

Antwort

der Bundesregierung

auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Detlev Spangenberg, Dr. Robby Schlund, Paul Viktor Podolay, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der AfD – Drucksache 19/25164 –

Interpretation positiver RT-PCR-basierter SARS-CoV-2-Testergebnisse

Vorbemerkung der Fragesteller

Auf Grundlage von Testungen auf die Nachweisbarkeit genetischen Materials des Coronavirus SARS-CoV-2 mittels der Methode der Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) wird vom Robert Koch-Institut (RKI) seit dem 2. März 2020 eine Statistik mit der Anzahl identifizierter COVID-19-Fälle geführt (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html). Unter Voraussetzung eines entsprechend positiven Testergebnisses werden die betreffenden Personen vom RKI in dessen Statistik als SARS-CoV-2-infiziert registriert und als laborbestätigte Fälle im täglichen Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) veröffentlicht (ebd.).

Bei einer Sensitivität der angewendeten Testungen von 78 Prozent (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.25.20027755v2.full.pdf>) über 95 Prozent (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988269/pdf/eurosurv-25-3-5.pdf>) bis hin zu 98,9 Prozent bzw. 99,7 Prozent (richtig positive Ergebnisse) (<https://www.instand-ev.de/System/rv-files/340%20DE%20SARS-CoV-2%20Genom%20April%202020%2020200502j.pdf>) wird die Prävalenz an SARS-CoV-2-positiven Personen in der getesteten Population fast vollständig erfasst.

Eine Analyse der Ergebnisse verschiedener klinisch angewandter RT-PCR-Testvarianten zum Nachweis von SARS-CoV-2 ergab eine durchschnittliche Spezifität von 93 Prozent (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hed.26317>). Die Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e. V. (INSTAND) hatte in einem Ringversuch beim Nachweis einzelner Gen-Regionen von SARS-CoV-2 sogar eine durchschnittliche Spezifität der durch die teilnehmenden Labore durchgeführten RT-PCR-Testungen von 97,8 Prozent bis 98,6 Prozent (Anteil richtig negativer Testergebnisse bei den SARS-CoV-2-negativen Personen) ermittelt (<https://www.instand-ev.de/System/rv-files/340%20DE%20SARS-CoV-2%20Genom%20April%202020%2020200502j.pdf>). Bei dem zu Hundert fehlenden Anteil von ca. 1 bis 2 Prozent handelt es sich entsprechend um falsch-positive Testergebnisse. Um solche Fehlerraten deutlich zu verringern, kann bei Testungen auf SARS-CoV-2 mittels RT-PCR ein positives Ergebnis einer ersten RT-PCR-Testung immer noch durch eine zusätzliche Testung auf einen weiteren Genort

evaluiert werden (https://www.t-online.de/gesundheit/krankheiten-symptome/id_88503344/corona-experte-christian-drosten-zu-pcr-tests-was-sind-die-gefahren-.html). In einer chinesischen Studie von Ren et al. (2020) wurde ein RT-PCR-Testverfahren verwendet, bei dem die Nachweisbarkeit von zwei Gen-Regionen Bedingung für ein positives Testergebnis war. Die hierbei ermittelte Spezifität der Testvariante zum Nachweis von SARS-CoV-2-Infektionen betrug 98,8 Prozent (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.25.20027755v2.full.pdf>).

Auch der Leiter des Nationalen Konsiliarlabors für Coronaviren Prof. Dr. Christian Drosten hat daher ein entsprechendes Laborprotokoll zum Nachweis von SARS-CoV-2 veröffentlicht, in dem vorgesehen ist, mittels RT-PCR zwei verschiedene Gene von SARS-CoV-2 nachzuweisen: das E-Gen und das RdRP-Gen. Es besteht bei diesem Test sogar die Möglichkeit, bei dem RdRP-Gen eine für SARS-CoV-2 spezifische RT-PCR-Testung durchzuführen (<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf>, <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>). Entsprechend geht Prof. Dr. Christian Drosten davon aus, dass positive Testergebnisse immer durch einen solchen Zusatztest bestätigt werden (https://www.t-online.de/gesundheit/krankheiten-symptome/id_88503344/corona-experte-christian-drosten-zu-pcr-tests-was-sind-die-gefahren-.html).

Nun geht u. a. aus einer „dpa“-Meldung vom 2. September 2020 hervor, dass zumindest nicht alle Labore diese Kriterien einhalten. So würde z. B. ein großer Anbieter entsprechender Testungen nur auf einen Genort untersuchen (https://www.t-online.de/gesundheit/krankheiten-symptome/id_88503344/corona-experte-christian-drosten-zu-pcr-tests-was-sind-die-gefahren-.html). Auch in einem Artikel vom 12. September 2020 im „SPIEGEL“ mit dem Titel „Die Mär vom unzuverlässigen PCR-Test“ (<https://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/coronavirus-faktencheck-wie-zuverlaessig-ist-der-pcr-test-a-57224ed0-8c87-42b1-9016-223b165d980b>) wird zwar erwähnt, dass die SARS-CoV-2-RT-PCR-Testungen an sich sehr zuverlässig seien, gleichzeitig werden im Artikel aber verschiedene Beispiele angeführt, woran es bei der Durchführung der Testungen hapert. So werden z. B. falsch-positive Testergebnisse durchaus für möglich gehalten und u. a. auf „Labors, die nicht optimal arbeiteten“ zurückgeführt (ebd.). Qualitativ unterschiedlich arbeitende Labore würden auch eine ungleiche Verteilung von falsch-positiven Ergebnissen über verschiedene Testpopulationen erklären (ebd.). Damit würden große Testpopulationen, bei denen sich keine positiven Testergebnisse ergeben, nicht ausschließen, dass bei anderen Testungen durchaus falsch-positive Ergebnisse in relevantem Ausmaß vorkommen können (ebd.).

Durch die vorgenannten Erkenntnisse kann also nicht ausgeschlossen werden, dass abhängig von der durchgeführten RT-PCR-Testvariante zum Nachweis von SARS-CoV-2-Erbgut, die Falsch-positiv-Rate bei ca. 1 Prozent liegen könnte. Dies kann offenbar bei der Testung auf einzelne, aber auch auf zwei Gen-Regionen des SARS-CoV-2-Genoms der Fall sein. Das würde nach Auffassung der Fragesteller bedeuten, dass eine entsprechende Rate der auf SARS-CoV-2 positiv getesteten Personen nicht mit SARS-CoV-2 infiziert ist. Wenn gegen die betreffenden Personen Maßnahmen, wie z. B. die Anordnung einer Quarantäne, verhängt würden, wären nach Auffassung der Fragesteller die Grundrechte dieser Personen aufgrund falscher Testergebnisse, nicht aber wegen einer tatsächlichen Infektion eingeschränkt.

In dem zitierten „SPIEGEL“-Artikel wird ein Problem angesprochen, dass zu den beschriebenen falsch-positiven Testergebnissen beitragen könnte: Die Testungen seien „unter Umständen sogar zu genau“, weil der Ct-Wert nicht beachtet würde (ebd.). Wenn ein bestimmter Schwellenwert an PCR-Zyklen (Ct-Wert) überschritten würde, wären diese Ergebnisse insofern falsch-positiv, als dass die Testungen zwar SARS-CoV-2-Erbgut, aber kein vollständiges bzw. ausreichend infektiöses Virus nachweisen würden (ebd.).

Der heutige Institutsdirektor des Nationalen Konsiliarlaboratoriums für Coronaviren, Prof. Dr. Christian Drosten, erklärte 2014 anlässlich des Auftretens von Infektionen durch das Coronavirus MERS-CoV zur Modernität der PCR-

Methode als Diagnoseverfahren (https://www.wiwo.de/technologie/forschung/virologe-drosten-im-gespraech-2014-der-koerper-wirdstaendig-von-viren-angegriffen/9903228-all.html?fbclid=IwAR0A3G2Z4zDd1su0XmQKUs8vxUYMX0ALXCV_uX0qJKkTDg6OH8hQutEXwmw): „Ja, aber die Methode ist so empfindlich, dass sie ein einzelnes Erbmolekül dieses Virus nachweisen kann. Wenn ein solcher Erreger zum Beispiel bei einer Krankenschwester mal eben einen Tag lang über die Nasenschleimhaut huscht, ohne dass sie erkrankt oder sonst irgend etwas davon bemerkt, dann ist sie plötzlich ein Mers-Fall. Wo zuvor Todkranke gemeldet wurden, sind nun plötzlich milde Fälle und Menschen, die eigentlich kerngesund sind, in der Meldestatistik enthalten. Auch so ließe sich die Explosion der Fallzahlen in Saudi-Arabien erklären. Dazu kommt, dass die Medien vor Ort die Sache unglaublich hoch gekocht haben.“

Mittlerweile verdichten sich die wissenschaftlichen Daten bezüglich SARS-CoV-2 dahin gehend, dass Ct-Werte unter einem Schwellenwert von ca. 30 infektiöse Viruskonzentrationen anzeigen (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html, Stand: 15. Oktober 2020). Positive Ergebnisse, denen ein höherer Ct-Wert zugrunde liegt, würden demnach mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen, dass ein Infektionsrisiko von der getesteten Person ausgeht (ebd.). Doch in der Praxis wird der Ct-Wert von 30 PCR-Zyklen in der Regel deutlich überschritten. Dadurch erhielten zahlreiche Infizierte trotz vernachlässigbarer Viruslast in ihrem Körper ein positives Testergebnis (<https://www.sueddeutsche.de/gesundheit/corona-viele-gesundheitsaemter-wissen-nicht-wie-ansteckend-infizierte-sind-1.5021679>).

Kommerzielle Gebrauchseinheiten von Testreagenzien (Test-Kits) mit CE-Kennzeichnung enthalten auf dem Produkteinleger zudem den Hinweis, dass der Test für Patienten mit spezifischen Krankheitssymptomen validiert ist und einer entsprechenden technischen Dokumentation des Herstellers über die Funktionsweise entspricht (https://www.roche.de/res/content/11630/einleger_cobas_sars-cov-2_test.pdf). Die Teststrategie des RKI sieht allerdings auch vor, symptomlose Personen auf eine SARS-CoV-2-Infektion zu testen (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Teststrategie/Nat-Teststrat.html, Stand: 14. Oktober 2020). Zu dieser Personengruppe gehören Reiserückkehrer aus Risikogebieten, Kontaktpersonen, Personal und Besucher von bestimmten Gesundheitseinrichtungen, wie z. B. Krankenhäusern, Personen in Gemeinschaftseinrichtungen und Gemeinschaftsunterkünften, in denen andere Personen mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion festgestellt wurden (ebd.).

Mit der Anerkennung der mittels RT-PCR-Testungen generierten Ergebnisse durch das RKI wird die zuständige Bundesoberbehörde nach Ansicht der Fragesteller zudem verantwortlich für deren Interpretation auch auf lokaler Ebene und die daraus abgeleiteten Maßnahmen allgemeiner und individueller Art. Auch an den schließlich auf Landesebene beschlossenen Maßnahmen wirkt die Bundesregierung durch die jeweiligen Konferenzen der Bundeskanzlerin Dr. Angela Merkel mit den Ministerpräsidenten der Bundesländer mit bzw. beeinflusst dadurch die entsprechenden Entscheidungen.

Vorbemerkung der Bundesregierung

Zu den wichtigsten Werkzeugen bei der Bekämpfung des Coronavirus SARS-CoV-2 gehören Tests. Seit Beginn der COVID-19-Pandemie wird in Deutschland daher umfassend auf das Vorliegen von Infektionen mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 getestet. Hierfür wurden die Testkapazitäten zum Virusnachweis mittels Nukleinsäurenachweis (PCR)-Testung seit März 2020 kontinuierlich erweitert. Parallel zur Markteinführung von qualitativ hochwertigen Antigen-Schnelltests wurde Mitte Oktober 2020 die Nationale Teststrategie (www.bundesgesundheitsministerium.de/coronatest.html) um den Einsatz von Antigen-Schnelltests erweitert, um insbesondere präventive und vor Ort durchführbare

Reihentestungen in Krankenhäusern, Pflegeeinrichtungen, Altenheimen, Behinderteneinrichtungen und weiteren Einrichtungen zu ermöglichen.

1. Kann die Bundesregierung sicherstellen, dass angesichts der in der Vorbemerkung der Fragesteller angeführten wissenschaftlichen Daten die Infektionszahlen, die das RKI veröffentlicht, richtig sind?

Eine Qualitätssicherung der gemeldeten positiven Befunde für eine COVID-19-Erkrankung wird auf mehreren Ebenen vorgenommen. Die von den Fragestellern in der Vorbemerkung zitierten Werte von 98,6 und 97,8 Prozent Spezifität als Ergebnis der Ringversuche durch Instand e.V. beziehen sich auf die durchschnittlich richtig-positiven Nachweise einzelner Gene des Coronavirus, die in der Praxis kaum durchgeführt werden. Aus diesen Werten lässt sich daher nicht auf den Anteil vermeintlich falsch-positiver Testergebnisse in der Praxis schließen, denn in der überwiegenden Mehrzahl der Diagnostiklabore werden mindestens zwei Zielsequenzen in einem Assay (Dual-Target Assays) verwendet, sodass dadurch die Spezifität dieser sogenannten RT-PCR-Tests erhöht und bei nahezu 100 Prozent liegt.

Nach § 9 Absatz 1 der Medizinprodukte-Betreiberverordnung hat derjenige, der laboratoriumsmedizinische Untersuchungen durchführt, ein Qualitätssicherungssystem nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik zur Aufrechterhaltung der erforderlichen Qualität, Sicherheit und Leistung bei der Anwendung von In-vitro-Diagnostika sowie zur Sicherstellung der Zuverlässigkeit der damit erzielten Ergebnisse einzurichten. Dabei wird eine ordnungsgemäße Qualitätssicherung vermutet, wenn Teil A der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung Laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK) beachtet wird. Zusätzlich ist die weit überwiegende Mehrheit der Labore in Deutschland, die die PCR-Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 durchführen, nach der höchsten Qualitätsnorm für medizinische Laboratorien (DIN ISO EN 15189) akkreditiert. Die Beachtung der RiliBÄK wird von den zuständigen Länderbehörden überwacht. Die akkreditierten Labore unterliegen Audits der Deutschen Akkreditierungsstelle (DAkkS).

2. Kann die Bundesregierung sicherstellen, dass angesichts der in der Vorbemerkung der Fragesteller angeführten wissenschaftlichen Daten die Grundrechte betreffender Personen nicht aufgrund falscher Testergebnisse von RT-PCR-Testungen auf SARS-CoV-2 eingeschränkt oder verletzt werden?

Für die Qualitätssicherung in der molekularen Diagnostik ist es wesentlich, bei allen Tests fortlaufend Qualitätskontrollen wie Positiv- und Negativkontrollen mitzuführen, die es erlauben, anhand der dafür generierten Messwerte die Reproduzierbarkeit der Tests und damit relevante Kenngrößen wie z. B. die Nachweisgrenze und ggf. Abweichungen von der erwarteten Leistungsfähigkeit der Tests zu erkennen.

Insbesondere bei diskrepanten Ergebnissen innerhalb eines Tests bzw. unklaren Ergebnissen der PCR-Testung (z. B. grenzwertige Ct-Werte, untypischer Kurvenverlauf) muss eine sorgfältige Bewertung und Validierung durch eine in der PCR-Diagnostik erfahrenen und zur Durchführung der Diagnostik ermächtigte Ärztin bzw. einen solchen Arzt erfolgen. Ggf. muss zur Klärung eine geeignete laborinterne Überprüfung (z. B. Wiederholung mit einem anderen Testsystem) erfolgen bzw. eine neue Probe angefordert werden. Ein Laborbefund ermöglicht deshalb eine klare Entscheidung im Hinblick auf eine Infektion, der Meldung und die zu veranlassenden Maßnahmen.

3. Warum sieht die Teststrategie des RKI vor, symptomlose Personen zu testen, obwohl die dazu verwendete Testmethodik nach Ansicht der Fragesteller nicht dafür vorgesehen ist (vgl. Vorbemerkung der Fragesteller)?
4. Welche Auswirkungen auf die Rate der falsch-positiven Testergebnisse hat die entsprechende Teststrategie des RKI dadurch, dass symptomlose Personen auf Infektionen mit SARS-CoV-2 getestet werden sollen und somit eine geringere Vortestwahrscheinlichkeit vorliegt, als wenn nur symptomatische Personen getestet würden?

Die Fragen 3 und 4 werden aufgrund des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Getestet wird u. a. auch mit dem Ziel, eine symptomlose bzw. präsymptomatische infizierte Person zu erkennen, um im Fall des Vorliegens einer Infektion Maßnahmen (z. B. Quarantäne) veranlassen zu können und so die Weiterverbreitung des Virus oder den Eintrag des Virus in sensible Bereiche zu verhindern.

Aus wissenschaftlichen Studien ist bekannt, dass sich die Viruslasten bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 bei symptomlosen bzw. präsymptomatischen Personen nicht signifikant von den Viruslasten symptomatischer Personen unterscheiden (vgl. Zou et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients, *New England Journal of Medicine*, 2020 und Lee et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Internal Medicine*, 2020).

Der prädiktive Wert (sogenannte Vortestwahrscheinlichkeit) eines diagnostischen Tests ist von der Prävalenz einer Infektion in der Bevölkerung abhängig. Demzufolge ist im niedrigprävalenten Bereich die Wahrscheinlichkeit geringer, dass ein Testpositiver infiziert ist und die Wahrscheinlichkeit höher, dass ein Testpositiver nicht infiziert ist, also falsch positiv, ist. D. h. im Fall von SARS-CoV-2 ist die Vortestwahrscheinlichkeit abhängig von der Verbreitung von SARS-CoV-2 Infektionen in der Bevölkerung (Prävalenz der Infektion) und nicht vom Auftreten von Symptomen. Aus diesem Grund macht es hinsichtlich der Vortestwahrscheinlichkeit keinen Unterschied, ob präventiv symptomlose bzw. präsymptomatische Personen oder symptomatische Personen getestet werden.

5. Was unternimmt die Bundesregierung angesichts der in der Vorbemerkung der Fragesteller angeführten wissenschaftlichen Daten, um der nach Ansicht der Fragesteller mangelnden Qualität der durchgeführten Testmethodik bei RT-PCR-Testungen auf SARS-CoV-2 (vgl. Vorbemerkung der Fragesteller) entgegenzuwirken?

Es wird auf die Antwort zu den Fragen 1 und 2 verwiesen.

6. Wie hoch ist nach Kenntnis der Bundesregierung der Anteil an den vom RKI veröffentlichten COVID-19-Fällen, denen ein falsch-positives RT-PCR-Testergebnis zugrunde liegt?
7. Wie hoch ist nach Kenntnis der Bundesregierung die Anzahl an Personen, bei denen wegen falsch-positiver RT-PCR-Testergebnisse auf SARS-CoV-2 eine Quarantäne angeordnet wurde?

Die Fragen 6 und 7 werden aufgrund des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Aufgrund der ausführlichen Qualitätssicherung bei PCR-Tests und der Befundung für das Vorliegen einer Infektion mit SARS-CoV-2 (siehe Antwort zu den Fragen 1 und 2) kann von einem sehr geringen, zu vernachlässigenden Anteil an falsch-positiven Testergebnissen ausgegangen werden.

