an Epithelzellen, die P-Blutgruppenantigene tragen und das Hochfrequenz-Blutgruppenantigen AnWJ ist der Rezeptor für H.influenzae.

Unter Verwendung der Suchbegriffe «COVID-19 und ABO», fanden sich Mitte Oktober 2020 in PubMed 70 Publikationen, und 103 Treffer am medRxiv-Server für Preprints. Nicht-genetische Studien aus China hatten bereits Anfang März 2020 die Beteiligung der ABO-Blutgruppen an der Anfälligkeit für COVID-19 impliziert². Praktisch zeitgleich ermöglichte eine spontane Geldspende des Norwegers Stein Erik Hagen Forschern der Christian Albrechts-Universität zu Kiel, des Oslo University Hospital Rikshospitalet, zahlreichen anderen Institutionen und unter anderem auch dem Autor dieses Beitrags eine «Genome Wide Association Study (GWAS)». Die Resultate erschienen Mitte Juni im New England Journal of Medicine³. In den

italienischen und spanischen Epizentren der SARS-CoV-2-Pandemie wurden 1'610 Patientinnen und Patienten mit COVID-19 und schwerem Krankheitsverlauf (definiert als respiratorische Insuffizienz) zusammen mit 2'205 Kontrollteilnehmenden gesammelt und an jeweils über 8 Millionen genetischen Chromosomen-Markern miteinander verglichen. Am Locus 3p21.31 (rs11385942) und 9q34.2 (rs657152) wurden genomweite Assoziationen zu COVID-19 mit schwerem Krankheitsverlauf entdeckt. Das Signal auf Chromosom 3 deutet mitunter auf das Gen SLC6A20, dessen Genprodukt SIT1 funktionell mit ACE2, dem SARS-CoV-2-Oberflächen-Rezeptor, interagiert.

Das Signal auf 9q34.2 fiel mit dem ABO-Blutgruppen-Lokus zusammen, und die genetische Analyse zeigte ein höheres Risiko für COVID-19 mit schwerem Verlauf für Träger der Blutgruppe A (Odds Ratio, 1.45; 95 % CI, 1.20 bis 1.75; $P = 1.48 \times 10^{-4}$) und eine schützende Wirkung für Träger der Blutgruppe O (Odds Ratio, 0.65; 95 % CI, 0.53 bis 0.79; $P = 1.06 \times 10^{-5}$). Die biologischen Mechanismen, die diesen Befunden zugrunde liegen, haben möglicherweise mit der ABO-Gruppe an sich zu tun (zum Beispiel mit neutralisierenden Antikörpern gegen proteingebundene A-Eigenschaften auf der Virusoberfläche) oder mit anderen biologischen Wirkungen einschliesslich der 25 % tieferen Konzentration des von Willebrand Faktors in Menschen mit Blutgruppe O⁴. Gegenwärtig ist noch unklar, welche Auswirkung Blutgruppe B, oder grundsätzlich auch andere Blutgruppen-Systeme, wie etwa Rh auf das COVID-19-Krankheitsgeschehen haben. Zieht man die Verteilungen der ABO-Blutgruppen-Häufigkeiten verschiedener Ethnien in Betracht, kann die beobachtete Assoziation die Kinetik der Pandemie stark beeinflussen.

Zusammenfassend mag eine Anekdote die gemachten Beobachtungen beschreiben. Der Verfasser dieses Artikels lernte bei einer Radtour ein Vorarlberger Ehepaar kennen. Beide waren Anfang 60. Der Gatte hatte sich im März 2020 beim Skifahren mit SARS-CoV-2 infiziert, verlor 14 kg Gewicht und war über viele Wochen abgeschlagen und müde. Die Gattin wohnte zur

selben Zeit im selben Haushalt, ohne sich dabei jedoch anzustecken. Ich befragte die Beiden nach ihrer Blutgruppe. Er antwortete «Apos», sie «Opos».

Literatur

- 1 Thornton N, Karamatic Crew V, Tilley L et al. Disruption of the tumour-associated EMP3 enhances erythroid proliferation and causes the MAM-negative phenotype. *Nat Commun.* 2020 Jul 16;11(1):3569. doi: 10.1038/s41467-020-17060-4.
- 2 Li J, Wang X, Chen J et al. Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia. *Br J Haematol.* 2020 Jul;190(1):24-27. doi: 10.1111/bjh.16797.
- 3 Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L et al. Genomewide Association Study of Severe COVID-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020 Jun 17;NEJMoa2020283. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
- 4 Franchini M, Crestani S, Frattini F et al. ABO blood group and von Willebrand factor: biological implications. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Sep;52(9):1273-6. doi: 10.1515/cclm-2014-0564.

Korrespondenz

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Gassner
Private Universität Liechtenstein
christoph.gassner@ufl.li

Effiziente IT-unterstützte Patientenversorgung in einer COVID-Teststation

Michael Stettler **Vieles an Entscheidungen und Prozessgestaltungen in einer Gruppenpraxis im Umgang mit COVID-19-Tests erfolgte in der ersten Welle im Frühjahr 2020 situativ, im Vollzug der behördlichen Vorgaben und setzte an den vorhandenen Praxis-Prozessen an. Die Ankündigung zur flächendeckenden Teststrategie des Bundesrats vom 24. Juni 2020 erlaubte eine gesonderte Vorbereitung auf die zweite Welle und wurde von Localmed Biel AG für eine effizientere Prozessgestaltung genutzt. Die LMZ Dr Risch Gruppe hat dabei im Aufbau einer Lösung zur automatischen Übermittlung der Testresultate und der Übersicht der vorhandenen Ergebnisse einen wertvollen Beitrag geleistet.**

Die wiederholt angepassten Prozessvorgaben während der ersten Welle der COVID-19-Pandemie waren herausfordernd für die Leistungserbringer in der ambulanten Grundversorgung. Informationen mussten in Holschuld organisiert – und die hygienischen Schutzmassnahmen fortlaufend erhöht – werden. Nebst der Sorge um die Gesundheit der Mitarbeitenden stellten sich mit dem Verbot der elektiven Sprechstunden wirtschaftliche Unsicherheiten ein.

In der Krise bieten sich immer auch Chancen. Dank eines engagierten Teams, insbesondere der MPAs, konnte das Test- und Versorgungsangebot für Patientinnen und Patienten der Gruppenpraxis und später für die ganze Region räumlich fortlaufend ausgebaut werden. In Wochenend-Einsätzen wurden in der Gruppenpraxis die Strukturen auf die neuen Rahmenbedingungen angepasst und mangels besserer Alternativen in der Region wurde eine gesonderte Zone für RT-PCR-Tests und ärztliche Sprechstunden für COVID-Verdachtsfälle aufgebaut. Die Einsatzbereitschaft im Team in dieser ersten Phase der Pandemie war herausragend und durfte als positive Basis gesehen werden.

Viele Prozesse orientierten sich allerdings initial an den Abläufen einer individuellen Patientenversorgung und mit dem Blick auf die Behandlung des klinischen Falles, die aufgrund der bundesrätlichen Teststrategie im Frühjahr 2020 auch die Mehrheit der Getesteten ausmachten. Für die Umsetzung der flächendeckenden Teststrategie ab Sommer waren diese Prozesse allerdings nicht mehr effizient genug.

Die relativ ruhigen Sommermonate konnten für eine geeignete Anpassung der Prozesse in der Testung von COVID-19-

Verdachtsfällen genutzt werden. Im Vordergrund stand dabei die Entlastung des MPA-Teams, dessen Ressourceneinsatz für Terminvereinbarung, administrative Aufnahmen, Überweisung der Laboraufträge, Übermittlung der Testresultate sowie Fakturierung der Leistung mit der steigenden Zahl an Abstrichen übermässig grösser wurde. In diesen Arbeitsschritten steckte viel Digitalisierungspotential. Die Suche nach einem Partner, der die umfassenden Prozesse hilft zu digitalisieren – und das idealerweise innert 2 Monaten – war leider ein aussichtsloses Unterfangen.

Mit der LMZ Dr Risch Gruppe konnte aber rund um Bestell- und Übermittlungsprozesse eine Lösung entwickelt werden, deren Anwendung im MPA-Team eine spürbare Erleichterung schaffte. Dank einem Online-Anmeldeformular, welches mit einem weiteren Partner entwickelt wurde, konnten Mobile-Nummer und E-Mail-Adresse datenschutzkonform erfasst und verifiziert werden. Diese Angaben wurden neu auf dem bereits existierenden LabOrder-Formular ergänzt. Das LMZ Dr Risch hat in der Folge mit Vorliegen der Resultate direkt eine E-Mail mit Übermittlung der Re-

sultate auslösen können, die in einem doppelten Login-Prozess mittels einmaliger Authentifizierung durch die Patientinnen und Patienten via E-Mail und Passwortzustellung mittels SMS abgerufen werden konnten.

Das MPA-Personal, das zuvor jeden Befund telefonisch zu übermitteln hatte, konnte sich somit in der Folge auf die Instruktion der positiv getesteten Personen konzentrieren. Zu diesem Zweck bereitete die LMZ Dr Risch Gruppe eine Befundplattform vor (siehe Auszug), die mittels einfacher Zeichensprache auf die zu kontaktierenden Patientinnen und Patienten hinweist und eine einfache Bearbeitung der Fälle erlaubt. Das Testcenter hat während einigen Wochen unter einem starken Anstieg der Fallzahlen gelitten. Dank der von der LMZ Dr Risch Gruppe bereit gestellten Lösung konnten Qualität und Abstimmung der Prozesse jederzeit gehalten werden.

Korrespondenz

Michael Stettler · Localmed Biel AG
michael.stettler@szb-chb.ch


Befundübersicht COVID-19 RT-PCR-Tests

Befund-status	Material MB	Name	Vorname	Geburtsdatum	Geschlecht	Verordnender Arzt	Befund Datum	Entnahme Datum	Befund-Quelle
⚡ End-befund	Abstrich Nasopharynx				Männlich	Corona Testing Zentrum	gestern 21:28	30.10.2020 14:36	LMZ  
⚡ End-befund	Abstrich Nasopharynx				Männlich	Corona Testing Zentrum	gestern 21:28	30.10.2020 14:55	LMZ  
⚡ End-befund	Abstrich Nasopharynx				Weiblich	Corona Testing Zentrum	gestern 19:00	30.10.2020 11:27	LMZ  


Digitale Kontaktverfolgung mittels SwissCOVID-App

Prof. Dr. sc. ETH Mathias Payer Die schnelle Ausbreitung von COVID-19 hat die klassische Kontaktverfolgung an ihre Grenzen gebracht. Mittels digitaler Kontaktverfolgung, wie etwa in Form der SwissCOVID-App, können wir die klassische Kontaktverfolgung ergänzen: Einerseits werden Kontakte erfasst, die sonst verpasst werden und andererseits werden Kontakte schnell gewarnt. Unter dem Schutz der Privatsphäre jedes einzelnen Nutzers kann so das Virus eingedämmt werden.


Digitale Kontaktverfolgung SwissCOVID-App



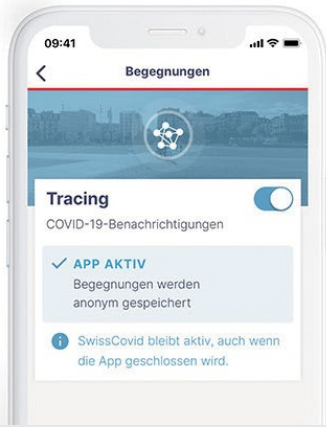
Begegnungen erkennen dank Bluetooth

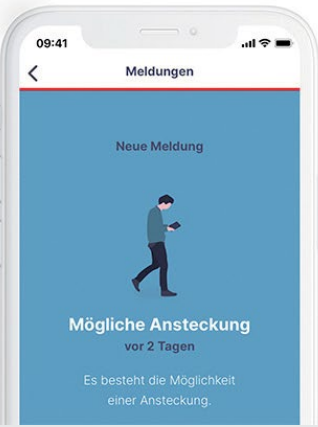



Meldung bei einer möglichen Ansteckung




Schutz der Privatsphäre





 Es werden nur zufällige IDs ausgetauscht. Keine Daten zum Standort oder Ihrer Person.

 Die gespeicherten zufälligen IDs bleiben auf Ihrem Mobiltelefon und werden nach 14 Tagen gelöscht.

Verfolgung von Kontakten

Im Kampf gegen COVID-19 ist eine effiziente Kontaktverfolgung essenziell, da infizierte Personen mehrere Tage ansteckend sind bevor sie Symptome zeigen. Die Schweiz verfolgt dabei die sogenannte TTIQ-Strategie:

- **TEST:** Personen werden breitflächig getestet
- **TRACE:** Kontakte von positiv getesteten Personen werden zurückverfolgt.

- **ISOLATE:** COVID-19-positive Personen werden isoliert.
- **QUARANTINE:** Kontakte von COVID-19-positiven Personen gehen in Quarantäne.

Die klassische Kontaktverfolgung hat leider Grenzen, so verpasst sie zum Beispiel zufällige Kontakte mit den Sitznachbarn im öffentlichen Verkehr oder in Restaurants. Die digitale Kontaktverfolgung erfasst sol-

che Kontakte und ergänzt die klassische Kontaktverfolgung, indem Kontaktpersonen schnell gewarnt werden.

Main findings

- Digitale Kontaktverfolgung ergänzt die klassische Kontaktverfolgung und ist ein wichtiger Teil der Schweizerischen TTIQ-Strategie.
- Die App ermöglicht nicht-soziale Kontakte zu erfassen und alle Kontaktpersonen schnell zu warnen.
- Erste Studien zeigen, dass die App funktioniert und ausgesetzte Kontakte effektiv gewarnt werden.

Digitale Kontaktverfolgung unter dem Schutz der Privatsphäre

Im März 2020 haben wir an der EPFL ein Projekt zur digitalen Kontaktverfolgung gestartet, welches Bluetooth verwendet, um Kontakte unter dem Schutz der Privatsphäre festzuhalten. Unserem Team schlossen sich bald eine Vielzahl Forscher aus ganz Europa an und wir konnten das DP3T (Digital Privacy-Preserving Proximity Tracing)-Protokoll am 3. April vorstellen. Viele unserer Ideen wurden von Apple und Google aufgegriffen und in einer Schnittstelle zur digitalen Kontaktverfolgung in iOS und Android eingebaut. Diese Schnittstelle ist nun die Basis der meisten COVID-19-Apps.

Das Protokoll funktioniert wie folgt:

1. **Advertisement:** Jedes teilnehmende Mobiltelefon generiert jeden Tag zufällige IDs, welche mittels Bluetooth in die nahe Umgebung gesendet werden. Die ausgesendete ID ändert spätestens alle 15 Minuten, um den Nutzer gegen Lauschangriffe zu schützen.
2. **Empfang:** Jedes Mobiltelefon empfängt in der Nähe ausgesendete IDs und speichert diese lokal. Die empfangenen IDs sind anonym und verhindern somit den Rückschluss auf einzelne Benutzer.
3. **Positive Diagnose:** Nach einem positiven COVID-19-Test erhält ein Nutzer auf Wunsch einen einmaligen Code, mit dem man die eigenen ausgesendeten IDs allen anderen Nutzern zur Verfügung stellen kann.
4. Jedes Mobiltelefon überprüft mittels den lokal gespeicherten IDs und den veröffentlichten Kontaktlisten, ob ein Kontakt stattgefunden hat. Falls ja, wird eine Warnung mit der Telefonnummer der Hotline angezeigt.

Da die digitale Kontaktverfolgung und Risikoberechnung ausschliesslich lokal stattfindet, bleibt die Privatsphäre der Nutzer maximal geschützt und es sind weder Personendaten noch Ortungsdaten einsehbar. Jeder Nutzer entscheidet selbst, ob Daten nach einem positiven Test geteilt werden, beziehungsweise wie auf eine Kontaktmeldung reagiert wird.

Erfahrungen mit der SwissCOVID-App

Durch die Mitarbeit von mehreren Mitgliedern unseres Teams in der Schweizerischen COVID-Taskforce konnte die SwissCOVID-App schnell entwickelt werden. Am 10. April haben wir mit ersten realen Tests der App begonnen und bis Mitte Mai eine erste stabile Version entwickelt, die wir grossflächig getestet haben. Am 27. Mai sind wir zu einer grossen privaten Beta übergegangen und die SwissCOVID-App wurde am 26. Juni veröffentlicht.

Bis am 7. Dezember wurde die SwissCOVID-App 2.84 Millionen Mal heruntergeladen mit 1.82 Millionen aktiven Nutzern (21.3% der schweizerischen Bevölkerung). Zwischen dem 23. Juli und dem 7. Dezember wurden die Daten von 44'177 positiv getesteten Benutzern geteilt (13.5% aller positiv Getesteten). Wegen des dezentralisierten Protokolls ist die genaue Anzahl der angezeigten Warnungen nicht bekannt. Die Hotline verzeichnete jedoch 30'060 Anrufe wegen der Warnungen. Diese Zahlen zeigen, dass die App funktioniert und Kontakte schnell und zuverlässig gewarnt werden. Mit einer breiten Unterstützung durch die Bevölkerung wird der Nutzen der App weiter steigen.

Literatur

Salathé M, Althaus CL, Anderegg N, Antonioni D, Ballouz T, Bugnion E, Čapkun S, Jackson D, Kim S-I, Larus JR, Low N, Lueks W, Menges D, Moullet C, Payer M, Riou J, Stadler T, Troncoso C, Vayena E, von Wyl V. Early Evidence of Effectiveness of Digital Contact Tracing for SARS-CoV-2 in Switzerland. medRxiv 2020:2020.09.07.20189274.

Troncoso C, Payer M, Hubaux JP, Salathé M, Larus J, Bugnion E, Lueks W, Stadler T, Pyrgelis A, Antonioni D, Barman L, Chatel S, Paterson K, Čapkun S, Basin D, Beutel J, Jackson D, Roeschlin M, Leu P, Preneel B, Smart N, Abidin A, Gürses S, Veale M, Cremers C, Backes M, Tippenhauer NO, Bins R, Cattuto C, Barrat A, Fiore D, Barbosa M, Oliveira R, Pereira P. Decentralized Privacy-Preserving Proximity Tracing. 2020; arXiv:2005.12273.

Die Tagesaktuellen Zahlen über COVID-19 <https://www.covid19.admin.ch/de/overview>
BAG Informationen über die SwissCOVID-App <https://bag-coronavirus.ch/swisscovid-app/>

Korrespondenz

Prof. Dr. sc. ETH Mathias Payer
EPFL Lausanne
mathias.payer@epfl.ch
@gannimo auf Twitter

Einblick in das Contact Tracing Liechtenstein

Mit Dr.med. Silvia Dehler, MPH sprach Manuel Hug Die Arbeit von Amtsärztin Silvia Dehler und ihrem Contact-Tracing-Team beginnt dann, wenn die Arbeit der LMZ Dr Risch Gruppe beendet ist. Sobald ein positives Corona-Ergebnis im Labor vorliegt, wird es an das Amt für Gesundheit weitergesendet. Kurz darauf bekommt jede infizierte Person den ersten Anruf vom Contact Tracing. Es folgt ein täglicher Austausch, bis die Isolation aufgehoben wird. Silvia Dehler gibt im Riport-Interview Einblicke in die tägliche Arbeit und Erkenntnisse aus den vergangenen Monaten.

Riport Manuel Hug
Eine persönliche Frage gleich zu Beginn: Wie geht es Ihnen in der aktuellen Situation, in welcher das Contact Tracing an seine Grenzen stösst?

Dr. med. Silvia Dehler:
Als einzige medizinische Fachperson im Amt bin ich täglich sehr gefordert. Ich erfahre aber viel Unterstützung, denn wir sind ein Team. Das trägt mich enorm durch diese Zeiten.

Wie viele Personen sind im Einsatz?

Zu Beginn des Contact Tracing bestand das Team aus 19 Personen. Mit der Zeit wurden es mehr, das Team wächst ständig. Häufig melden sich Leute auch aktiv, wofür wir sehr dankbar sind.

Wer sind die Contact Tracerinnen im Fürstentum Liechtenstein und was müssen sie können?

Zu Beginn der Coronakrise war hauptsächlich das Kriseninterventionsteam des Landes im Einsatz. Diese Menschen helfen, wenn etwa ein Unfall passiert und die Beteiligten Betreuung brauchen. Die Contact Tracerinnen müssen vor allem auf Menschen eingehen können. Sie müssen schnell ein Gespür für das Gegenüber entwickeln, haben aber keine formelle Ausbildung für Contact Tracing. Oftmals haben sie ihren beruflichen Hintergrund in der

Sozialarbeit, sind Mitarbeitende bei der Spitex, verfügen über Coaching-Erfahrung oder arbeiten als Therapeutinnen. Meist sind die Contact Tracerinnen selbstständig oder haben eine Teilzeitanstellung.

Wie finden die Contact Tracerinnen heraus, wo sich jemand angesteckt hat?

Durch gründliche und geschickte Befragung. Das war zu Beginn der Pandemie jedoch noch bedeutend einfacher. Wenn jemand aus einem Risikogebiet wie Spanien zurückreiste, lag dies als Infektionsquelle nahe. Mittlerweile ist es schwieriger geworden, doch meist finden wir es heraus. Teilweise weiss man, wo es Fälle gab, etwa bei einer Hochzeit, einem Clubbesuch oder einer Feier. Auch die Swiss-COVID-App führt immer wieder zu Treffern.

Welches sind die häufigsten Ansteckungsorte?

Zu Ansteckungen kommt es immer dort, wo der Abstand nicht eingehalten wird. Am Arbeitsplatz ist es oft so, dass zwar ein Schutzkonzept vorhanden ist, dieses aber vor allem bei der eigentlichen Ausübung des Berufs eingehalten wird. Sobald die Pause kommt, sitzt man in der Cafeteria wieder enger beieinander, oder man bildet Fahrgemeinschaften und geht gemeinsam

zum Mittagessen. Mir fällt hier ein Fall ein, bei dem mehrere Personen im gleichen Auto zu einem Kunden fahren, dabei passierte es. Im Herbst kam es dann an Feiern oder gemeinsamen Restaurantbesuchen häufig zu Ansteckungen. Hinzu kommen verschiedenste Ansteckungsorte, beispielsweise eine Reise mit dem Car, bei der niemand eine Maske trug.

Geht ihr auf alle Personen zu oder werdet ihr auch aus eigenem Antrieb kontaktiert?

Die Laborresultate aus der LMZ Dr Risch Gruppe kommen rund um die Uhr an. Ist ein positiver Fall dabei, wird er einer Contact Tracerin zugeordnet, die die Person noch am selben Tag kontaktiert. Es kommt zwar vor, dass sich positiv Getestete bei uns melden, meist sind wir aber schneller. Die Ausnahme sind Menschen, die sich im Ausland testen lassen. Diese Befunde kommen nicht immer bei uns an, dann ist es hilfreich, wenn sich Personen aus eigenem Antrieb bei uns melden.

Kann die Angabe von Personendaten verweigert werden? Beispielsweise im Hinblick auf die Privatsphäre?

Nein, denn COVID-19 ist eine meldepflichtige Krankheit. Für die Bürgerinnen und

« Die Laborresultate kommen rund um die Uhr an. Positive Fälle werden noch am selben Tag kontaktiert. »

«Wenn man nachfragt, geben viele an, dass doch ein leichtes Kratzen im Hals da war. Solche Symptome werden häufig nicht richtig wahrgenommen. >>



Bürger ist es aber wichtig zu wissen, dass alle Contact Tracerinnen zu Verschwiegenheit verpflichtet sind. Die Kontaktangaben werden nicht weitergegeben, auch nicht an andere Behörden oder Ämter.

Wie geht ihr mit Corona-Skeptikern um?

Mit positiv Getesteten gab es bisher noch keine Probleme. Bei den Kontaktpersonen kam es aber schon vor, dass sie nicht kooperativ waren. Wir probieren dann, diese Personen zu überzeugen. Da sowohl Quarantäne als auch Isolation behördlich angeordnet werden, kann auch eine Geldbusse ausgesprochen werden, in einem Fall mussten wir Anzeige erstatten. Dies sind aber seltene Einzelfälle, die Menschen hierzulande machen sehr gut mit.

Können Sie demografische Angaben zu den COVID-19-Fällen machen?

Zu Beginn der zweiten Welle Ende Sommer waren eher jüngere Personen in ihren Zwanzigern erkrankt. Mittlerweile sind wieder alle Altersgruppen im Erwachsenenalter bis zu den Senioren betroffen. Auch unter Kindern und Jugendlichen sind Infektionen aufgetreten. Das Virus ist in Kitas, Schulen sowie Alters- und Pflegeheimen angekommen.

Ab wann werden Kranke hospitalisiert und wer entscheidet das?

Die Contact Tracerinnen telefonieren täglich mit den Personen in Isolation. Sobald sich die gesundheitliche Situation verschlechtert, nehmen die Tracerinnen mit mir Rücksprache und wir schicken die Person zur Abklärung zur Hausarztpraxis

oder ins Spital. Die Ärztinnen und Ärzte in der Praxis oder im Krankenhaus verfügen über das entsprechende Know-How und die Routine, sie entscheiden über das weitere Vorgehen.

Wie viele Personen mussten hospitalisiert werden?

Mit dem Anstieg der Fallzahlen haben auch die Hospitalisierungen zugenommen. Zudem sind leider einige Todesfälle zu verzeichnen.

Durch den täglichen Kontakt seid ihr auf dem Laufenden. Wie viele der Personen in Isolation haben Symptome?

Da die Testung erst empfohlen wird, wenn Symptome vorhanden sind, haben die meisten positiv Getesteten Symptome. Es gibt aber positive Fälle, zum Beispiel bei Profisportlern, die sich aufgrund anderer Vorgaben testen müssen, sie haben oftmals keine Symptome. Es gab auch Personen, die sich wegen der COVID-App getestet haben und symptomlos positiv waren. Wenn man aber nochmals nachfragt, geben viele an, dass doch ein leichtes Kratzen im Hals da war. Solche Symptome werden häufig nicht richtig wahrgenommen.

Welche persönlichen Erfahrungen machen die Contact Tracerinnen?

Die Contact Tracerinnen machen sehr persönliche Erfahrungen, denn sie betreuen jeden Fall vom Anfang bis zum Ende. Es entsteht oft so etwas wie eine Beziehung. Gerade hier in Liechtenstein geht man schnell zum «Du» über, man kennt sich vielleicht ohnehin schon und wir bekom-

men oft auch schöne Rückmeldungen. Am Ende schicken wir die formelle Aufhebung der Isolation oder der Quarantäne, da kommen dann immer wieder Dankes-Mails zurück und gelegentlich sogar Blumen. Wir machen sehr positive Erfahrungen und wollen das Tracing darum wie gehabt weiterführen, auch wenn wir nicht wissen, was noch auf uns zukommt.

Zur Person

Dr. med. Silvia Dehler ist seit April 2020 als Amtsärztin in Liechtenstein tätig. In ihrer Funktion leitet sie unter anderem das Contact Tracing. Zunächst übernahm sie sämtliche Tracing-Aufgaben allein. Mittlerweile führt sie ein Contact Tracing Team von über 30 Mitarbeiterinnen und begleitet zahlreiche Liechtensteinerinnen und Liechtensteiner durch deren Corona-Erkrankung.

Korrespondenz

Dr. med. Silvia Dehler, MPH
Amtsärztin
silvia.dehler@llv.li

Manuel Hug
Corporate Communications Manager
LMZ Dr Risch Gruppe
manuel.hug@risch.ch

Safe-Mountain und Safe-Jazzhaus: Ansätze für eine sichere Durchführung von Kultur- und Sportveranstaltungen während der COVID-19-Pandemie

Prof. Dr. med. Joachim E. Fischer, MSc Die zweite COVID-19-Welle fordert die Politik zur «Strategie statt Pandemie». Wie kann eine solche Strategie aus einer Kombination von Massnahmen einschliesslich gezieltem und wiederholtem Testen von asymptomatischen Beschäftigten in einer Region dazu beitragen, die Pandemie wieder in den Griff zu bekommen? Welche Rolle spielen dabei Massnahmen für Skiregionen oder auch Kulturveranstaltungen?

Dies sind wahrhaft keine einfachen Zeiten für Politiker. Sollen die Skigebiete über Weihnachten geöffnet bleiben? Darf es weiterhin Kulturveranstaltungen geben? Virologen und Wissenschaftler haben es da viel einfacher. Sie wissen inzwischen etwa um die hohe Wirksamkeit von Masken¹. Sie wissen um die Relativität des «Sicherheitsabstands» von 1.5 Metern². Sie kennen die Gründe, warum in Zulassungsstudien Schnelltests Sensitivitäten von über 90% zeigen, aber im Alltag oft bis zu jede zweite infizierte Person verpassen^{3,4}. Dazu haben es Laborärzte der Politik auch nicht einfacher gemacht, sinnvolle Teststrategien über die Gesundheitsbehörden zu lancieren. Diagnostik im grossen Stil erfordert rasch mit ganz anderen Ressourcen und Abläufen Kapazität aufzubauen, als die paar Tests im Sommer in der Hoffnung, COVID-19 wäre bald vorbei, mitlaufen zu lassen. Wir sind eben nicht so agil wie die Chinesen, die eben mal in 10 Tagen in Wuhan ein Grosskrankenhaus bauen. Da stehen wir also nun mit täglichen Infektionszahlen bezogen auf die Bevölkerung, gegen die sich selbst die USA noch günstig ausnimmt. Das Virus ist jetzt überall – in jedem Dorf. Und wer 10'000 Skifahrer auf den Berg lässt, hat darunter wenigstens 100 Infizierte, die sich subjektiv gesund fühlen und nicht wissen, dass sie Viruspartikeln in Menschenansammlungen sind, wie die Beschneiungsanlagen auf Talabfahrten⁵. Bei Superspreadingern hilft da auch Frischluft nicht mehr.

Was also ist zu tun? Halbherziger Lockdown und einen COVID-19-Schwelbrand, wie die australischen Buschfeuer dieses Jahr? Vollstopp wie in Neuseeland? Die Schweiz ist leider nicht von Wasser, sondern von offenen Grenzen umgeben⁶. Wir glauben, dass strategisches Testen und gezielte Öffnung in einem regionalen Konzept eine mögliche Lösung ist. Sie geht von folgenden realistischen Prämissen aus:

Main findings

- Safe-Mountain ist ein Konzept, das wirksame Public-Health-Massnahmen kombiniert mit gezielter, risikoabhängiger Teststrategie zum Unterbrechen von Infektionsketten.
- Safe-Mountain anerkennt, dass sich nicht alle Menschen in dieser Zeit vernünftig verhalten werden oder wollen und bezieht dies für ein realistisches Public-Health-Gesamtkonzept mit ein.

sen aus: Menschen wollen nach Monaten wieder raus – und wenn Zürich unter dem Nebelmeer von der Sonne weggesperrt ist, werden sie in die Berge fahren – unabhängig davon, wie viele Skifahrer der Bundesrat auf den Berg lassen möchte. Mindestens alle, die eine Ferienwohnung in Lenzerheide, Arosa, Davos oder Flims besitzen. Die Frage ist dann, wie werden diesen Besuchern «aufstellende» Freiheits-erlebnisse eröffnet, die gleichzeitig auch wieder Hoffnung auf ein normalitätsnäheres Leben schöpfen lassen? Wir glauben, es muss eine geschickte Kombination aus technischen, organisatorischen und personenbezogenen Massnahmen sein, kombiniert mit einem grossflächigen Testangebot⁶⁻⁸. Wir glauben ferner, dass wir nicht mir der Vernunft aller rechnen dürfen. Es wird mindestens 5%, wahrscheinlich eher gegen 20% Menschen geben, die sich auf die eine oder andere Weise um sinnvolle Anordnungen füttern, das Coronavirus überhaupt leugnen und nur an sich und ihren Vorteil denken. Früher gab es für solche Individuen die einbremsende soziale Kontrolle des Dorfs. Heute ist das anders – in Zeiten von Instagram, Tinder, TikTok und WhatsApp.

Was also tun? Fangen wir beim Testen an: Die aktuelle Prozedur des Nasen-Rachenabstrichs mit anschliessender RT-PCR ist ja weit mehr als nur eine labormedizinische Herausforderung. Es braucht medi-

zisches Personal in Schutzkleidung zur Abnahme. Die Prozedur birgt immer ein gewisses Risiko für eine Verletzung der Nasenschleimhaut und wer es einmal hat über sich ergehen lassen, macht da freiwillig nur mit, wenn hohe Vergütung, etwa als Fussballstar, dagegensteht⁹. Wir wissen aber heute, dass ein negatives Testergebnis nur am gleichen Tag, vielleicht maximal 24 Stunden gültig ist. Denn binnen 24 Stunden vermehrt sich das Virus – wenn das Immunsystem nicht einschreitet – um das Zehntausendfache. Es war also vollkommen logisch, dass ein Schweizer Paar auf Emirates EK448 im September 4 weitere Personen auf dem Flug nach Neuseeland anstecken konnte, obschon das Paar 3 Tage vor Abflug einen negativen RT-PCR besorgt hatte. Der Test ist für den einen Tag gültig¹⁰⁻¹². Punkt. Logischerweise müssten Menschen täglich oder mindestens alle 2 Tage getestet werden. Dass das nicht geht, solange es nicht das Kaugummi gibt, das einen Franken kostet, morgens nach dem Aufstehen gekaut werden kann und bei SARS-CoV-2 in fluoreszierendem Rot aufleuchtet – das zu erfassen braucht kein Studium in Gesundheitsökonomie.

Wir haben aber nicht aufgehört, genau diese Idee zu verfolgen: Was ist, wenn wir Rachen-Gurgelwasser untersuchen statt einen Nasen-Rachen-Abstrich¹³? Denn noch nie ist das Virus wie Batman im Wingsuit von der Nasenschleimhaut herunter-



Abb. 1: Beispiel eines individuellen Risikoberichts

gesprungen und hat die Leute angesteckt. Es reist viel einfacher als Schwarzfahrer in den mikroskopisch kleinen Speicheltröpfchen in die Welt und zu unseren Nächsten, die wir bei jedem Sprechen, Singen, Rufen verbreiten. Und Gesellschaft geht nur mit Sprechen, Singen und auch einmal Rufen. Mit dem Gurgelwasser haben wir schon einen ersten wichtigen Bottleneck aus dem Spiel genommen: das sonst notwendige medizinische Personal.

Was ist, wenn wir dann moderne molekularbiologische Verfahren verwenden, sogenannte isotherme Assays, die idealerweise ohne RNA-Extraktion auskommen? Und was ist, wenn wir, um Reagenzien zu sparen, für die Testung von vielen asymptomatischen Personen die Proben erst einmal poolen¹⁴⁻¹⁵? Das ersetzt Wertschöpfung bei den Produzenten für Nasschemie durch Wertschöpfung für Hersteller von Laborpräzisionsgeräten. Und was ist, wenn wir den Prozess digital begleiten, unter anderem durch einen Fragebogen, der nach Symptomen und Lebensumständen die Vortestwahrscheinlichkeit schätzt und das mit dem Testergebnis zu einer Nach-

testwahrscheinlichkeit verrechnet. Was ist, wenn schliesslich darüber nachgedacht wird, wer denn die Schlüsselpersonen im sozialen Gefüge und Netz, etwa von Lenzerheide oder Laax sind? Sich zu fragen, wie theoretisch ein 80-jähriger Bürger aus Arosa oder Klosters an das Virus kommt. Wir haben anhand einer hypothetischen Beispielmgemeinde genau das durchgespielt. Vom 80-jährigen Laaxer bis zur jungen hübschen Amerikanerin, die zur LAAX Open anreist. Dann ist klar, wer wann und wie oft getestet werden muss, um die Infektionskette früh zu unterbrechen.

Bleiben die oft gescholtene Antigen-tests¹⁶⁻¹⁸. Warum gibt es keine Antigen-tests für Gurgelwasser zur Selbstabnahme? Wer in den Atlantik hinausfährt zum Fischen, der nimmt auch kein Netz, in dem jedes Plankton hängen bleibt – aka RT-PCR mit Nasen-Rachen-Abstrich. Der nimmt ein grossmaschiges Schleppnetz, mit dem sich Wasserweiden in nützlicher Frist abfischen lassen. Ja, die Slowaken haben sicherlich mit ihrem Massentest ungefähr 15'000 aktive Fälle verpasst. Aber wichtiger, sie haben etwa 35'000 bis dahin

unerkannte Spreader aus dem Spiel genommen. All diese Überlegungen haben uns geleitet, als wir das Safe-Mountain Konzept entwickelt haben, das nun hoffentlich zum Einsatz kommt und das sich modifiziert auch auf Kulturveranstaltungen mit Eintrittskarte anwenden lässt. Wirksame Masken spielen in diesem Konzept genauso eine Rolle, wie technische und organisatorische Lösungen.

Safe-Mountain ist ein umfassendes Schutzkonzept, bei weiter andauernder COVID-19-Pandemie für touristische Destinationen im Winter. Im Gegensatz zur ersten Welle im Frühjahr stehen jetzt verschiedene Testverfahren zur Verfügung. Wir wissen um die hohe Wirksamkeit von effektivem Mund-Nasen-Schutz. Wir kennen die mögliche Ausbreitung über Aerosole. Wir wissen, dass etwa die Hälfte aller Infektionen von Menschen ausgehen, die keine Krankheitszeichen haben und wir kennen die besonders bei älteren Menschen viel höhere Sterblichkeit als bei Influenza.

Die zweite Welle der Pandemie trifft uns daher nicht unvorbereitet, überrascht aber

	A	B	C	D	E
Gefährdungsgruppe für Andere (wenn unbekannt Kategorie D annehmen, wegen möglicher privater Gefährdung)	Keine Kontakte	Wenige junge Erwachsene	Zahlreiche Erwachsene und/oder Kinder	Viele Personen oder älter als 75 Jahre mit längerem Kontakt	Gefährdete Personen wie Kranke, Pflegebedürftige
Beispiele	Isolation				
Lebt im gleichen Haushalt mit COVID-10 positiver Person.	AG-Test 2-3xW	GW-Test tägl.	GW-Test tägl.	GW-Test tägl.	Kein Kontakt
Hatte 45 Min. ungeschützten Kontakt < 1.5 m mit COVID-Fall.	AG-Test 2-3xW	AG-Test 2-3xW	GW-Test tägl.	GW-Test tägl.	Kein Kontakt
War mit FFP2 Schutzmaske 4 Stunden in gleichem Meeting mit COVID-Fall.	kein Test, med. Atemschutz	AG-Test 1xW	AG-Test 2-3xW	GW-Test tägl.	GW-Test tägl.
Lebt mit einer K1-Kontaktperson im gleichen Haushalt, die keine Symptome, hat aber unbekanntes Testergebnis.	kein Test, med. Atemschutz	kein Test, med. Atemschutz	AG-Test 2-3xW	GW-Test tägl.	GW-Test tägl.
Stark exponierte Personen mit begrenztem Schutz, z.B. Zahnärzte, in engen Wohnverhältnissen mit vielen anderen lebend, z.B. grosse Wohngemeinschaft, Studentenwohnheim, Skilehrer, Schwerpunktpraxis für COVID-19 Testungen.	AG-Test 1xW	AG-Test 2-3xW	GW-Test tägl.	GW-Test tägl.	Wenn möglich kein Kontakt, sonst tägl. GW-Test
Familie mit Kindern im Alter zwischen 15 und 25 Jahren im gemeinsamen Haushalt oder Arbeit mit längerem direkten Kontakt wie Lehrer in Schule, Verkäufer, Kassiererin Supermarkt, Taxifahrer, Handelsvertreter.	kein Test, med. Atemschutz	AG-Test 1xW	AG-Test 2-3xW	AG-Test 3xW	GW-Test tägl.
Familie mit Kindern unter 15 Jahren und Arbeit mit nur wenig Homeoffice, auch Gaststättenbesuch über 2 Std., Fernreisen in Bus, Zug oder Flugzeug. Handwerker, Industriearbeiter Produktion mit Schutz.		kein Test, med. Atemschutz	AG-Test 2-3xW	AG-Test 3xW	GW-Test tägl.
In Familie/Partnerschaft mit Kindern ohne Tagesstätten- oder Schulbesuch lebend und Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel, Besuch von Gaststätten, gemischte Arbeit Homeoffice/Büro, gelegentlicher Kundenkontakt.		kein Test, med. Atemschutz	AG-Test 1xW	AG-Test 2-3xW	GW-Test tägl.
Mit Partner lebend, ohne Kinder, überwiegend Homeoffice, ausserhalb des Haushaltes Maske tragend, kaum öffentlicher Verkehr, bei der Arbeit Schutzmassnahmen.			kein Test, med. Atemschutz	AG-Test 2-3xW	AG-Test 3xW
Alleine lebend, draussen nur mit Maske unterwegs, Besucher mit Maske oder Distanz mehr als 1.5m. Arbeit im Homeoffice.			kein Test, med. Atemschutz	AG-Test 1xW	AG-Test 2-3xW

Abb. 2: Stratifizierung von Gefährdungsgruppen
AG = Antigen · GW = Gurgelwasser · W = Woche

in der Intensität. Safe-Mountain ist ein Konzept, ausgewogene Teststrategien, Schutzmassnahmen, Kontaktverfolgung und Anwendung von Isolation/Quarantäne wissenschaftlich so zu kombinieren und digital zu unterstützen, dass ein möglichst effektiver und zugleich effizienter Schutz für Beschäftigte und für Gäste trotz Pandemie, in touristischen Destinationen sichergestellt ist – ohne vollständigen Lockdown.

Safe-Mountain nutzt eine sinnvolle Kombination von gezieltem Testen mittels verschiedener, abgestufter Modalitäten unter Berücksichtigung der aktuellen Empfehlungen des BAG und passt die Intensität der erforderlichen Massnahmen an die jeweils aktuelle Pandemiesituation und individuelle Risikokonstellationen an – vergleichbar den Gefahrenstufen und daraus abgeleiteten Verhaltensregeln im regelmässigen aktualisierten Lawinenbulletin der Alpen. Safe-Mountain wurde gemeinsam von Wissenschaftlern aus dem B-FAST-Netzwerk und der Labormedizin sowie Experten vor Ort entwickelt. Die Informationsseite www.safe-mountain.ch ist in Vorbereitung.

Literatur

1 Gandhi, M., C. Beyrer, and E. Goosby, Masks Do More Than Protect Others During CO-

VID-20 using saliva. Clin Infect Dis. 2020;ci-aa1388.

9 Azzi L. Saliva is the Key Element for SARS-CoV-2 Mass Screening. Clin Infect Dis. 2020:ciaa1440.

10 Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, Yuan B, Kinoshita R, Nishiura H. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. J Clin Med. 2020;9:538.

11 Sethuraman, N., S.S. Jeremiah, and A. Ryo, Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA, 2020. 323:2249-2251.

12 Nie X, Fan L, Mu G, Tan Q, Wang M, Xie Y, Cao L, Zhou M, Zhang Z, Chen W. Epidemiological Characteristics and Incubation Period of 7015 Confirmed Cases With Coronavirus Disease 2019 Outside Hubei Province in China. J Infect Dis. 2020;222:26-33.

13 Pasomsub E, Watcharananan SP, Watthana-chockchai T, Rakmanee K, Tassaneeritthep B, Kiertiburanakul S, Phuphuakrat A. Saliva sample pooling for the detection of SARS-CoV-2. J Med Virol. 2020;10.1002/jmv.26460.

14 Dao Thi VL, Herbst K, Boerner K, Meurer M, Kremer LP, Kirrmaier D, Freistaedter A, Papagiannidis D, Galmozzi C, Stanifer ML, Boulant S, Klein S, Chlanda P, Khalid D, Barreto Miranda I, Schnitzler P, Kräusslich HG, Knop M, Anders S. A colorimetric RT-LAMP assay and LAMP-sequencing for detecting SARS-CoV-2 RNA in clinical samples. Sci Transl Med. 2020;12:eabc7075.

15 Lohse S, Pfuhl T, Berkó-Göttel B, Rissland J, Geissler T, Gärtner B, Becker SL, Schneitler S, Smola S. Pooling of samples for testing for SARS-CoV-2 in asymptomatic people. Lancet Infect Dis. 2020;20:1231-1232.

16 Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, Nagakubo Y, Hosaka K, Amemiya K, Sueki H, Hayakawa M, Mochizuki H, Tsutsui T, Kakizaki Y, Miyashita Y, Yagi S, Kojima S, Omata M. Comparison of automated SARS-CoV-2 antigen test for COVID-19 infection with quantitative RT-PCR using 313 nasopharyngeal swabs, including from seven serially followed patients. Int J Infect Dis. 2020;99:397-402.

17 Kyosei Y, Namba M, Yamura S, Takeuchi R, Aoki N, Nakaishi K, Watabe S, Ito E. Proposal of De Novo Antigen Test for COVID-19: Ultrasensitive Detection of Spike Proteins of SARS-CoV-2. Diagnostics. 2020;10:594.

18 Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, Chan RC, Tsang DN. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. J Clin Virol. 2020;129:104500.

Korrespondenz

Dr.med. Joachim E. Fischer, MSc
Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin · Zentrum für Präventivmedizin und Digitale Gesundheit Baden-Württemberg · Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg
joachim.fischer@medma.uni-heidelberg.de

Kurzbiografie der Autorinnen und Autoren

MMed Rita-Christiane Baron

Medizinstudium English Division der Medizinischen Universität Warschau und Universidad Rey Juan Carlos, Facultad de Ciencias de la Salud Madrid, Doktorandin Universität Bern. Aktuell Assistenzärztin Klinik Waldhaus in Chur.

rch.baron@gmail.com

Dr. med. Silvia Dehler, MPH

Studium Humanmedizin und Promotion Julius-Maximilians-Universität in Würzburg, Ausbildung MPH und Fachärztin für Prävention und Gesundheitswesen. Aktuell Amtsärztin in Liechtenstein. In ihrer Funktion leitet sie unter anderem das Contact Tracing mit über 30 Mitarbeiterinnen und begleitet zahlreiche Liechtensteinerinnen und Liechtensteiner durch deren Corona-Erkrankung.

silvia.dehler@llv.li

Prof. Dr. med. Joachim Fischer, MSc

Studium in Humanmedizin in Freiburg, Neuseeland und Heidelberg, Facharztausbildung Pädiatrie in Tübingen und Witten-Herdecke, pädiatrische Intensivmedizin Universitätskinderklinik Zürich. Nach Epidemiologie und Biostatistik-Studium an der Harvard School of Public Health Aufbau einer Forschungsgruppe mit Fokus Stressmedizin an der ETH Zürich. Aktuell Ordinarius für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und Direktor des Zentrums für Medizin und Gesellschaft der Fakultät.

joachim.fischer@medma.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Lukas Flatz

Medizinstudium und Promotion Universität Bern, Facharztausbildung Dermatologie und Venerologie Universitätsspital Lausanne, Postdoctoral fellow zuerst am Zinkernagel/Hengartner Laboratory Universität Zürich, dann an den National Institutes of Health (NIH), Bethesda, USA. SNSF Professur Schweizerischer Nationalfonds. Aktuell Forschungsgruppenleiter am Kantonsspital St. Gallen und Ärztlicher Leiter der Sektion für Dermatooonkologie Universitäts-Hautklinik Tübingen.

lukas.flatz@kssg.ch

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Gassner

Studium Mikrobiologie and Biochemie sowie Promotion und Venia Legendi an der Leopold-Franzens Universität Innsbruck, Postdoc am Fred Hutchinson Cancer Research Center und am Basel Institute of Immunology. Fachimmunogenetiker mit Spezialisierung in molekularer Blutgruppentypisierung,

Vorsitzender Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology der International Society for Blood Transfusion (ISBT). Aktuell Professur für Medizinische Biologie und Leitung Institut für translationale Medizin Private Universität Liechtenstein.

christoph.gassner@ufl.li

Kirsten Grossmann, MSc

Studium Sportwissenschaften, Physiologie, Wirtschafts- und Sozialpsychologie an der Ernst-August Universität Göttingen, langjährige Management Funktionen AO Foundation Davos und Synbone Malans. Aktuell Teamleitung GAPP-Studie und COVI-GAPP-Studie sowie Doktoratsstudium Private Universität Liechtenstein.

kirsten.grossmann@risch.ch

Dr. med. Omar Hasan Ali

Medizinstudium und Promotion Medizinische Universität Wien, Promotion Universität Zürich, Facharztausbildung Dermatologie und Venerologie am Kantonsspital St. Gallen und Universitätsspital Zürich. SNSF-PostDoc.Mobility Fellowship Schweizerischer Nationalfonds. Aktuell Postdoctoral Researcher am Penninger Lab der University of British Columbia, Vancouver, Kanada.

omar.hasanali@kssg.ch

Dr. sc. nat. ETH Mauro Imperiali, MAS

Studium und Promotion Mikrobiologie ETH Zürich, MAS in economia e management sanitario e socio-sanitario an der Università della Svizzera Italiana Lugano, Ausbildung in Labormedizin und medizinischer Mikrobiologie am EOLAB Ente Ospedale Cantonale und Istituto Cantonale di Microbiologia Bellinzona. Aktuell wissenschaftlicher Direktor LMZ Dr Risch Gruppe in Pregassona.

mauro.imperiali@risch.ch

Dr. med. Christian Kahlert

Medizinstudium und Promotion Universität Basel, Facharztausbildung in Pädiatrie und Infektiologie Kantonsspital St. Gallen, Ostschweizer Kinderspital und Kinderspital Zürich. Aktuell Leitender Arzt Infektiologie und Spitalhygiene am Ostschweizer Kinderspital und OA mbF Infektiologie und Spitalhygiene am Kantonsspital St. Gallen.

christian.kahlert@kssg.ch

Dipl. med. Marc Kovac

Medizinstudium Universität Zürich, Assistenzarzt Innere Medizin und Rheumatologie Walenstadt und

Inselspital Bern, Doktorand Universität Bern. Aktuell Forschungsaufenthalt LMZ Dr Gruppe in Buchs/SG.

marc.kovac@risch.ch

Dr. med. Matthias Paprotny

Medizinstudium und Promotion Medizinische Universität Graz, Facharztausbildung Innere Medizin und Kardiologie in Walenstadt, Seewis, Uznach, St. Gallen, Kreuzlingen und am Universitätsspital Zürich. Aktuell Leitender Arzt Landesspital Liechtenstein.

matthias.paprotny@landesspital.li

Prof. Dr. sc. ETH Mathias Payer

Studium und Promotion in Computer Science an der ETH Zürich, Postdoc UC Berkeley und danach Assistenzprofessor an der Purdue University, USA. Aktuell Assistenzprofessor an der EPFL und Leitung des HexHive Laboratory. Forschungsschwerpunkt: Technologien, mit welchen Software-Entwickler Schwachstellen im Programmcode finden und Systeme gegen Angriffe schützen können.

mathias.payer@epfl.ch und [@gannimo auf Twitter](#)

Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH, MHA

Medizinstudium an der Universität Bern, MPH mit concentration in clinical effectiveness an der Harvard School of Public Health in Boston, MHA an der Universität Bern (NDS MiG). Facharzt Innere Medizin und medizinische und chemische Labordiagnostik. Venia legendi Medizinische Universität Innsbruck und Universität Bern. Titularprofessur Universität Bern. Aktuell Chief Medical Officer und Verwaltungsratspräsident der LMZ Dr Risch Gruppe.

lorenz.risch@risch.ch

Dr. med. Martin Risch

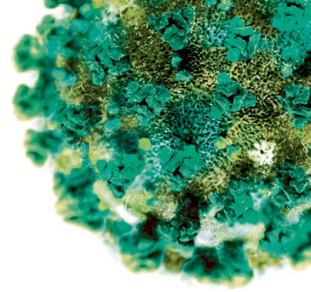
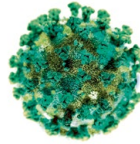
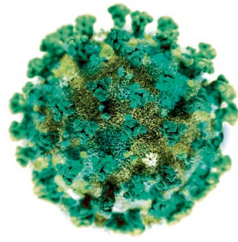
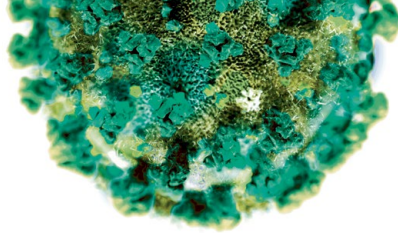
Medizinstudium und Promotion Universität Bern, Ausbildung in Labormedizin, medizinischer Mikrobiologie und Allgemeinmedizin am Institut für klinische Chemie und Hämatologie St. Gallen, Universität und Universitätsspital Zürich, Zentrum für Labormedizin Luzern, Spital Grabs. Seit 2011 CEO der LMZ Dr Risch Gruppe und Leitender Arzt Zentrallabor Kantonsspital GR.

martin.risch@risch.ch

Mag. iur. Stefan Rüdissler

Von 2009 bis 2013 Mitarbeiter im Ressort Gesundheit (heute Ministerium für Gesellschaft). Seit 2013 Geschäftsführer der Liechtensteinischen Ärztekammer.

office@aerztekkammer.li



MMed Anna Schaffner

Medizinstudium Universität Basel, Doktorandin Universität Bern. Aktuell Assistenzärztin Innere Medizin Landesspital Liechtenstein.

anna.schaffner@landesspital.li

Marco Schmid

Betriebswirtschaftliche Ausbildung Universität St. Gallen. Nach über 15-jähriger Tätigkeit im Maschinenbau Entwicklung und Patentierung LIFT-Technologie (Light Initiated Fabrication Technology) für 3D-Druck. Aktuell CEO und Mitinhaber der Coobx, spezialisiert auf die Herstellung und Validierung gesamter 3D-Druck-Prozessketten mit Fokus Medical Applications.

marco.schmid@coobx.com

Michael Stettler

Studium Politikwissenschaften Universität Lausanne, mehrere Funktionen beim BAG (u.a. Stv. Leiter Sektion Innovationsprojekte) sowie Leiter Unternehmensentwicklung am Spitalzentrum Biel. Aktuell Mitglied der Spitalleitung Spitalzentrum Biel, Direktor Gesundheitszentrum MEDIN Biel-Bienne und Geschäftsführer Localmed Biel AG.

michael.stettler@szb-chb.ch

Dipl.med. Sarah L. Thiel

Medizinstudium Universität Basel, Assistenzärztin Innere Medizin Landesspital Liechtenstein, Doktorandin Universität Bern. Aktuell Assistenzärztin Anästhesie Kantonsspital Graubünden.

sarah.thiel@bluewin.ch

Dr. Daniel Wallerstorfer, BSc

Studium und Promotion PhD Molekularbiologie Universität Manchester (UK). Seit 2009 Gründung und Geschäftsführung Novogenia GmbH mit Etablierung Diagnostik-Programme für COVID-19 sowie in medizinischer Genetik, Lifestyle-Genetik und Nutrigenetik.

daniel.wallerstorfer@novogenia.com

Dipl.med. Myriam Weber

Medizinstudium Universität Basel, Assistenzärztin Innere Medizin Landesspital Liechtenstein, Doktorandin Universität Bern. Aktuell Assistenzärztin Kinderchirurgie Kinderspital Zürich.

myriam.weber@kispi.uzh.ch

Dr.scient.nat. Nadia Wohlwend, MSc

Master of Science in Molecular Life Sciences, mit Spezialisierung in Mikrobiologie und Immunologie, Universität Bern. Promotion zum Dr.scient.med. Private Universität Liechtenstein. Spezialistin für Labormedizin, Schwerpunkt medizinische FAMH Mikrobiologie, Nebenfächer klinische Chemie und Hämatologie. Aktuell Fachverantwortliche Molekularbiologie, Abteilungsleiterin interne Logistik und operative Leitung Corelab LMZ Dr Risch Gruppe.

nadia.wohlwend@risch.ch