

SARS-CoV-2-Varianten

Da Viren sich durch Mutation ständig verändern, muss damit gerechnet werden, dass im Laufe der Zeit neue Varianten eines Virus auftreten. Mitunter verschwinden neu aufgetretene Varianten nach einer gewissen Zeit wieder. Manchmal bleiben neu aufgetretene Varianten jedoch auch bestehen. Während dieser Pandemie wurden weltweit viele Varianten des COVID-19 verursachenden Virus nachgewiesen. Eine Variante kann eine oder mehrere Mutationen enthalten und diese Mutationen können im Nukleokapsid-Protein oder in der Spike-Protein-Region des Virus auftreten.

Was ist eine besorgniserregende Variante („Variant of Concern“ – VOC)?

Eine Variante kann als „besorgniserregend“ klassifiziert werden, wenn es einen Nachweis für einen Anstieg der Übertragbarkeit (einschließlich einer Wachstumsrate, die möglicherweise zur Verdrängung der derzeit dominanten Variante führt), schwerere Verläufe, eine deutliche Reduktion bei der Neutralisierung durch Antikörper, eine verringerte Wirksamkeit von Behandlungen oder Probleme beim diagnostischen Nachweis gibt.^{6,11}

LumiraDx SARS-CoV-2 Tests und Virusvarianten

Der LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test, der LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Pool Test, der LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra Test, der LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra Pool Test, der LumiraDx SARS-CoV-2 & Flu A/B Test und der LumiraDx SARS-CoV-2 & RSV Test verwenden Antikörper (nicht Nukleinsäure-basierte Primer wie bei der PCR), um das SARS-CoV-2-Nukleokapsid-Antigen (nicht das Spike-Protein) zu erfassen. Antikörper erkennen typischerweise 9–10 Aminosäure-Zielsequenzen (entspricht 27–30 Nukleotidsequenzen). Daher ist es unwahrscheinlich, dass einzelne Nukleinsäure-Punktmutationen die Leistung der LumiraDx Tests beeinträchtigen. Außerdem hätten Mutationen außerhalb der viralen Nukleokapsid-Kodierungsregion (z. B. Spike-Protein) sehr wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit des Tests.

Teststatus von SARS-CoV-2-Varianten mit den LumiraDx Tests

LumiraDx führt eine aktive Überwachung von neuen Mutationen im SARS-CoV-2-Virusgenom sofort bei deren Auftreten durch. Die Reaktivität der LumiraDx Tests wird bezüglich aller in der Population verbreiteten Mutationen beurteilt, die in einer Konzentration von über 1,0 % auf dem Regeneron COVID-19 Dashboard¹ (einer der Kollaborationen, die durch die auf der Website gisaid.org bereitgestellten Daten ermöglicht werden) vorliegen. Tabelle 1 ist eine Zusammenfassung der Leistung des LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Assays, der im LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test, im LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Pool Test und im LumiraDx SARS-CoV-2 & Flu A/B Test für besorgniserregende Varianten verwendet wird, die von der WHO⁶ zum Zeitpunkt der Erstellung dieses technischen Mitteilungsblatts festgelegt wurden. Die Bewertung erfolgte durch *In-silico*-Analyse, direkte Tests unter Verwendung von rekombinantem Nukleokapsid-Protein der spezifischen Mutationen, Tests mit lebenden Virusisolaten und Tests mit positiven klinischen Lebendproben.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Tests mit dem LumiraDx Ag Test

WHO-Kennzeichnung ⁶	Pango-Linie ⁶	Land des ersten Nachweises ⁶	Nukleokapsid-Mutation ¹	LumiraDx Testergebnis
Alpha*	B.1.1.7	Vereinigtes Königreich, Sept. 2020	D3L, R203K, G204R, S235F	Positiv
Beta*	B.1.351	Südafrika, Mai 2020	T205I	Positiv
Gamma*	P.1	Brasilien, Nov. 2020	P80R, R203K, G204R	Positiv
Delta*	B.1.617.2	Indien, Okt. 2020	D63G, R203M, G215C, D377Y	Positiv

Omikron**	B.1.1.529	Mehrere Länder, Nov. 2021	R203K, G204R, P13L, E31-, R32-, S33- und P151S	Positiv
-----------	-----------	---------------------------	--	---------

*Keine VOC mehr

**Weist BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 und Sublinien auf. Es enthält auch zirkulierende rekombinante Formen von BA.1/BA.2, wie z. B. XE. BA.1 weist dieselben Nukleokapsid-Mutationen wie B.1.1.529 auf. Die von Omikron abstammenden Pango-Linien BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 und XE weisen die zusätzliche Nukleokapsid-Mutation S413R auf, die hausintern mit rekombinantem Protein getestet wurde und im LumiraDx SARS-CoV-2-Antigen-Test bei 50 pg/ml ein positives Ergebnis lieferte. BA.4 weist außerdem die Nukleokapsid-Mutation P151S auf. Obwohl die Prävalenz dieser Mutation bei < 1,0 % liegt, wurde BA.4 von der UK Health Security Agency (UKHSA) als VOC eingestuft.¹⁰ Daher wurde P151S auch unter Verwendung von rekombinantem Protein getestet.

- **Alpha-Variante², Beta-Variante³ und Gamma-Variante³** – Nachgewiesen anhand von Patientenproben durch das UK Department of Health and Social Care, COVID-19 Technologies Validation Group.
- **Beta-Variante⁴** – Nachgewiesen anhand von Patientenproben durch den South African National Health Laboratory Service.
- **Delta-Variante⁵** – Nachgewiesen anhand von Patientenproben, wie vom UK Department of Health and Social Care, COVID-19 Technologies Validation Group erörtert.
- **Omikron-Variante** – Tests mit Lebendproben von Patienten wurden mit LumiraDx durchgeführt.⁸ Darüber hinaus wurde eine prospektive klinische Studie von Medical Research Network Diagnostics durchgeführt.⁹ Beide Studien zeigten, dass Omikron durch den LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test mit vergleichbarer Sensitivität wie die Delta-Variante nachgewiesen wird.

Darüber hinaus wurde der LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test im Rahmen des FIND-Prozesses (Foundation for Innovative New Diagnostics) bewertet (www.finddx.org). Bezüglich der Immunantwort auf COVID-19 hat FIND unabhängige Bewertungen von In-vitro-Diagnostika in Auftrag gegeben, und zwar im Rahmen eines Interessenbekundungsverfahrens (Expression of Interest, EOI), das auf der Website von FIND verfügbar ist und bei dem alle eingereichten Tests nach ihrem Zulassungsstatus und der Zeit bis zur Markteinführung, den Herstellungs- und Vertriebskapazitäten des Anbieters und der vom Anbieter angegebenen klinischen und analytischen Leistung bewertet wurden.

Im Rahmen dieser Bewertung wurde die analytische Sensitivität, d. h. die Nachweisgrenze (LoD), an der Liverpool School of Tropical Medicine, U.K., ermittelt, wobei standardisierte serielle Verdünnungen von kultivierten Virusisolaten hergestellt wurden. Die Virusverdünnung wurde direkt auf den LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Teststreifen aufgetragen. Die Verdünnungen wurden in dreifacher Ausführung getestet, und die LoD wurde als die letzte Verdünnung definiert, bei der alle Wiederholungen als positiv interpretiert wurden. Die Daten (Tabelle 2) zeigen, dass der LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test die Varianten UK Wildtyp (B.1), Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) und Omikron (B.1.1.529 und B.1.1.529 Sublinie BA.2) nachweisen kann.

Tabelle 2: Schätzung der analytischen Leistung durch die Liverpool School of Tropical Medicine, die eine vergleichbare LoD für alle getesteten Varianten ergab.

Variantenstamm	Verifizierte LoD-Konzentration
UK Wildtyp (B.1) ⁷	1,0 x 10 ² PFU/ml
Alpha (B.1.1.7) ⁷	5,0 x 10 ² PFU/ml
Gamma (P.1) ⁷	1,0 x 10 ² PFU/ml

Delta (B.1.617.2)⁷	2,5 x 10 ¹ PFU/ml
Omikron (B.1.1.529)¹²	1,0 x 10 ³ PFU/ml
Omikron (B.1.1.529) Sublinie BA.2¹³	1,0 x 10 ² PFU/ml

Schlussfolgerung

Alle bisherigen Tests haben gezeigt, dass der LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test alle besorgniserregenden SARS-CoV-2-Varianten mit vergleichbarer Sensitivität nachweisen kann.

Definitionen

Ag	Antigen
SARS-CoV-2	Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2
VOC	besorgniserregende Variante
WHO	Weltgesundheitsorganisation
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
LoD	Nachweisgrenze
FIND	Foundation for Innovative New Diagnostics
pg	Picogramm
pfu	Plaque bildende Einheit

1. GISAIID Regeneron Database (Regeneron COVID-19 Dashboard), aufgerufen im Juli 2022
2. UK Department of Health and Social Care (UK DHSC), COVID-19 Technologies Validation Group (TVG) report on LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen test Report (Januar 2021)
3. UK DHSC COVID-19 TVG: Persönliche Mitteilung per E-Mail (März 2021), Archivdaten
4. South African National Health Laboratory Service: Laboratory Evaluation Report (April 2021), Archivdaten
5. UK DHSC COVID-19 TVG: Persönliche Mitteilung (Archivdaten, Mai 2021)
6. Weltgesundheitsorganisation (<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>), aufgerufen im Juli 2022
7. FIND Report on the LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Test https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2021/10/Lumira_Ag-Public-Report_v2_20211008.pdf
8. Archivdaten (Jan. 2022)
9. Archivdaten (Febr. 2022)
10. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1086494/Technical-Briefing-43-28.06.22.pdf
11. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1063424/Tech-Briefing-39-25March2022_FINAL.pdf
12. Archivdaten (Febr. 2022)
13. (Archivdaten, Mai 2022)

Nicht alle Produkte sind in allen Ländern und Regionen verfügbar. Bitte erkundigen Sie sich bei Ihrem lokalen LumiraDx-Vertriebsbeauftragten oder -Vertriebspartner nach der Verfügbarkeit in bestimmten Märkten.

Der LumiraDx, SARS-CoV-2 Ag Pool Test, der LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra Test, der LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra Pool Test, der LumiraDx SARS-CoV-2 & Flu A/B Test und der LumiraDx SARS-CoV-2 und RSV Test sind in den USA nicht verfügbar.