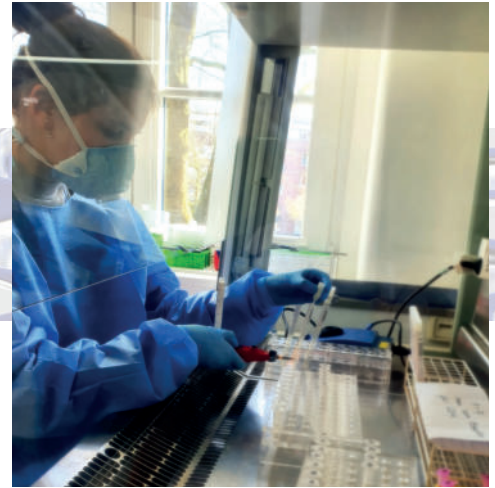




All-Inclusive-Geräte führen den gesamten PCR-Test vollautomatisch durch, mitsamt Extraktion und Säuberung der Nukleinsäure. Foto: Qiagen



Laborangestellte führt einen manuellen Sars-Cov-2-Test durch. Foto: BDL/Labor Lübeck

## Coronakrise

# Der Run auf die Virentests

Möglichst viele Menschen auf eine Infektion mit Sars-Cov-2 zu testen, hat Vorteile. Nicht nur enthüllt das die wahre Durchseuchung der Bevölkerung, sondern: Wer weiß, dass er das Virus in sich trägt, bleibt auch bereitwilliger zu Hause. Aber so einfach zu beschaffen sind die Testreagenzien in der benötigten Menge nicht.

Ist jemand mit dem Coronavirus infiziert, lässt sich das Erbmateriale des Erregers im Nasen- oder Rachenabstrich des Patienten nachweisen. Das geschieht über eine Echtzeit-Polymerasekettenreaktion (PCR, siehe Kasten). Das Labor isoliert dafür das Virusgenom aus der Probe, vervielfältigt und identifiziert es. Da Coronaviren RNA als Erbgut enthalten, wird diese mit einem Enzym, der reversen Transkriptase, vor der PCR in DNA umgeschrieben.

### Von Null auf Hundert

Vor der Covid-19-Pandemie waren Diagnosetests auf RNA-Viren „ein Nischenprodukt“, sagt Matthias Orth, Vorstandsmitglied des Berufsverbands Deutscher Laborärzte und Chefarzt des Instituts für Laboratoriumsmedizin im Marienhospital

Stuttgart. „Wir haben mal ein paar Tests auf HIV gemacht für Blutspenden, und hin und wieder ein bisschen Norovirus, das war es.“

Quasi von einem Tag auf den anderen habe es plötzlich extremen Bedarf an solchen Tests gegeben, und damit auch an den Reagenzien, die dafür benötigt werden. Und das nicht nur in Deutschland, sondern weltweit. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts führten beispielsweise zwischen dem 30. März und dem 5. April 150 Labore in Deutschland insgesamt über 406 000 Tests auf Covid-19 durch.<sup>1)</sup>

### Geschlossen oder offen

Welche Materialien ein Diagnostiklabor für Coronatests benötigt, hängt vom Testsystem ab. Es gibt Geräte, die alles übernehmen, von der Extraktion der Nukleinsäure

über das Umschreiben der RNA bis zur Amplifikation selbst. „Links geht die Probe rein und rechts kommt das Ergebnis raus“, sagt Biologe Hans Nitschko, Bereichsleiter Molekulare Diagnostik am Max-von-Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Die Unternehmen Qiagen und Roche beispielsweise stellen solche All-Inclusive-Geräte her. Aber diese eignen sich laut Nitschko nicht für alle Labore. „Solche Geräte wiegen gut zwei Tonnen, schon die Tragfähigkeit des Bodens ist also ein Problem. Und man braucht drei Tage Schulung, bis man weiß, wo überhaupt der Abfall rauskommt.“

Die teuren und platzaufwendigen Komplettsysteme arbeiten mit fertigen Kartuschen, die alle nötigen Puffer, Enzyme und anderen Reagenzien enthalten. „Die Modifikationsmöglichkeiten durch den Nut-



Covid-19-Testkits enthalten alle Reagenzien, die für den PCR-Nachweis des Coronavirus nötig sind, auch Enzyme, Primer und Sonden. Foto: Biotype



Was die Diagnostiklabore an Reagenzien benötigen, hängt unter anderem vom Testsystem ein, das sie einsetzen. Aber egal welches System, Lieferschwierigkeiten gab es bereits Mitte März überall. Foto: Qiagen

zer sind gleich Null“, erklärt Nitschko. Jede kleinste Veränderung würde bedeuten, dass man die Garantie des Herstellers auf ein valides Resultat verliert. „Diese Kartuschensysteme hat man also oder man hat sie nicht.“ Kann ein Lieferant nicht liefern, steht das Wundergerät still.

Anders bei den offenen Systemen: Hier haben die Labore beim Einkauf mehr Flexibilität. Ein handliches Gerät übernimmt die Extraktion der Nukleinsäure, ein Thermocycler die PCR. Die Testmaterialien, darunter Enzyme, Oligonukleotide, Desoxyribonucleosidtriphosphate und Puffer sind einzeln erhältlich oder als Kits. Trotzdem ist auch hier Know-how nötig, um die Systeme am Laufen zu halten.

### Zu wenig von allem

Mitte März wurden sowohl Komplettkartuschen als auch Reagenzien für offene Testsysteme Mangelware, sagt Hans Nitschko. „Oft haben wir am Telefon gegangen und waren froh, wenn wir irgendwann zumindest die Info bekamen, dass nichts mehr kommt.“

Nur eine Handvoll Laborzulieferer bieten geschlossene Testsysteme samt Zubehör an. Unternehmen, die offene Testsysteme oder Komponenten dafür herstellen,

gibt es zwar reichlich – aber auch die stoßen in Zeiten einer Pandemie auf Lieferschwierigkeiten.

„Oligonukleotide beispielsweise sind ein Problem“, erzählt Molekularbiologe Karim Tabiti, CEO bei Biotype. Das Dresdner Unternehmen stellt Corona-Testkits her, Mitte April mit einer Produktionskapazität von 8000 Kits pro Woche, ausreichend für 800000 Bestimmungen. Für seinen Test muss Biotype regelmäßig Reagenzien bei anderen Unternehmen kaufen – Enzyme und Oligonukleotide etwa. „Die Oligonukleotidhersteller lassen ihre Betriebe schon Tag und Nacht ununterbrochen laufen, aber auch das reicht oft nicht aus.“

Lieferengpässe habe es zu Beginn der Pandemie auch bei der reversen Transkriptase gegeben, die RNA in DNA umschreibt, erzählt Tabiti. „Und momentan, Mitte April, sind unsere Reaktionsgefäße, kleine Röhrchen mit Schraubdeckel, nicht mehr zu bekommen.“ Das Umsteigen auf Plastikgefäße eines anderen Herstellers sei aber nicht so leicht. „Wir müssen diese neuen Gefäße validieren, um beispielsweise sicherzustellen, dass während der Durchführung des Tests keine Reagenzien an der Gefäßwand hängenbleiben.“

Außerdem: Da viele Vorgänge in größeren Laboren automatisiert sind, kann ein anderes Gefäß mit

anderen Maßen Probleme verursachen – schon ein halber Millimeter höher kann zu hoch sein.

### Abstrichtupfer: komplexer als man denkt

Im April wurden weltweit auch Abstrichtupfer knapp. Dabei handele es sich um ein hochkomplexes patentiertes System, sagt Matthias Orth. „Das ist ein steriler Tupfer, versehen mit Transportmedium, welches das Virus bis zum Test sicher einschließt – so was kann kein Spritzwerk um die Ecke produzieren.“ Lieferschwie-

### MEMO: So funktioniert die Polymerase-Kettenreaktion

Zu Beginn der Polymerase-Kettenreaktion wird der DNA-Doppelstrang geöffnet, und zwar durch Erhitzen auf etwa 95 °C. Kurze Oligonukleotide, die Primer, setzen sich an die Startsequenzen der DNA. Ein Enzym, die DNA-Polymerase, ergänzt die beiden Einzelstränge wieder zu Doppelsträngen, indem sie die ihr angebotenen Bausteine, die Desoxyribonucleosidtriphosphate, miteinander verknüpft. Dieser Zyklus wiederholt sich etwa 30 oder 40 mal.

Bei der Echtzeit-PCR enthält die PCR-Mischung zusätzlich mit Fluoreszenzfarbstoffen markierte Oligonukleotide, die Sonden. Sie binden an für das Virus charakteristische Genomregionen. Bei der Hybridisierung ändert sich die Fluoreszenzintensität – so kann das Labor die Reaktion in Echtzeit verfolgen und den Erreger identifizieren.

rigkeiten entstanden laut Orth, als der Hersteller Copan mit Sitz in Italien aufgrund der dort sehr schwer verlaufenden Coronakrise die Produktion herunterfahren musste.

Probleme entstehen auch, wenn in der Hektik der Krise die Qualität von Reagenzien sinkt. Hans Nitschko nennt als Beispiel die Primer und fluoreszenzmarkierten Sonden. „Einige Unternehmen lassen die Positivkontrollen, die bei jeder PCR parallel mitlaufen, im gleichen Labor synthetisieren. Wenn das dann nicht strikt räumlich getrennt wird, sind die Produkte bereits positiv belastet.“ Auch dieser Fall sei bereits vorgekommen.

### Gerätepark im Labor

Was also tun, wenn die Lieferung ausbleibt oder nicht verwendbar ist? Für die Labore heißt es: manövrieren und schnell von einem Gerät aufs andere wechseln, abhängig davon, welche Materialien gerade erhältlich sind. „Wir haben uns rechtzeitig einen kleinen Gerätepark besorgt, sodass wir jetzt verschiedene Systeme füttern können“, sagt Hans Nitschko. Die Labore tauschten sich auch untereinander aus, fügt er hinzu, und gäben sich gegenseitig Bescheid, wenn sie Material abzugeben hätten. „Das ist ein bisschen wie beim Basar.“

Vielleicht ein kleiner Trost: Hamsterkäufe wie beim Toilettenpapier scheint es bei Coronatests nicht zu geben. „Seriose Firmen bemühen sich um eine gerechte Zuteilung“, sagt Orth. „Die Bestellungen werden händisch zugewiesen. So kann niemand das Lager leerkaufen.“

### Überangebot

Ende April wendete sich das Blatt. Am 21. April gab ALM, der Interessenverband der akkreditierten medizinischen Labore in Deutschland, bekannt, dass sich die Lage verbessert habe. „Wir haben uns über die Ostertage etwas Puffer angefressen“, sagt scherzhaft ALM-Vorstandsmitglied Evangelos Kotsopoulos vom Diagnostikanbieter Sonic Healthcare Germany. „Diese Reserven stehen jetzt in den Kühlräumen.“ Sprich: Da sich über die Osterferien weniger Leute haben testen lassen als noch kurz zuvor, sei es möglich gewesen, ein paar Materialien beiseite zu legen.

Dieser positive Trend setzte sich fort. Anfang Mai gab ALM an, Kapazitäten von etwa 740 000 Tests pro Woche aufgebaut zu haben, dazu kämen laut RKI etwa 100 000 Tests in Nicht-ALM-Laboren. Durchgeführt und damit benötigt würden aber nur rund 300 000 Tests pro Woche, also weniger als die Hälfte der verfügbaren Tests. „Die Situation hat sich deutlich entspannt“, sagt auch Hans Nitschko Anfang Mai, „nicht zuletzt deshalb, weil mittlerweile sehr viele, auch kleinere Anbieter und Firmen komplette Sars-PCR-Testkits auf den Markt gebracht haben.“

Laut Kotsopoulos seien immer noch einzelne Produkte mal besser, mal schlechter verfügbar, und er nennt als noch stets eher kritische Komponente die Abstrichtupfer. Matthias Orth fügt hinzu, dass die Versorgung mit Kartuschen für die Point-of-care-Diagnostik noch immer nicht optimal sei. „Insgesamt haben die humanmedizinischen Labore allerdings sehr schnell reagiert und können den Bedarf jetzt gut ab-

decken.“ Laut Kotsopoulos gebe es keine Region in Deutschland, wo Tests knapp seien. „Wenn sich jemand testen lassen will und das nicht kann, ist das lediglich ein organisatorisches oder ein Kommunikationsproblem“, sagt er. „An den Kapazitäten oder der Logistik liegt es nicht.“

### Vorbereiten auf die zweite Welle

Ende April wurden Stimmen laut, die eine breitflächigere Testung der Bevölkerung fordern, wenn die Testkapazitäten doch vorhanden seien. „In der Tat sind wir statt bei technischen Limitationen jetzt eher bei politischen Fragen gelandet“, sagt Nitschko. „Welche Personen sind wie oft und mit welcher Sinnhaftigkeit zu testen? Alle Bundesligaspieler alle zwei Tage oder das gesamte Pflegepersonal und die Insassen von Altenheimen täglich?“

Die Labore verweisen allerdings darauf, dass eine gewisse Überkapazität von Tests dringend notwendig ist. „Geräte können mal kaputt gehen oder brauchen Wartung“, sagt Orth. „Außerdem ist der Bedarf an Tests nicht sicher vorher-sagbar. Wenn es irgendwo einen Ausbruch gibt, braucht man plötzlich eine hohe Kapazität.“ Reagenzienknappheit könne schnell wieder ein Thema werden, fügt Kotsopoulos hinzu. „Wir wissen nicht, was noch kommt.“ Die Labormediziner befürchten, dass mit der Lockerung von Ausgangssperren und Kontaktverboten die Infektionsraten in Deutschland und anderen Ländern wieder steigen – und damit der Run auf die Virentests aufs Neue beginnt. <<

Die promovierte Chemikerin **Brigitte Osterath** arbeitet als Wissenschaftsjournalistin, derzeit aus Ennetbaden in der Schweiz. [www.wri.tingscience.de](http://www.wri.tingscience.de)

1) *Situationsbericht des Robert-Koch-Instituts zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), 15.04.2020 [www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/2020-04-15-de.pdf](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-04-15-de.pdf)*

### TAUSCHBÖRSE: Coronatests gesucht?

Pandemic Important Resource Allocation Tool, kurz: PIRAT, heißt eine Online-Plattform, die den Austausch von Coronatestmaterialien und Personal in Pandemiezeiten vereinfachen will. Universitäten und Forschungseinrichtungen können dort ihre derzeit ungenutzten PCR-Geräte und Testkits sowie Hilfskräfte anbieten, Diagnostiklabore können Suchanfragen stellen. Erstellt haben die Plattform mehrere Chemiedoktorandinnen der TU München zusammen mit Informatik- und Medizinstudenten, unterstützt von der GDCh und motiviert vom Wir-versus-Virus-Hackathon der Bundesregierung. <https://pirat-tool.com/>