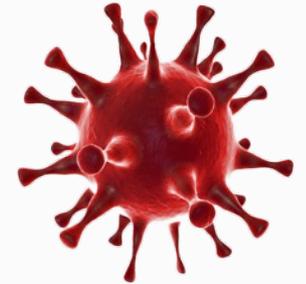




Tests in der Pandemie



Joerg Meerpohl
Institut für Evidenz in der Medizin
Cochrane Deutschland Stiftung
Freiburg

Interessenskonflikte

- Keine finanziellen Interessenskonflikte
- Wissenschaftlicher Vorstand der Cochrane Deutschland Stiftung
- Direktor, Freiburg GRADE Zentrum
- Mitglied der STIKO

Inhalt

Persönliche
Erfahrungen

Diagnostische
Tests

SARS-CoV-2-
Ag-Tests

Szenarien

Impfstrategien

Fazit

Familie Meerpohl: #1



©Philip Steury - [stock.adobe.com](https://www.stock.adobe.com)

22.11.2021

Dienstreise nach Paris

27.11.

3. Impfung (Biontech)

28. - 29.11

Kopfschmerzen

3. - 6.12

Schnupfen, Riechfunktion ↓
(Ag-Test negativ)

Ab 7.12

Gesund

Familie

gesund, 2 x / Woche Lolli-Test in der Schule

COVID-19 Diagnose

- Exposition
- Klinische Symptomatik
- Diagnostischer Test
 - Antigen-Nachweis
 - PCR (individuell, Lolli)
 - Virusanzüchtung in Zellkultur



©Torbz - [stock.adobe.com](https://www.stock.adobe.com)

Ag-Schnelltest



Beschreibung:

- Einfache Anwendung (Selbsttest)
- Wenig invasiv
- Sehr hohe Zuverlässigkeit
- Gesamtsensitivität von 90% lt. PEI

Bild: @Joerg Meerpohl

Familie Meerpohl: #2

- 8.12 AM & LM ♀: positiver Lolli-Test
keine/minimale Symptomatik
- 9.12 AM & LM ♀: pos. PCR-Testung
=> Isolation
LM ♂: leichte Symptomatik,
Ag- und PCR-Test negativ
JM: gesund, Ag-Test negativ
- 13.12 LM ♂: deutliche Symptomatik,
erneuter PCR-Test: positiv
=> Isolation bis zum 24.12



@ Microsoft Stock Images

Tests werden eingesetzt für...

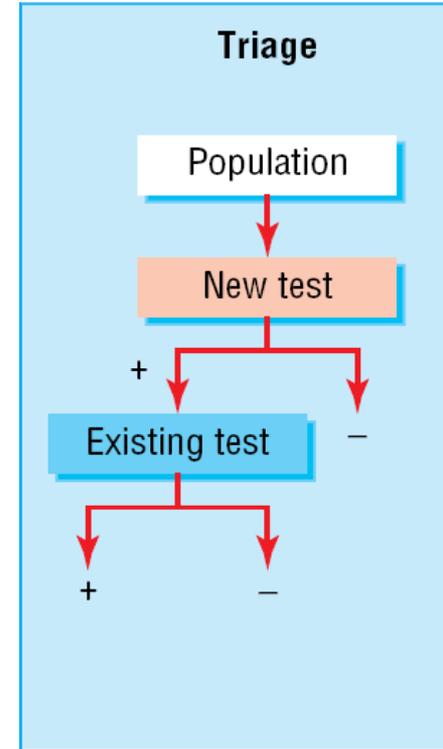
Test

Instrument oder Maßnahme, die Information über den Zustand eines Patienten liefert.

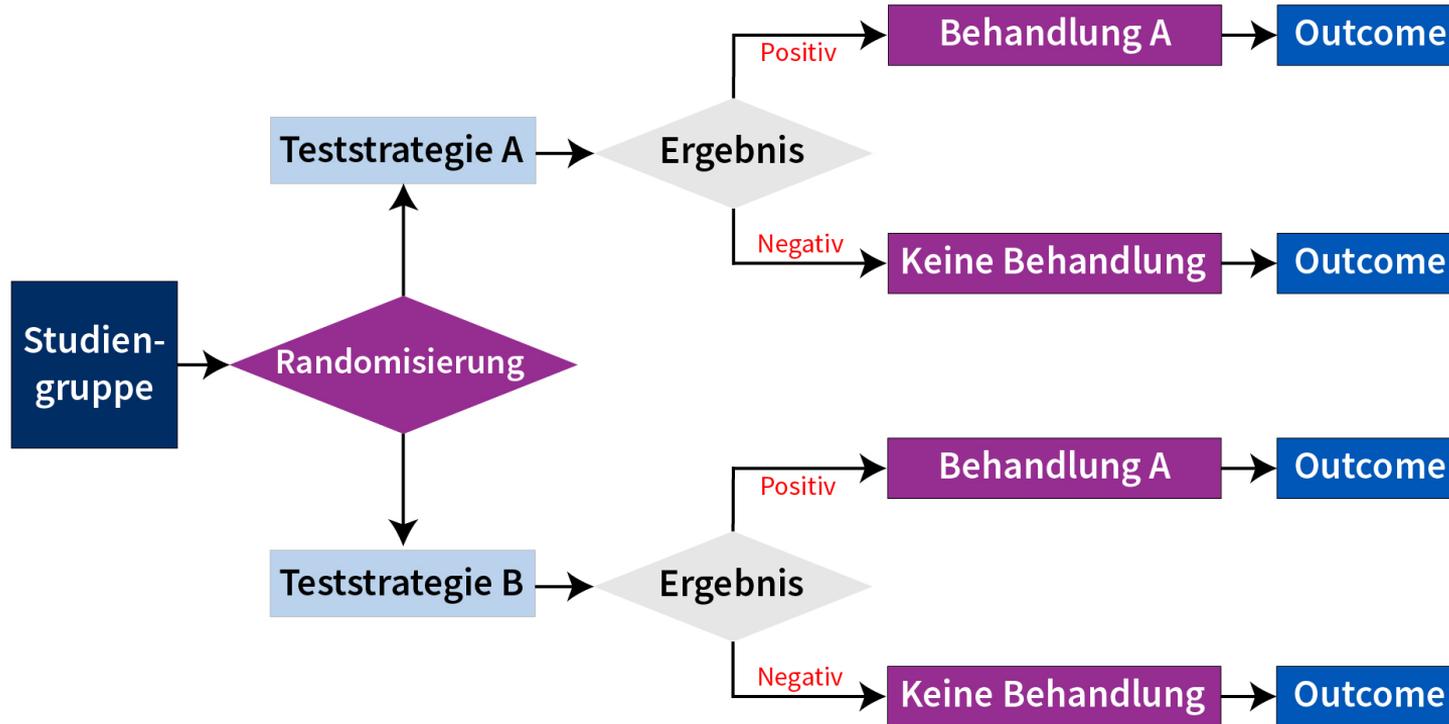
- Prädisposition (wer kann die Erkrankung entwickeln)
- **Screening (wer hat asymptomatische Erkrankung)**
- **Diagnose (wer hat symptomatische Erkrankung)**
- Staging (wie weit fortgeschritten ist die Erkrankung)
- Prognose (wie wird die Erkrankung fortschreiten)
- Stratifizierung (wer wird auf die Therapie ansprechen)
- Wirksamkeit (wie wirksam ist die Therapie)
- Monitoring (ist die Erkrankung unter Kontrolle)
- Rückfall (ist die Erkrankung erneut aufgetreten)

Ziel: Personen (asymptomatisch oder symptomatisch) für weitere Testung zu identifizieren (oder auszuschliessen)

- Test wird “vor” dem Referenz-Test eingesetzt
- Triage-Test
 - können weniger genau (als existierende) Tests sein;
 - Vorteile z.B. einfachere Anwendung, geringere Kosten
- Vergleich der Genauigkeit und der nachgeordneten Konsequenzen (beider Teststrategien)



Diagnostischer RCT



adapted from: Bossuyt et al; Lancet 2000: 356:1844

- Praktische Gründe
 - Komplexe Planung und Durchführung
 - Grosse Fallzahlen notwendig
 - Ergebnisse brauchen Zeit
 - Ergebnisse sind abhängig von
 - Diagnostischen Entscheidungen
 - Behandlungsentscheidungen
 - Behandlung und Behandlungsadhärenz
- DTA-Studien sind leichter durchführbar und führen schneller zu Ergebnissen



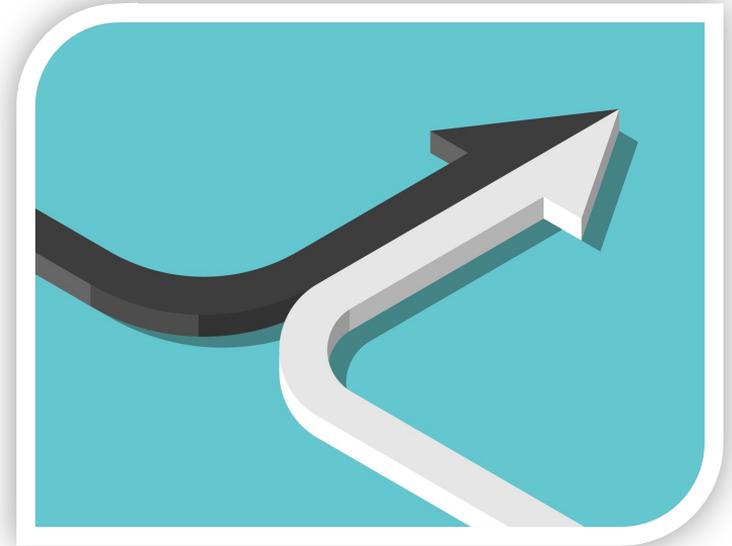
- Die Fähigkeit eines Tests zwischen Menschen mit Erkrankung und Menschen ohne diese Erkrankung zu unterscheiden.
- Index-Test = Test, der evaluiert wird
- Referenz-Standard = bester verfügbarer Test, um die Erkrankung zu identifizieren
- Sensitivität: $TP/TP+FN$
 Spezifität: $TN/TN+FP$
 PPV: $TP/TP+FP$
 NPV: $TN/FN+TN$



		Erkrankung: Referenz-Test	
		ja	nein
Erkrankung: Index-Test	ja	TP	FP
	nein	FN	TN

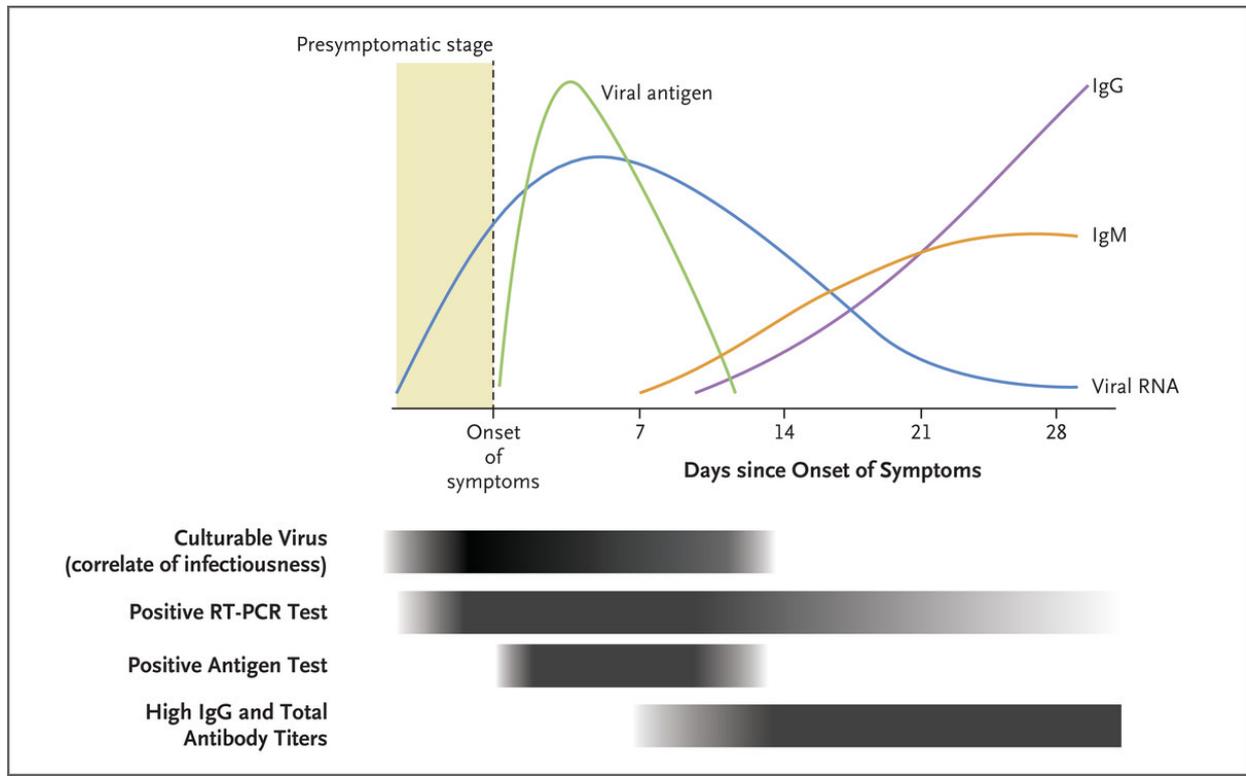
Zwischenfazit 1

- Evaluation von diagnostischen Tests ist komplex
- Diagnostische Teststrategien sollten in RCTs evaluiert werden
- Bei SARS-CoV 2 basiert Evidenz auf DTA-Studien

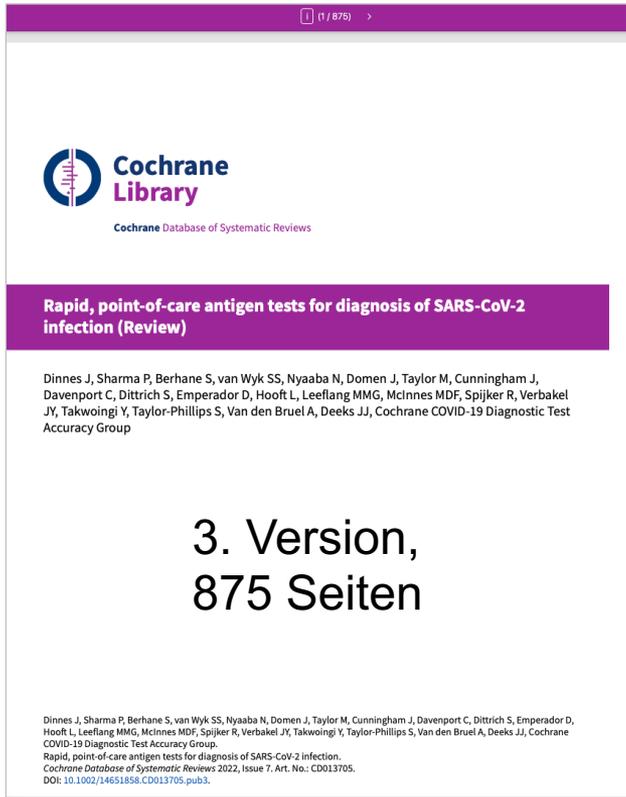


@ Microsoft Stock Images

Pathophysiologie und Verlauf der Virämie, Antigenämie und Immunantwort während einer akuten SARS-CoV-2 Infektion



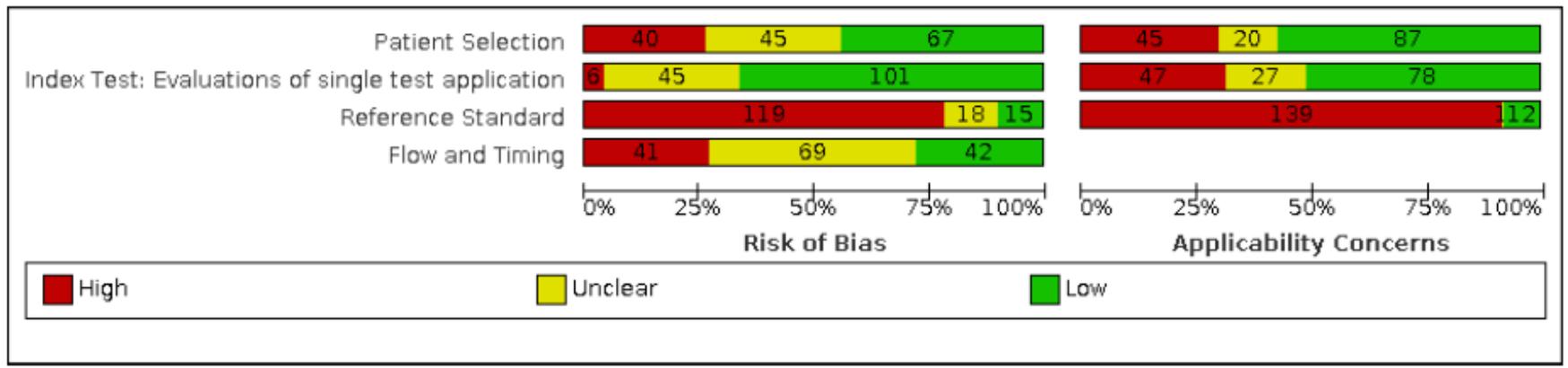
Antigen-Tests



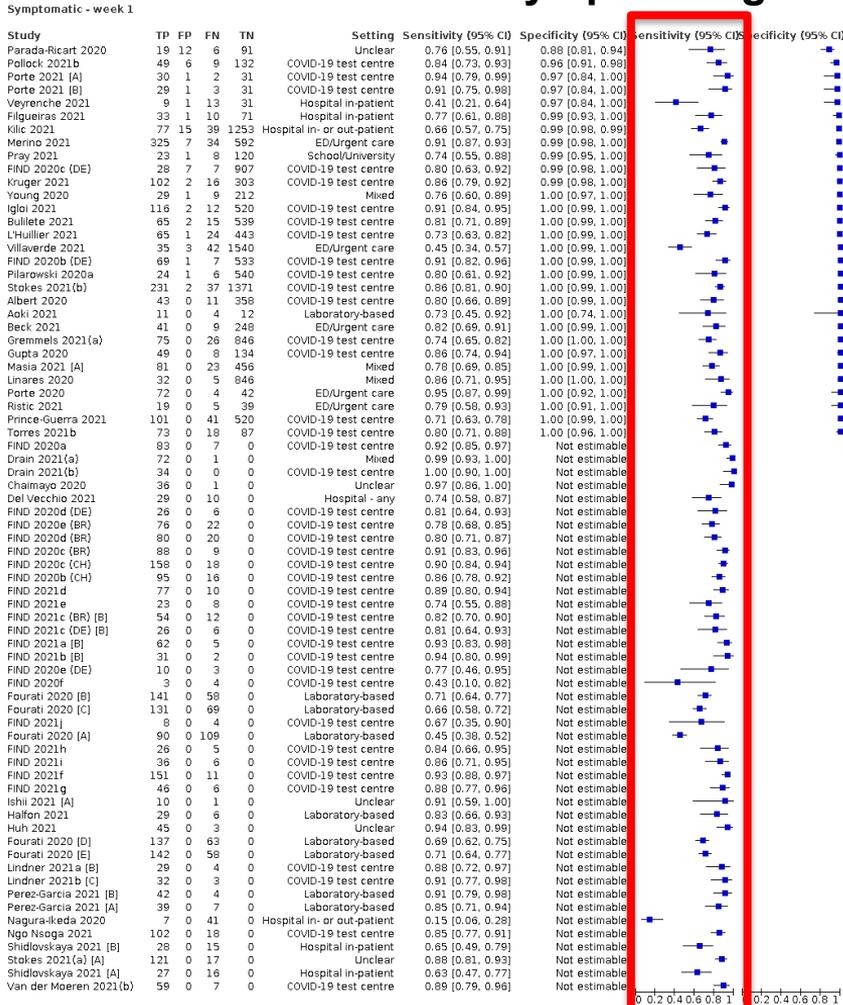
- 152 Studien (Suche bis März 2021)
- Index: 49 verschiedene kommerzielle Ag-Tests;
Referenz: PCR
- Sensitivität %:
 - **symptomatisch** (109 Eval.): **73.0** (95% KI 69.3; 76.4) vs.
asymptomatisch (50 Eval.): **54.7** (95% KI 47.7; 61.6)
 - **1. Woche symptomatisch** (30 Eval.): **80.9** (95% KI 76.9; 84.4) vs.
2. Woche symptomatisch (40 Eval.): **48.9** (95% KI 37.9; 60.1)
- Spezifität %: ca. 99

Verzerrungsrisiken

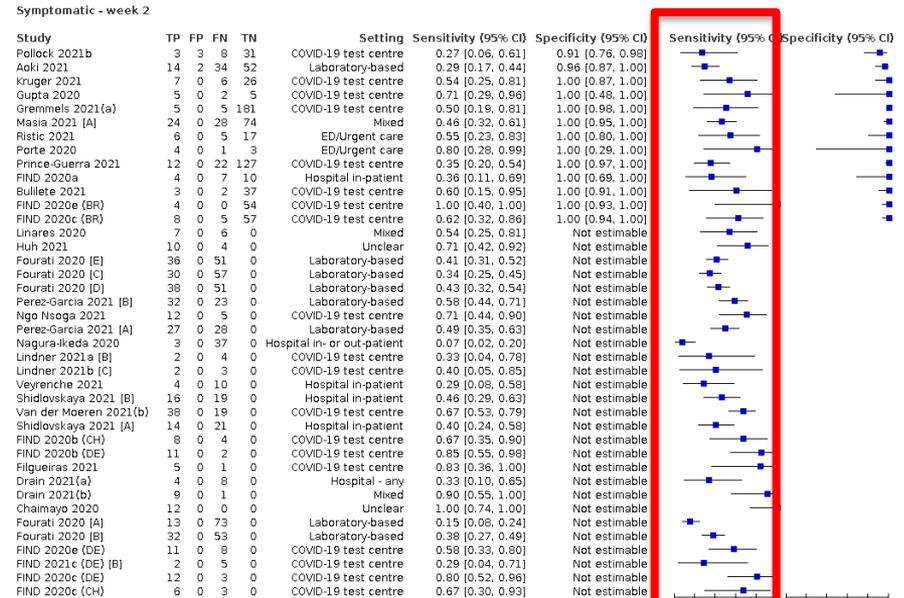
Figure 2. Risk of bias and applicability concerns graph for evaluations of single test applications: review authors' judgements about each domain presented as percentages across included studies. Numbers in the bars indicate the number of studies



1. Woche nach Symptombeginn



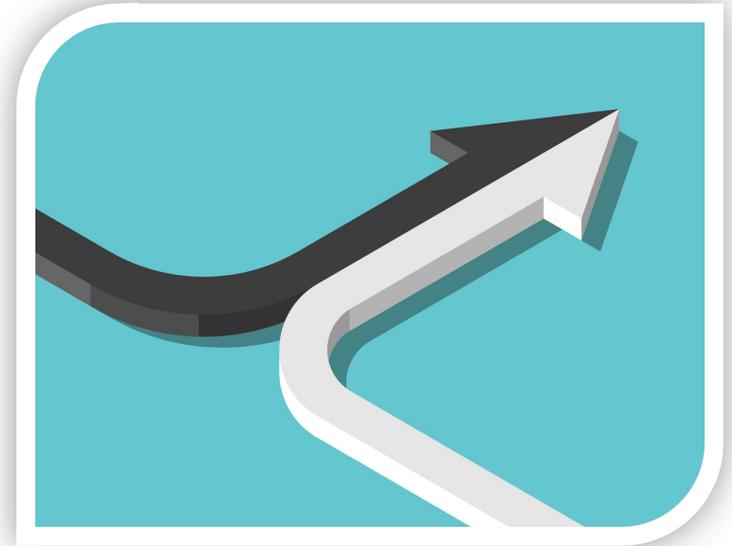
2. Woche nach Symptombeginn



Mittlere Sensitivität Woche 1 / 2: 80.9 / 48.9
 Differenz % (Ref: Woche 1 nach Beginn):
 -32.0 (95% KI -43.9; -20.1), $P < 0.0001$

Zwischenfazit 2

- “Spärliche” Evidenz für kommerzielle Ag-Tests (49/321 verfügbare Tests)
- Methodische Standards weiterhin verbesserungswürdig, z.B. Selektion von Probanden, Berichtsqualität, etc.
- Sensitivität in symptomatischen Personen heterogen, WHO Mindeststandards (>80%) selten erfüllt
- Sensitivität in asymptomatischen Personen deutlich niedriger



@ Microsoft Stock Images



Was bedeutet
das eigentlich?

Testszzenarien Ag-Tests

Hohe Prävalenz, symptomatische Personen

1.000 symptomatische Personen, 50 mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion (PRE = 5%)

Durchschnittliche Sensitivität (73%),

Spezifität: 99.1%

- FN 14, also ca. jeder Dritte Erkrankte
- FP 9, also ca. jeder Hundertste
- PPV: 81.0%, 1-NPV: 1.4%

Unterdurchschnittliche Sensitivität (52%),

Spezifität: 99%

- FN: 24, also jeder Zweite Erkrankte
- FP: 10, also jeder Hundertste
- PPV: 72.2%, 1-NPV: 2.5%

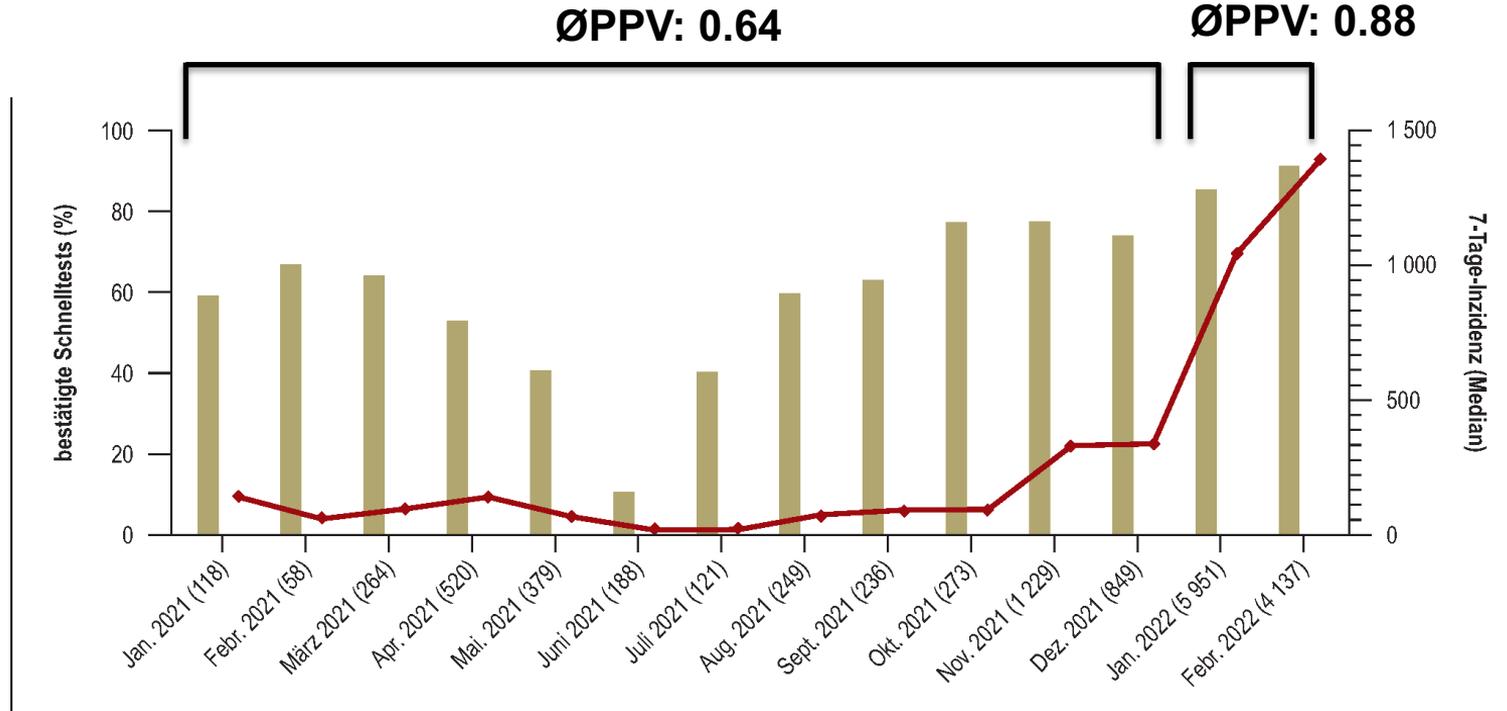
Testszzenarien Ag-Tests

Hohe Prävalenz, viele symptomatische Personen	Niedrige Prävalenz, asymptomatische Personen, leicht verfügbare Tests
1.000 symptomatische Personen, 50 mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion (PRE = 5%)	10.000 asymptomatische Personen, 50 mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion (PRE = 0.5%)
<p>Durchschnittliche Sensitivität (73%), dazugehörige Spezifität: 99.1%</p> <ul style="list-style-type: none">➤ FN 14, also jeder Dritte Erkrankte➤ FP 9, also ca. jeder Hundertste➤ PPV: 81.0%, 1-NPV: 1.4%	<p>Durchschnittliche Sensitivität (49.6%), dazugehörige Spezifität: 99.6%</p> <ul style="list-style-type: none">➤ FN 25, also jeder Zweite➤ FP 40, also ca. jeder 250ste➤ PPV: 38%, 1-NPV: 0.3%
<p>Unterdurchschnittliche Sensitivität (52%), dazugehörige Spezifität: 99%</p> <ul style="list-style-type: none">➤ FN: 24, also jeder Zweite Erkrankte➤ FP: 10, also jeder Hundertste➤ PPV: 72.2%, 1-NPV: 2.5%	<p>Unterdurchschnittliche Sensitivität (30%), dazugehörige Spezifität: 98%</p> <ul style="list-style-type: none">➤ FN: 35 von 50 Erkrankten➤ FP: 199, also ca. jeder 50ste➤ PPV: 9.1% 1-NPV: 0.4%

Prävalenz beeinflusst Vorhersagewerte

Symptomatic participants: average sensitivity and specificity (and 95% CIs) applied to a hypothetical cohort of 1000 patients where 50, 100 and 200 have COVID-19 infection							
	Prevalence	TP (95% CI)	FP (95% CI)	FN (95% CI)	TN (95% CI)	PPV ^c	1 - NPV ^d
Symptomatic (any symptomatic)	5%	37 (35 to 50)	9 (8 to 10)	14 (1 to 15)	941 (940 to 942)	81%	1.4%
	10%	73 (69 to 99)	8 (7 to 9)	27 (1 to 31)	892 (891 to 893)	90%	2.9%
	20%	146 (139 to 198)	7 (6 to 8)	54 (2 to 61)	793 (792 to 794)	95%	6.4%
Symptomatic (week 1 after symptom onset)	5%	40 (38 to 42)	5 (4 to 7)	10 (8 to 12)	945 (943 to 946)	89%	1.0%
	10%	81 (77 to 84)	5 (4 to 6)	19 (16 to 23)	896 (894 to 896)	95%	2.1%
	20%	162 (154 to 169)	4 (3 to 6)	38 (31 to 46)	796 (794 to 797)	98%	4.6%
Asymptomatic participants: average sensitivity and specificity (and 95% CIs) applied to a hypothetical cohort of 10,000 patients where 50, 100 and 200 have COVID-19 infection							
Asymptomatic (widely available testing)	0.5%	25 (21 to 29)	40 (30 to 50)	25 (21 to 29)	9910 (9900 to 9920)	38%	0.3%
	1%	50 (42 to 57)	40 (30 to 50)	50 (43 to 58)	9860 (9851 to 9870)	52%	0.5%
	2%	99 (84 to 114)	39 (29 to 49)	101 (86 to 116)	9760 (9751 to 9770)	72%	1.0%

Ag-Tests im Pandemieverlauf (Deutschland)



Mittels PCR bestätigte Schnelltests (Säulen) versus 7-Tage-Inzidenz für Berlin (Linie) für Januar 2021 bis Februar 2022. Die Zahlen in Klammern hinter den Monaten entsprechen der Gesamtzahl der PCR-Untersuchungen, die in dem jeweiligen Monat zur Bestätigung positiver Schnelltests durchgeführt wurden.

Ag-Tests bei verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten

Population	Variant	Clinitest	New-Gene	Boson	Flowflex	Sejoy	Roche
Total cohort	Delta	72.9%	75.7%	77.1%	70.0%	74.3%	92.9%
	(n = 70)	(60.9–82.8)	(64.0–85.2)	(65.6–86.3)	(57.9–80.4)	(62.4–84.0)	(84.1–97.6)
	Omicron	69.6%	73.9%	78.3%	67.4%	73.9%	78.3%
	(n = 46)	(54.3–82.3)	(58.9–85.7)	(63.6–89.1)	(52.0–80.5)	(58.9–85.7)	(63.6–89.1)
Ct ≤ 25	Delta	95.6%	95.6%	97.8%	97.8%	95.6%	100%
	(n = 45)	(84.9–99.5)	(84.9–99.5)	(88.2–99.9)	(88.2–99.9)	(84.9–99.5)	(92.1–100)
	Omicron	94.1%	97.1%	97.1%	91.2%	97.1%	100%
	(n = 33)	(80.3–99.3)	(84.7–99.9)	(84.7–99.9)	(76.3–98.1)	(84.7–99.9)	(89.4–100)
Ct > 25	Delta	32.0%	40.0%	40.0%	20.0%	36.0%	80.0%
	(n = 25)	(15.0–53.5)	(21.1–61.3)	(21.1–61.3)	(6.8–40.7)	(18.0–57.5)	(59.3–93.2)
	Omicron	0.0%	7.7%	23.1%	0.0%	7.7%	23.1%
	(n = 13)	(0.0–24.7)	(0.2–36.0)	(5.0–5.38)	(0.0–24.7)	(0.2–36.0)	(5.0–53.8)
Asymptomatic	Delta	35.3%	23.5%	41.2%	23.5%	35.3%	82.4%
	(n = 17)	(14.2–61.7)	(6.8–49.9)	(18.4–67.1)	(6.8–49.9)	(14.2–61.7)	(56.6–96.2)
	Omicron	31.3%	37.5%	50.0%	31.3%	43.8%	56.3%
	(n = 16)	(11.0–58.7)	(15.2–64.6)	(24.7–75.4)	(11.0–58.7)	(19.8–70.1)	(29.9–80.3)
Symptomatic	Delta	84.9%	92.5%	88.7%	84.9%	86.8%	96.2%
	(n = 53)	(72.4–93.3)	(81.8–97.9)	(77.0–95.7)	(72.4–93.3)	(76.7–94.5)	(87.0–99.5)
	Omicron	90.0%	93.3%	93.3%	86.7%	90.0%	90.0%
	(n = 30)	(73.5–97.9)	(77.9–99.2)	(77.9–99.2)	(69.3–96.2)	(73.5–97.9)	(73.5–97.9)

Sensitivität

Delta: 70.0% - 92.9%

Omicron: 69.6% - 78.3%

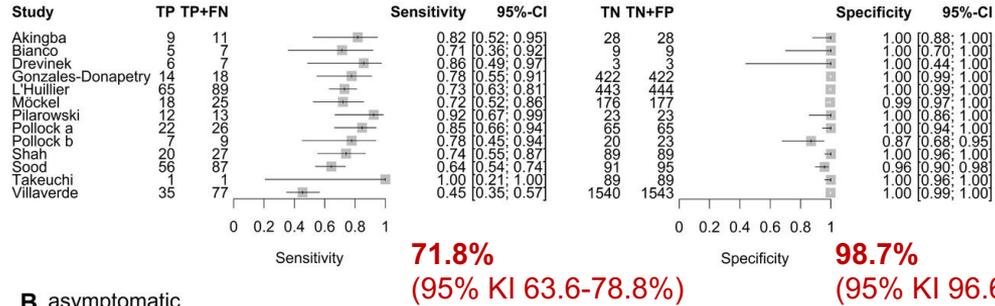
Schlechtere Performanz:

- geringe Viruslast: beide Varianten, **v.a. Omikron**
- asymptomatische Personen: beide Varianten

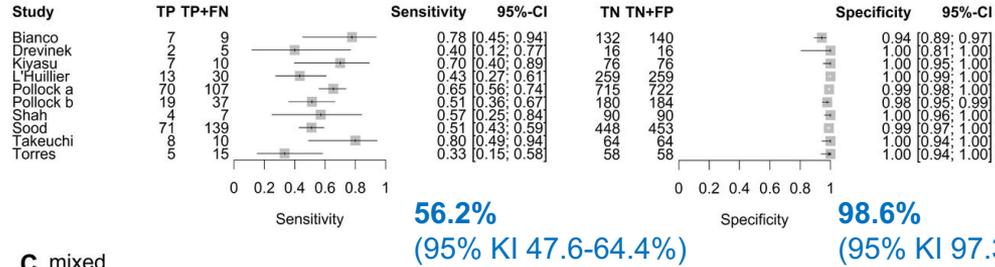
Ag-Tests: Kinder

- 17 Studien (bis Mai 2021)
- Index: 8 verschiedene Ag-Tests; Referenz: PCR
- Sensitivität (insg): 64.2% (95% KI 57.4-70.5%)
- Spezifität (insg): 99.1% (95% KI 98.2-99.5%)
- **Evidenzlücken** für häufigste Testeinsätze (!): z.B. Selbsttests in Kindergärten, Schulen etc.
- WHO-/FDA-Mindeststandards kaum erfüllt

A symptomatic



B asymptomatic



C mixed

Positivität abhängig vom Impfstatus

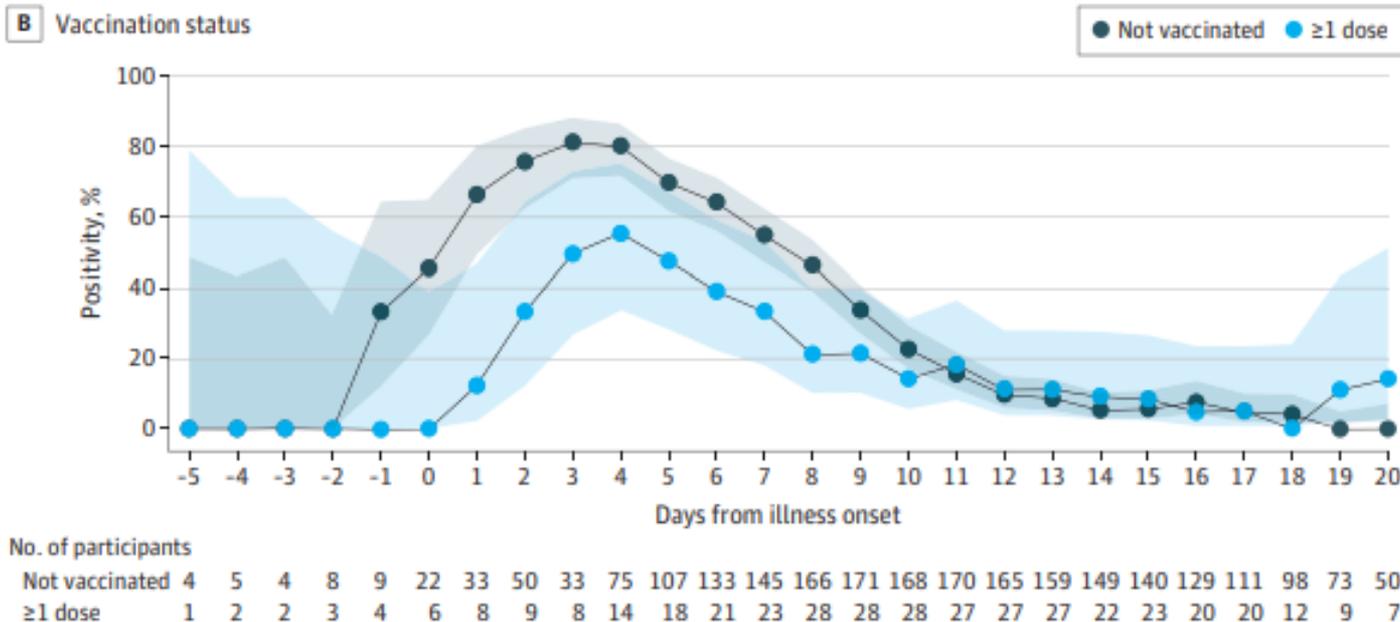
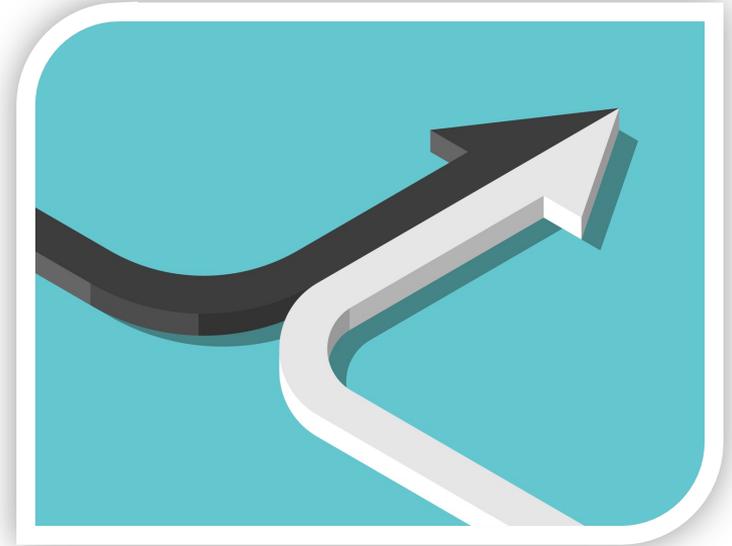


Figure 2. Daily Percentage of Positive Home Antigen Tests by Symptom Status and Vaccination Status

Zwischenfazit 3

- Anzahl FN (und FP) je nach Szenario sehr relevant

- DTA-Parameter werden beeinflusst durch
 - Neuere Varianten
 - Viruslast
 - Population, e.g. Kinder
 - Zeitpunkt
 - Impfstatus
 -



@ Microsoft Stock Images

Entwicklung von Teststrategien: GRADE Evidence to Decision-Ansatz für Tests

1. Problem
2. Test accuracy
3. Desirable effects
4. Undesirable effects
5. Certainty of evidence of test accuracy
6. Certainty of evidence of test's direct effects
7. Certainty of evidence of effects of management strategies
8. Certainty of evidence of link between test result and management
9. Certainty of effects
10. Balance of effects

11. Resources required
12. Certainty of evidence of required resources
13. Cost-effectiveness
14. Equity
15. Acceptability
16. Feasibility



Journal of Clinical Epidemiology 76 (2016) 89–98

Journal of
Clinical
Epidemiology

SERIES: GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT
AND EVALUATION (GRADE)

GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for
tests in clinical practice and public health

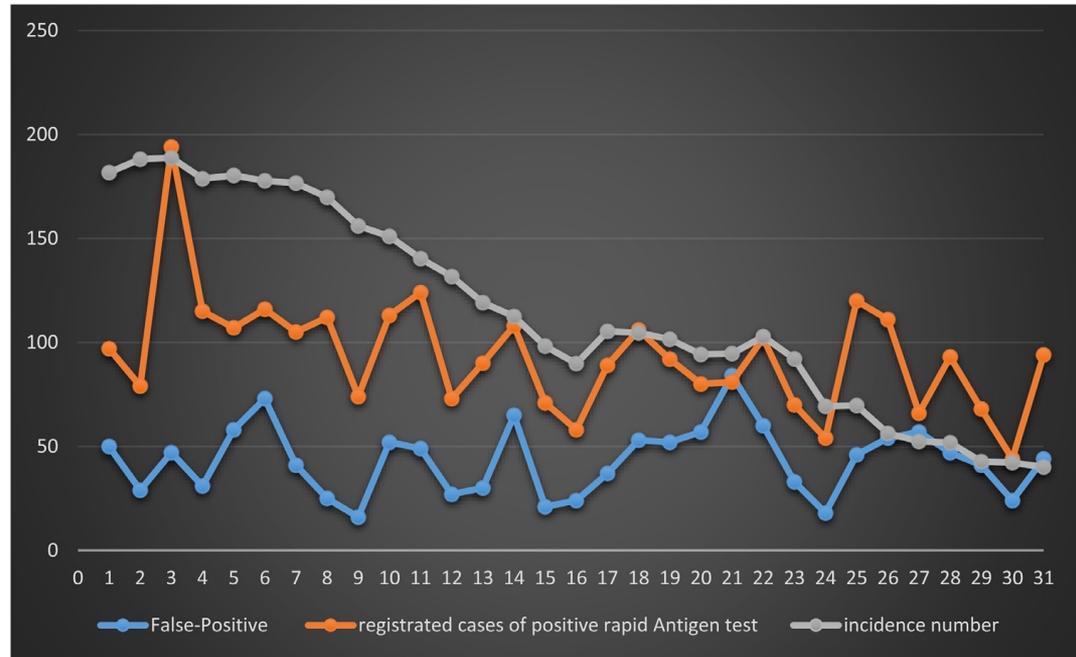
Holger J. Schünemann^{a,b,c,*}, Reem Mustafa^{a,c,d}, Jan Brozek^{a,b,c}, Nancy Santesso^{a,c},
Pablo Alonso-Coello^{a,c,e}, Gordon Guyatt^{a,b,c}, Rob Scholten^f, Miranda Langendam^{c,g},
Mariska M. Leeflang^g, Elie A. Akl^{a,c,h}, Jasvinder A. Singh^{c,i}, Joerg Meerpohl^{c,j},
Monica Hultcrantz^k, Patrick Bossuyt^g, Andrew D. Oxman^l, GRADE Working Group

^aDepartment of Clinical Epidemiology and Biostatistics & McGRADE Center, 1280 Main Street West McMaster University, Hamilton, Ontario L8S 4K1, Canada

^bDepartment of Medicine, McMaster University, 1280 Main Street West McMaster University, Hamilton, Ontario L8S 4K1, Canada

ca. 800 Testcenter

- ca. 1,245 Mio Ag-Tests in zertifizierten Testzentren
- 1561/2906 PCR-Bestätigung
- 53,72,% richtig positiv (PPV)



Köln

- Direkte Kosten für Tests
 - ca. 22,5 Mio Euro

- Indirekte Kosten

- Quarantäne pro 2 Tage
 - Gesamt: ca. 2,32 Mio Euro
 - Falsch-positiv: ca. 1,07 Mio Euro



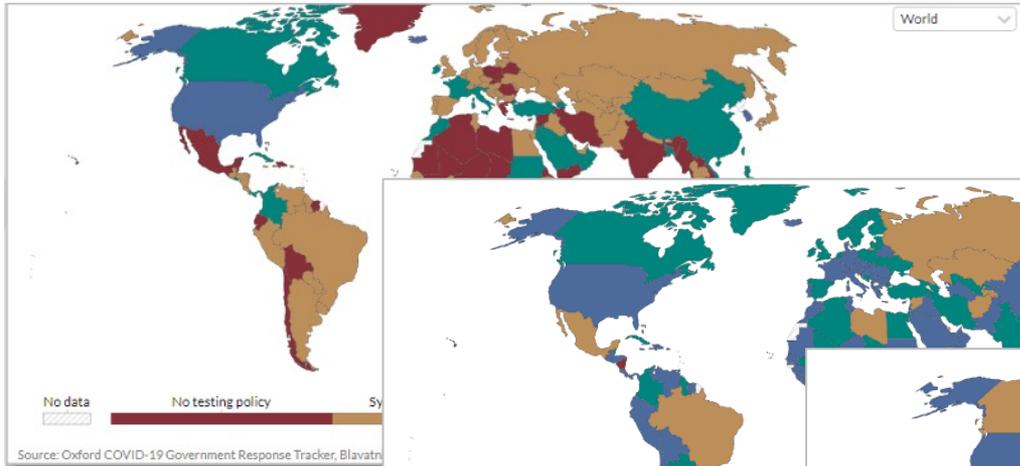
Deutschland

- Direkte Kosten für Test
 - ca. 1714,1 Mio Euro

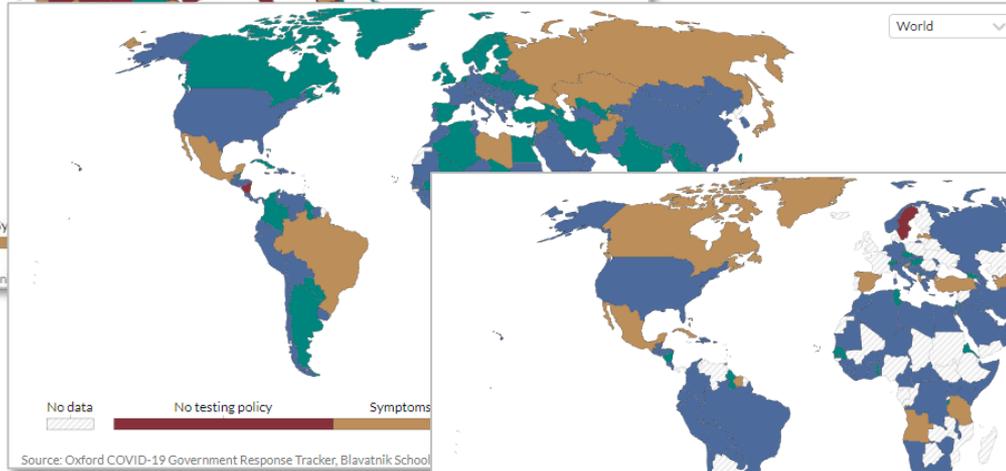
- Indirekte Kosten

- Quarantäne pro 2 Tage
 - Gesamt: ca. 170,1 Mio Euro
 - Falsch-positiv: ca. 78,73 Mio Euro

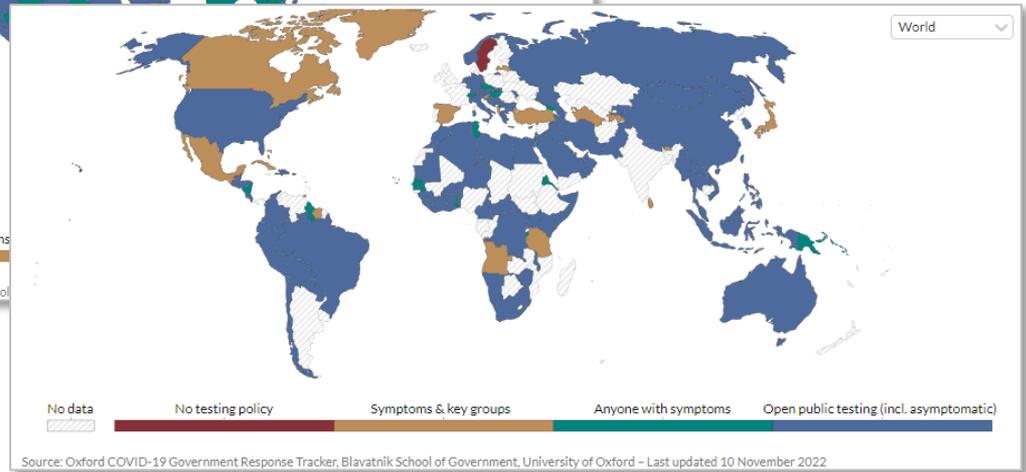
Internationale Teststrategien



14. März 2020



10. Juli 2021

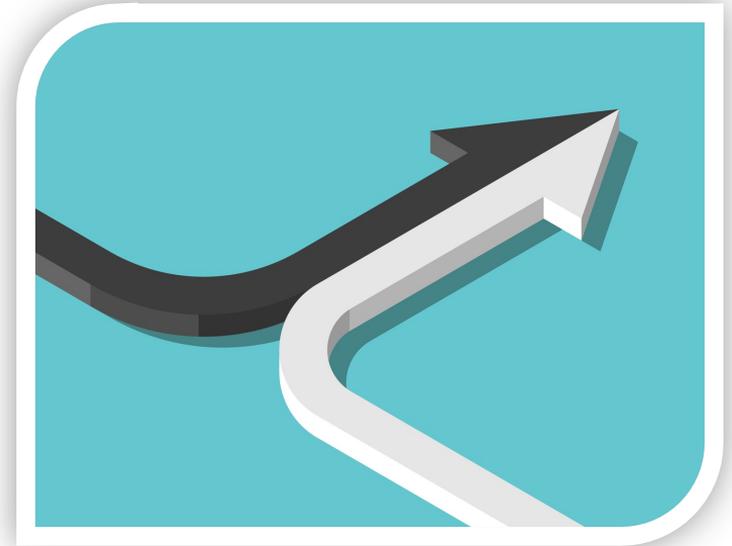


10. November 2022

Our World in Data basierend auf Oxford COVID-19 Government Response Tracker, Blavatnik School of Government, University of Oxford

Zwischenfazit 4

- Pandemie ist sehr komplex und Gegebenheiten verändern sich
- Entscheidungen zu Teststrategien erfordern ganzheitliche Bewertung über DTA hinaus (i.e. gesundheitliche, soziale Konsequenzen, Kosten, etc.)
- Regelmässige Anpassung von Strategien notwendig (z.B. “lebende” Empfehlungen)



@ Microsoft Stock Images

Familie Meerpohl: #3



@ Microsoft Stock Images

10.1 Schulbeginn (Lolli-Tests)

13.1 LM ♂: PCR positiv
keinerlei Symptomatik
CT-Wert 33

Gespräche mit Virologie, Labor,
Gesundheitsamt, etc.

=> Isolation

