



Testgenauigkeit (diagnostic accuracy) molekularer Testmethoden zur Entdeckung des SARS-CoV-2 Virus bei Personen mit Verdacht auf COVID-19

EUnetHTA Joint Action 3 WP4, Project ID: RCROT02

V4_fin_Kurzfassung auf Deutsch/ National Adaptation

9. Dezember 2020

Vertragspartner, medizinische Dienstleister und Innovation, VMDI
1030 Wien, Kundmangasse 21
Kontakt: Tel. 01/ 71132-0
vmdi.Sekretariat@sozialversicherung.at

Inhalt

Inhalt 2

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 | Aufgabenstellung | 6 |
| 3 | Einleitung | 7 |
| | 3.1.1 Beschreibung der Technologie und der Vergleichsmethode | 7 |
| | 3.1.2 Gesundheitsproblem..... | 9 |
| 4 | Methoden | 12 |
| 5 | Ergebnisse | 13 |
| 6 | Zusammenfassung | 18 |
| 7 | Diskussion | 19 |
| 8 | Conclusion | 20 |
| 9 | Derzeit zugelassene Tests (Zusatzinformation –nicht im EUNetHTA Bericht enthalten!) | 21 |
| 10 | Organisatorische Details | 24 |
| | Referenzen | 25 |

Das EUnetHTA-Assessment

¹ wurde von Experten der gelisteten Institutionen produziert und einem Review unterzogen. Die Kurzfassung wurde von den AutorInnen, die als Ko-Autoren an diesem Assessment mitgearbeitet haben, übersetzt. Der Bericht folgt der Struktur und Methodik der EUnetHTA.

Disclaimer

Die AutorInnen sind beim Dachverband der Österreichischen Sozialversicherung angestellt. Die Bearbeitung erfolgt aus Sicht der Sozialversicherung entsprechend den Rahmenbedingungen des §133 (2) ASVG.

Der Wissensgewinn erfolgt weisungsunabhängig und frei von parteilichen oder politischen Einflussnahmen.

Autorenteam des EUnetHTA Assessments

| | |
|-------------------|---|
| AutorInnen | Health Technology Wales – HTW |
| Ko-AutorInnen | Healthcare Improvement Scotland – HIS Dachverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger |
| ReviewerInnen | Regione Emilia-Romagna – RER Health Information and Quality Authority – HIQA Belgian Health Care Knowledge Centre – KCE |
| Projektmanagement | Austrian Institute for Health Technology Assessment – AIHTA |

Autorenteam der National Adaptation/ Kurzfassung

Dachverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger:

Mag. Ingrid Wilbacher, PhD; Dr. Gottfried Endel; Dr. Hrvoje Vrazic, PhD, MSc

1 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|---|
| AIHTA | Austrian Institute for Health Technology Assessment |
| AUC | Area under the curve |
| HSROC | hierarchical summary receiver operating characteristic |
| CE | Conformité Européenne |
| CI | Confidence interval |
| COVID-19 | Coronavirus disease 2019 |
| CRISPR | Clustered regularly interspaced short palindromic repeats |
| DOICU | Declaration of Interest and Confidentiality Undertaking |
| DIMDI | Früher Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, jetzt Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| DNA | Deoxyribonucleic acid |
| dsDNA | Double-stranded deoxyribonucleic acid |
| EUnetHTA | European Network for Health Technology Assessment |
| HIS | Health Improvement Scotland |
| HIQA | Health Information and Quality Authority |
| HTW | Health Technology Wales |
| IVD | In vitro Diagnostik |
| JA | Joint Action |
| KCE | Belgian Health Care Knowledge Centre |
| LAMP | Loop-mediated isothermal amplification |
| MERS | Middle East respiratory syndrome |
| NAAT | Nucleic acid amplification test |

| | |
|------------|--|
| NPV | Negative predictive values, negativer Vorhersagewert |
| OT | Other Technologies |
| PCR | Polymerase chain reaction |
| PPV | Positive predictive values, positiver Vorhersagewert |
| PROSPERO | International Prospective Register of Systematic Reviews |
| QUADAS-2 | Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 |
| RCR | Rapid Collaborative Review |
| REA | Relative Effectiveness Assessment |
| RER | Regione Emilia-Romagna |
| ROB | Risk of bias |
| ROC | Receiver Operating Characteristics Curve |
| RNA | Ribonucleic acid |
| RPA | Recombinase polymerase amplification |
| RT-PCR | Reverse transcription polymerase chain reaction |
| RT-RAA | reverse transcription recombinase-aided amplification |
| SARS-CoV-2 | Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 |
| TMA | Transcription-mediated amplification |
| SD | Standard deviation, Standardabweichung |
| WHO | World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation |

2 Aufgabenstellung

Das Ziel dieses HTA-Berichts war die Identifikation, Bewertung und Zusammenfassung der Studienlage zur Testgenauigkeit molekularer Testmethoden basierend auf NAAT zur Detektion von COVID-19 bei Personen mit Verdacht auf SARS-CoVid-2 Infektion. Die Bewertung dient zur Beantwortung folgender Fragen:

- Welche ist die beste Testmethode für die Testung von Personen mit klinischer Manifestation von COVID-19 um die Diagnose zu bestätigen
- Welche Methode ist die beste Screeningmethode für symptomfreie Personen und zur Beobachtung ihrer engen Kontakte, um Infektionen in der Gesamtbevölkerung rasch zu entdecken

Die Bewertung der Testgenauigkeit verschiedener molekularer Tests und Methoden im Kontext dieses Berichts soll die besten Wege zur Identifizierung neuer Infektionen aufzeigen.

3 Einleitung

Zeitgerechte und verlässliche Information ist bei einer beispiellosen Pandemie wie jener durch das Coronavirus (COVID-19) sehr wesentlich.

Das Europäische Netzwerk für Health Technology Assessment (EUnetHTA)² hat COVID-19-bezogene Initiativen für die gemeinsame Arbeit in der dritten Joint Action priorisiert und so genannte 'Rapid Collaborative Reviews' (RCROT) für diagnostische Tests und 'Rolling Collaborative Reviews' (RCR) für Therapien definiert. Das vorrangige Ziel ist die Entscheidungsunterstützung durch die rasche Zusammenfassung der jeweils verfügbaren Evidenz zu Wirksamkeit, Sicherheit, und Testgenauigkeit der neu entwickelten Technologien³.

Der Bericht zu molekularen Testmethoden für COVID-19 ist der zweite nach einem Assessment zu Antikörpertests. Aufgrund der Dringlichkeit rasch verfügbarer Ergebnisse wird für diese Art der Berichte die Methodik im Vergleich zu den üblichen EUnetHTA Berichten verkürzt und findet ohne Rückkoppelung mit den Anbietern und externen Experten statt⁴.

EUnetHTA ist ein europäisches Netzwerk, das mehr als 80 Health Technology Assessment (HTA) Partner aus Europa verbindet und entsprechend rasch sehr umfangreiche Expertise als Antwort auf die COVID-19 Pandemie mobilisieren kann.

3.1.1 Beschreibung der Technologie und der Vergleichsmethode

Die exakte Erkennung des SARS-CoV-2 Virus und die Diagnostik einer COVID-19 Erkrankung ist entscheidend für die Prävention, frühzeitige Intervention, Behandlung und Kontrolle der Pandemie.

Nukleinsäuren-Detektion basierende Ansätze (nucleic acid detection based approaches) sind die schnellsten und genauesten Technologien für die Diagnostik viraler Infektionen. PCR Testung ist die Standardmethode für die Viruserkennung und hat eine hohe Sensitivität (Anteil der richtig positiven Testergebnisse) und Spezifität (Anteil der richtig negativen Testergebnisse)⁵.

RT-PCR ist interessant für die rasche genaue Diagnostik in einer qualitativen Probe. Real-time (Echtzeit) PCR ist daher im Fokus für die Erkennung von SARS-CoV-2.⁶ Derzeit empfiehlt die WHO für die Routinetestung bei COVID-19 eindeutige Sequenzen der viralen DNA⁷.

Coronaviren sind positiv-strängige RNA Viren, die Replikationen und Transkriptionskomplexe (hier als „target“ bezeichnet) erzeugen, inklusive der RNA-abhängigen Polymerase (RdRp) aus einem einzelnen offen lesbaren Rahmen (open reading frame, ORF1ab) und strukturellen Proteinen wie dem „Envelope“ (E), „Nucleocapsid“ (N) und „Spike“ (S), welche daher in der Diagnostik des SARS-CoV-2 durch RT-PCR am meisten verwendet werden⁸.

Gemäß der Weltgesundheitsorganisation WHO soll die Laborbestätigung eines positiven COVID-19 Falles eine der folgenden Bedingungen erfüllen⁹:

- Ein positives NAAT Ergebnis für zumindest zwei verschiedene Targets des CoVid-19 Virusgenoms
- Ein positives NAAT Ergebnis für das Vorhandensein eines Betacoronavirus und die Identifikation des Coronavirus-19 durch die Gensequenz

Die Art der Proben, die von der WHO empfohlen wird, beinhaltet Material aus den unteren (Sputum, Lungensekret) und den oberen Atemwegen (Nasen-Rachen Abstriche). Aufgrund des deutlichen Anstiegs der Verdachtsinfektionen mit COVID-19 hat sich auch die Zahl der notwendigen Testungen erhöht und zumindest vorübergehend zu einer Verknappung der Testreagenzien geführt. In vielen Ländern wurden auch begrenzte Testkapazitäten wahrgenommen¹⁰.

Aufgrund des raschen und hohen Bedarfs wurden Primer (deutsche Definition lt. Google Wörterbuch: kurze DNA- oder RNA-Stücke, die bei der Vervielfältigung der DNA als Startmolekül dienen) für RT-PCR Tests basierend auf konservierten Bereichen des viralen Genoms erstellt, aber deren Unterschiedlichkeit kann die diagnostischen Testgenauigkeit beeinflussen und zu vermehrt negativen Testergebnissen führen¹¹. Verschiedene Arten der RT-PCR Kits (Test-Satz) wurden relativ schnell entwickelt und zugelassen, aber deren Qualität ist unklar.

Molekulare Testmethoden benötigen hochspezialisierte Expertise für die Durchführung und gut ausgestattete Labor-Infrastruktur, sowie eine gewisse Zeit bis zum Vorliegen des Ergebnisses. Lange Wartezeiten auf das Testergebnis können theoretisch die Infektionsverbreitung negativ beeinflussen¹².

Eine potenzielle Alternative zu RT-PCR ist die isothermale Amplifikation, die keiner Thermozyklen bedarf. Dazu gibt es zwei verbreitete Anwendungen, nämlich die loop-mediated isothermal amplification (LAMP) und die recombinase polymerase amplification (RPA)¹³. Dazu sind auch nicht zertifizierte RT-LAMP Technologien in Erprobung oder im Einsatz¹².

Auch das Enzym Cas 13 kann für die rasche Entdeckung von Nucleinsäure verwendet werden, zwei neue Technologien (SHERLOCK und DETECTR) wurden dazu schon mit vergleichbarer Testgenauigkeit zu RT-PCR publiziert^{12,6}.

3.1.2 Gesundheitsproblem

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ist ein eingebettetes, positive-strängiges Ribonucleinsäure (RNA) Virus, das zur Gruppe der β -Coronaviren gehört (*sarbecovirus* subgenus, *orthonavirinae* subfamily). SARS-CoV-2 ist dem Erreger des schweren akuten respiratorischen Syndrom Coronavirus (SARS-CoV) ähnlicher (79% Sequence Übereinstimmung) als dem Middle East respiratorischen Syndrom ähnlichen Coronavirus (MERS-CoV) (50% Sequence Übereinstimmung). Es verwendet auch die gleichen zellularen Rezeptoren wie SARS-CoV, nämlich den Angiotensin-converting Enzym 2 (ACE2) Rezeptor¹⁴

Im Dezember 2019 wurde ein Cluster von Pneumonie-Erkrankten in Wuhan, China, entdeckt, und mit der zusätzlichen Warnung, dass der Auslöser ein Coronavirus sei, weltweit bekannt gegeben. Das neue Coronavirus wurde *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*¹⁵ genannt und die dadurch verursachte Krankheit Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)¹⁶.

Mit Ende Jänner wurde die menschliche Übertragung bestätigt und als *Public Health Emergency of International Concern* durch die WHO definiert. Am 30. Jänner 2020 wurden bereits 7.818 bestätigte Erkrankungsfälle weltweit berichtet. Am 11. März 2020 wurde die Erkrankung von der WHO als Pandemie eingestuft, mit 13. März 2020 wurde Europa das Epizentrum der Pandemie¹⁷.

Die Erkrankung, die Ziel dieses Berichts ist, heißt SARS-CoV-2, Verursacher ist ein neuer Strang des Coronavirus bei Menschen, der Ende 2019 in China auftrat und "2019 novel coronavirus" (2019-nCoV) und "human coronavirus 2019" (HCoV-19 or hCoV-19) genannt wurde, bevor sie durch die WHO offiziell definiert wurde^{18,19,20,21}.

Die WHO erstellte einen Notfall-Code für die International Classification of Diseases (ICD-10), nämlich 'U07.1 COVID-19, virus identified' für die im Labor bestätigte Krankheitsdiagnose COVID-19, und einen Notfall ICD-10 Code 'U07.2 COVID-19, virus not identified' für die klinisch-epidemiologische Diagnose von COVID-19 ohne oder mit unklarer Laborbestätigung^{22,23}. Beide Codes sollen bei der Kodierung der Todesursache

verwendet werden. Im ICD-11 sind die entsprechenden Codes RA01.0 (bestätigte Diagnose), und RA01.1 für die Verdachtsdiagnose^{12,24}.

In Europa werden beide Kodierungssysteme, ICD-10 und ICD-11, genutzt²⁵.

Da SARS-CoV-2 das erste Mal bei Menschen 2019 aufgetreten ist, hat niemand Immunität dagegen. Daher ist potenziell die gesamte menschliche Bevölkerung der Erde für diese Infektion und Erkrankung empfänglich.²⁶ Derzeit zeigen die verfügbaren Studien, dass Kinder, Jugendliche und Frauen weniger oft von schweren Erkrankungen betroffen zu sein scheinen und ein geringeres Risiko für Spitalsaufnahme und Mortalität zeigen^{12,26,27}.

Mit der Ausbreitung der Pandemie wurden alle möglichen Ressourcen mobilisiert, um so schnell wie möglich einen passenden Impfstoff zu entwickeln. Mit September 2020 waren 34 Impfstoffe in klinischer Erprobung und 145 in der vorklinischen Entwicklungsphase, mit Update am 4.12.2020 existiert bereits eine übersichtliche lange Liste mit Details zum Download²⁸.

Der natürliche Verlauf der Erkrankung durch COVID-19 Infektion reicht von asymptomatisch (aber potenzieller Übertragung), milden Erkältungs-ähnlichen Symptomen, Pneumonie (mit möglichem Bedarf einer Spitalsbehandlung vor allem bei Komorbiditäten), SARS (schweres akutes Atemwegssyndrom) mit Notwendigkeit der Behandlung auf einer Intensivstation bis zu Multiorganversagen, Sepsis, Langzeitfolgen und Tod²⁹. Derzeit sind die Behandlungsansätze vorwiegend symptomatisch und beinhalten Sauerstoffversorgung, Flüssigkeitsersatz und Beatmung. Auch einige Medikamente wurden und werden bei schweren Fällen eingesetzt, wie der antivirale Wirkstoff Remdesivir und Dexamethason³⁰.

Innerhalb von 2 – 14 Tagen nach dem Kontakt mit dem Virus können die Patienten folgende Symptome entwickeln: Fieber, Husten, Kurzatmigkeit, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Verlust des Geruchs- und/ oder Geschmackssinns, Halsschmerzen, Schnupfen, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall³¹. Die schwerste Entwicklung ist die rasche klinische Verschlechterung in eine Pneumonie und das SARS, das potenziell zum Tod führt³⁰.

Derzeit liegt der Hauptfokus auf der Vermeidung der Infektionsausbreitung mit entsprechenden Konsequenzen auf alle Bereiche der Gesellschaft – die Wirtschaft (inclusive Arbeitslosigkeit), das Reisegeschehen, soziale Kontakte, öffentlichen Verkehr, Schulen, Universitäten etc.

Das europäische Zentrum für Krankheitsbeobachtung und –kontrolle, ECDC³², liefert laufend aktuelle Zahlen zu Erkrankungen und Todesfällen durch COVID 19.

Tabelle 1

| COVID 19 berichtete Fälle weltweit (per 02.12.2020) | COVID 19 berichtete Todesfälle weltweit | Todesfälle/ berichtete Fälle |
|--|--|-------------------------------------|
| 63,821,835 | 1,482,541 | 2.3% |
| COVID 19 berichtete Fälle in Europa | COVID 19 berichtete Todesfälle in Europa | |
| 18,410,639 | 419,777 | 2.3% |
| COVID 19 Fälle berichtet für EU/EEA und UK | COVID 19 Todesfälle berichtet für EU/EEA und UK | |
| 13,365,555 | 330,489 | 2.5% |
| Daten extrahiert von https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases and https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea (per 02.12.2020, abgefragt am 03.12.2020) | | |

Diese Daten müssen jedoch unter der Beachtung der Abhängigkeit zwischen Testgeschehen und Berichtsqualität betrachtet werden.

Bis zur Verfügbarkeit einer wirksamen Impfung oder Therapie sind die Methoden zur Kontrolle dieser Pandemie

- weitreichendes Testen,
- schnelle Testergebnisse,
- Contact Tracing,
- Quarantäne und
- klare Kommunikation, nämlich, dass die Pandemie nicht vorbei ist.

Zusätzlich ist der besondere Schutz vulnerabler Personengruppen von hoher Bedeutung³³.

4 Methoden

Es wurde eine systematische Informationssuche zu relevanten Studien oder Dokumenten durchgeführt, um möglichst umfassende Informationen zu erhalten. Die Literatursuche erfolgte in den Datenbanken Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane COVID-19 Study Registry (inklusive ClinicalTrials.gov und World Health Organization: International Clinical Trials Registry Platform – COVID-19 trials), EU Clinical Trials Registry, Europe PMC preprint server und relevanten Webseiten.

Die *Peer Review of Electronic Search Strategies* (PRESS) Checkliste³⁴ wurde für die Qualitätskontrolle der Suchstrategien in bibliographischen Datenbanken eingesetzt. Die letzte Aktualisierung der Suche erfolgte zwischen 29. und 31. Juli 2020.

Das Screening der Literatursuche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt, Uneinigkeiten wurden per Diskussion gelöst.

Die Qualität der Studien wurde mit dem Instrument QADAS-2 bewertet³⁵, und zwar für die Bereiche Patientenauswahl, Indextest, Referenzstandard und Prozessdetails. Das systematische Verzerrungsrisiko (Bias) wurde auf Studienebene bewertet, wenn eine Studie mehrere Vergleiche untersuchte, wurde für jeden Vergleich eine Vierfeldertafel für die Testgenauigkeit extrahiert.

5 Ergebnisse

Der Review identifizierte 3 systematische Übersichtsarbeiten, 103 Primärstudien, 14 Rapid Assessments von Public Health England und 10 laufende Studien. Insgesamt wurden aus den Primärstudien 168 Vierfeldertafeln extrahiert und in 12 relevante diagnostische Testklassen unterteilt. Die gescannte Literatur enthält nur sehr begrenzte Aussage zur Bewertung der Testgenauigkeit der molekularen Tests und Testmethoden bei asymptomatischen Personen oder als Teil eines Contact Tracing.

Daher beinhaltet die Evaluierung der 12 Testklassen nur Populationen mit symptomatischen Personen mit Verdacht auf COVID-19.

Die Details zu den unterschiedlichen Tests sind in der folgenden

Tabelle 2 dargestellt.

Die für diese Analyse inkludierten Studien bzw. 168 Einzelauswertungen wurden zu 58,33% mit hohem Verzerrungsrisiko, 29,76% wurden mit einem geringen und 11,9% mit unklarem Biasrisiko bewertet.

Tabelle 2

| Index Klasse | Test | Beschreibung | Anzahl der inkludierten Vergleiche | Sensitivität | Spezifität |
|------------------------------|------|---|------------------------------------|------------------|------------------|
| Automatisierter RT-PCR | | Integrierter, hochfrequenter vollautomatisiertes Arbeitsprozess-System | 10 | 0.95 (0.94-0.99) | 0.99 (0.99-1.00) |
| Kommerzielle RT-PCR Kits | | Manuelle kommerzielle Reagenzien basierend auf RT-PCR Technologie | 25 | 0.94 (0.89-0.97) | 1.00 (0.72-1.00) |
| POCT Systeme | | Automatisierte Schnelltests (point of care) | 29 | 0.95 (0.91-0.98) | 1.00 (0.99-1.00) |
| Verschiedene RT-PCR Methoden | | Hauseigene, im Labor erstellte Tests mit Variationen in der Analysetechnik und -methode, basierend auf RT-PCR Technologie | 23 | 0.97 (0.93-0.98) | 1.00 (0.98-1.00) |
| RT-qPCR | | Manuelle Labortestung basierend auf quantitativer RT-PCR Technologie | 9 | 0.98 (0.96-0.99) | 0.99 (0.90-1.00) |
| RT-RAA | | Manuelle Labortestung basierend auf RT-Recombinase-aided Amplifikationstechnologie | 4 | 0.99 (0.73-1.00) | 0.99 (0.79-1.00) |
| RT-nPCR | | Manuelle Labortestung basierend auf RT geschachtelter (nested) Technologie | 4 | 0.95 (0.84-0.98) | 1.00 (0.50-1.00) |
| dRT-PCR | | Manuelle Testung basierend auf digitaler RT-PCR Technologie | 3 | 0.99 (0.86-1.00) | 0.83 (0.03-1.00) |
| LAMP | | Manuelle Testung basierend auf LAMP Technologie mit kolorimetrischer, automatischer oder direkter Auszählung | 8 | 0.87 (0.67-0.96) | 1.00 (0.81-1.00) |
| RT-LAMP | | Manuelle Testung basierend auf RT-LAMP Technologie mit verschiedenen Variationen von kolorimetrischer, automatischer oder direkter Auszählung | 24 | 0.92 (0.82-0.97) | 0.99 (0.97-1.00) |
| TMA | | Manuelle Labortestung basierend auf TMA Technologie | 4 | 0.97 (0.94-0.98) | 0.99 (0.98-1.00) |
| CRISPR | | Manuelle Labortestung basierend auf TMA Technologie | 7 | 0.97 (0.90-0.99) | 0.99 (0.92-1.00) |

CI: confidence interval, CRISPR: clustered regularly interspaced short palindromic repeats, dRT-PCR: digital reverse transcriptase polymerase chain reaction LAMP: loop-mediated isothermal amplification, POCT: point-of-care testing, RT-PCR: reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-nPCR: reverse transcriptase nested polymerase chain reaction, RT-qPCR: reverse transcriptase quantitative polymerase chain reaction, RT-RAA: reverse transcriptase recombinase aided amplification, RT-LAMP: reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification, TMA: transcription-mediated amplification

Die detektierten 12 diagnostischen auf NAAT basierenden Testarten zeigen in der gepoolten Analyse generell eine hohe Testgenauigkeit für die Mehrzahl der Tests. Elf der zwölf untersuchten Testklassen zeigen eine zusammengefasste Sensitivität von mindestens 92% und eine Spezifität von mindestens 99%.

Die Subgruppenanalysen zur Identifizierung verschiedener Einflüsse zeigt für drei Testklassen signifikante methodische Variationen, für vier Testklassen einen wesentlichen Publikationsbias, sowie generell ein deutliches Biasrisiko bei der Auswahl der Population und beim Index Test, sowie geringes Biasrisiko für den Referenzstandard und den Ablaufprozess.

RT-RAA zeigt die breitesten Konfidenzintervalle, gefolgt von RT-nPCR und LAMP.

Vier Testklassen (kommerzielle RT-PCR Kits, RT-qPCR, TMA und CRISPR) zeigen eine geringe Variabilität in der Sensitivität, jedoch eine hohe bei der Spezifität.

Mit Ausnahme der vier Testklassen RT-RAA, RT-nPCR, LAMP, RT-LAMP zeigt die HSROC eine eher eingeschränkte 95%-Vorhersagefähigkeit. Die modifizierten Wahrscheinlichkeits-Plots für Testklassen wie automatisierte RT-PCR Systeme, RT-qPCR und RT-RAA zeigen vergleichbare Informationen zu positiven und negativen Ergebnissen.

Die Plots für fünf andere Klassen legen nahe, dass die Tests marginal mehr positive als negative Ergebnisse bringen.

Kommerzielle RT-PCR Kits, LAMP und RT-LAMP sind diejenigen mit den meisten Schiefverteilungen zu positiven Ergebnissen.

Mit Ausnahme des LAMP wurde für alle evaluierten Testklassen eine hohe Genauigkeit sowohl für die Bestätigung als auch den Ausschluss einer Erkrankung gefunden.

Die Konfidenzintervalle für einige Testklassen (Automatisierte RT-PCR Systeme, POCT Systeme, Verschiedene RT-PCR Methoden, RT-qPCR, TMA und CRISPR) sind sehr eng. Ähnlich zeigen die Tests mit Ausnahme des LAMP, dass für Patienten mit Verdacht auf eine Infektion die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung mit hoher Genauigkeit ausgeschlossen werden kann, wenn das Ergebnis negativ ist.

In Bezug auf die positive Posttestwahrscheinlichkeit zeigt nur die RT-nPCR Klasse den Maximalwert von 100%, das bedeutet, dass Patienten mit Verdacht auf Infektion eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 100% bei positivem Test haben. Die zweithöchste Nachtestwahrscheinlichkeit zeigen die kommerziellen RT-PCR Kits, und die anderen Testklassen wie automatisierte RT-PCR Systeme, verschiedene RT-PCR Methoden,



POCT Systeme, LAMP, TMA und CRISPR zeigen eine Nachtestwahrscheinlichkeit von zumindest 90%.

Die Schätzung der positiven und negativen Vorhersagewerte anhand einer Prävalenzspanne zeigen hohe Sicherheiten von 100% positiver Vorhersagewahrscheinlichkeit für kommerzielle RT-PCR Kits, POCT Systeme, verschiedene RT-PCR Methoden, RT-nPCR und LAMP und zumindest 94% negativer Vorhersagewahrscheinlichkeit bei einer 50:50 Wahrscheinlichkeit (unbekannt) einer tatsächlichen Infektion.

Die Ergebnisse müssen mit Vorsicht interpretiert und die Limitationen bei der Wahl der Teststrategie berücksichtigt werden. Die klinische Performance diagnostischer Tests ist auch immer abhängig von der tatsächlichen Prävalenz.

6 Zusammenfassung

Dieser Bericht untersuchte verschiedene molekulare Tests basierend auf NAAT. Leider war es nicht möglich, Antworten auf die Testgenauigkeit bei asymptomatischen Personen zu finden, jedoch für die Testperformance bei Personen mit Verdachtssymptomatik zur Diagnosesicherung.

Derzeit existiert kein Goldstandard für die Infektionsdiagnostik von SARS-CoV-2. Das derzeit empfohlene Testprotokoll hat gewisse Limitationen, inklusive die Verfügbarkeit von Testkits, einer relativ langen Testdauer und logistischen Herausforderungen wie Labor- und Personalressourcen.

Die Bewertung der 12 identifizierten Testklassen ergab generell vergleichbare Testgenauigkeiten zwischen den verschiedenen NAAT Arten für die Diagnose von SARS-CoV-2. Das zeigt für alternative NAAT das Potenzial für passende Lösungen abseits der derzeitigen diagnostischen Protokollempfehlungen, um die Testkapazitäten zu erhöhen.

7 Diskussion

Die Testgenauigkeitsanalyse fokussierte auf die Testung bei Verdacht auf aktive Infektion mit SARS-CoV-2, da wenig Daten zur Abgrenzung von asymptomatischen und konvaleszenten Patienten für Contact Tracing Programme zu Verfügung stehen.

Die gepoolten Studiendaten zeigen sehr positive Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität und Spezifität molekularer Testmethoden, die in dieser Arbeit bewertet wurden. Elf von 12 Testarten (Testklassen) zeigen eine zusammengefasste Sensitivitätsschätzung von zumindest 92% und eine Spezifitätsschätzung von zumindest 99%. Die geringste Sensitivität wurde für den LAMP beobachtet, die geringste Spezifität für den dRT-PCR.

Acht Testklassen zeigen in der Metaanalyse eine wesentliche Heterogenität, weswegen für diese Tests der Einfluss anhand von Subgruppen zu Patientenparametern, Studienzielen, Methodik und Studiendesign sowie Publikationsstatus (Peer reviews oder Preprint) untersucht wurde. Drei Testklassen zeigten eine signifikante Variation anhand dieser Subgruppen. Ein wesentlicher Publikationsbias wurde für vier Testklassen gefunden, der nahelegt, dass eher Studien mit positiven Ergebnissen für diese Testklassen publiziert werden. Ein hohes Risiko für eine systematische Verzerrung wurde in Bezug auf die Patientenselektion und den Indextest identifiziert, ein geringes Risiko in Bezug auf den Referenzstandard, den Testprozess und die Übertragbarkeit.

8 Conclusion

Die begrenzte Vergleichbarkeit basierend auf Einflussfaktoren, die eine systematische Verzerrung der Ergebnisse bringen können, sollte für weitere Forschung eine komplette und einheitliche Darstellung der Patientenselektion (inklusive Patientencharakteristika, demographische Parameter) vorsehen.

Die WHO empfiehlt derzeit einen Single-Approach für die klinische COVID-19 Diagnostik anhand eindeutiger RNA Sequenzen über NAAT (wie RT-PCR)³⁶, drängt jedoch auch auf eine schnellere ebenso gute Testmethodik, um die rasche Infektionsausbreitung einzudämmen, das Contact Tracing gezielt zu nutzen und die Verbreitungsmuster zu verstehen, aber auch um Behandlungsantworten zu monitoren und Einflüsse auf die Bevölkerung zu erkennen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten zehn laufende Studien identifiziert werden, die den Inklusionskriterien entsprechen. Fünf dieser Studien versprechen Ergebnisse für November 2020, sind aber noch nicht publiziert.

Immerhin kann davon ausgegangen werden, dass sich substantielle Änderungen in der Evidenz nicht ergeben werden.

Dennoch müssen die Ergebnisse dieser Arbeit mit Vorsicht interpretiert werden und unter Berücksichtigung aller Stärken und Schwächen für die Entwicklung von Teststrategien oder Plattformen verwendet werden.

Weiters ist es wesentlich zu berücksichtigen, dass die klinische Relevanz und Performance der diagnostischen Tests von der Vortestwahrscheinlichkeit abhängig sind. Die Auswahl des richtigen Tests erfolgt nicht zuletzt anhand der Produktqualität, der Zielstellung, der Umsetzung und der Prozessparameter (Lagerung, Transport, Training, Geräteausstattung und Verfügbarkeit).

Obwohl das Hauptziel dieser Arbeit die wesentlichen Fragen für die beste Teststrategie zum Screening von asymptomatischen Personen oder Kontaktpersonen war, ist dies anhand der verfügbaren Studien derzeit (noch) nicht beantwortbar.

Immerhin kann ein wesentlicher Beitrag zur Evidenz für die bestverfügbaren Tests zur Diagnosebestätigung für Patienten mit Symptomen oder Erkrankung geleistet werden.

Damit konnten wesentliche Informationen zur Absicherung neuer Infektionen, die Möglichkeiten des Infektionshergangs und die Selektion der Personen mit Behandlungsbedarf für das Pandemie-Management generiert werden.

9 Derzeit zugelassene Tests (Zusatzinformation –nicht im EUNetHTA Bericht enthalten!)

Eine Liste der am Markt angebotenen NAAT-Schnell-Testprodukte (ohne Anspruch auf Vollständigkeit, Status der Information 4.12.2020) findet sich in Tabelle 3.

Viele verfügbare Schnelltests sind Antigentests, und diese wurden in dieser Arbeit NICHT untersucht.

Das DIMDI hat eine aktualisierte Testübersichtstabelle¹, bzw. können die zugelassenen Tests auch auf der Seite der EU Kommission² abgerufen werden.

¹ Angezeigte Tests zum neuartigen Coronavirus (SARS-CoV-2) in Deutschland (dimdi.de), abgerufen am 4.12.2020

² COVID-19 In Vitro Diagnostic Medical Devices | COVID-19 In Vitro Diagnostic Devices and Test Methods Database (europa.eu), abgerufen am 4.12.2020

Tabelle 3

| CE Mark | Prinzip | Hersteller | Kommerzieller Name | Format | Kommerzieller Status | Sensitivität | Spezifität |
|---------|--|--|--|--|----------------------------------|--------------|------------|
| yesyes | NucleicAcid-PCR based NucleicAcid-PCR based | Guangdong Longsee Biomedical Co., Ltd. Guangdong Longsee Biomedical Co., Ltd. | 2019-nCoV Nucleic Acid Detection Kit (RT-IMSA Method) 2019-nCoV Nucleic Acid Detection Kit (RT-IMSA Method) | Rapid diagnostic test Rapid diagnostic test | Commercialised Commercialised | 99 | 96 |
| YesYes | NucleicAcid-PCR based NucleicAcid-PCR based | Genmark Saglik Urunleri Ith. Ihr. ve Tic. Ltd. Sti. Genmark Saglik Urunleri Ith. Ihr. ve Tic. Ltd. Sti. | geneMAP 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Rapid Detection Kit geneMAP 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Rapid Detection Kit | Rapid diagnostic test Rapid diagnostic test | Commercialised Commercialised | 96 | 100 |
| YesYes | NucleicAcid-PCR based NucleicAcid-PCR based | KrosGen Biotech KrosGen Biotech | KrosQuanT SARS-COV- 2 (2019 nCOV) Realtime PCR Kit KrosQuanT SARS-COV- 2 (2019 nCOV) Realtime PCR Kit | Rapid diagnostic test Rapid diagnostic test | Commercialised Commercialised | kA | kA |
| YesYes | NucleicAcid-PCR based NucleicAcid-PCR based | KRISHGEN BioSystems KRISHGEN BioSystems | SARS-CoV-2 (Covid-19) Real-Time PCR Kit (as per CDC Atlanta guidelines) SARS-CoV-2 (Covid-19) | Rapid diagnostic test Rapid diagnostic test | Commercialised Commercialised | kA | kA |



| | | | | | | | |
|--------|--|--|--|--|----------------------------------|-----|-----|
| | | | Real-Time PCR Kit (as per CDC Atlanta guidelines) | | | | |
| yesyes | NucleicAcid-PCR based NucleicAcid-PCR based | Hangzhou AllTest Biotech Co., Ltd Hangzhou AllTest Biotech Co., Ltd | SARS-COV-2 RT-qPCR Assay SARS-COV-2 RT-qPCR Assay | Rapid diagnostic test Rapid diagnostic test | Commercialised Commercialised | 100 | 99 |
| YesYes | NucleicAcid-PCR based NucleicAcid-PCR based | Nanjing Liming BioProducts Co., Ltd Nanjing Liming BioProducts Co., Ltd | StrongStep Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Multiplex Real-Time PCR Kit (detection for three genes) StrongStep Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Multiplex Real-Time PCR Kit (detection for three genes) | Rapid diagnostic test Rapid diagnostic test | Commercialised Commercialised | 99 | 100 |
| YesYes | NucleicAcid-PCR based NucleicAcid-PCR based | Cepheid Cepheid | Xpert Xpress SARS-CoV-2 Xpert Xpress SARS-CoV-2 | Rapid diagnostic test Rapid diagnostic test | Commercialised | kA | kA |

10 Organisatorische Details

Bei einer Sensitivität von 92-99% und einer Spezifität von 99-100% heisst das bei einer Annahme von 1% Prävalenz in der Gesamtbevölkerung^a

- Dass bei 100.000 gescreenten Personen 920-990 einen richtig positiven und 10-80 einen falsch negativen Test haben, bis zu 990 Personen werden fälschlich als positiv erkannt
- Knapp 2000 Personen (920+990 bzw. 990+990), also die Anzahl aller positiv Getesteten, richtig und falsch) erhalten daher einen weiteren Interventionsschritt (z.B. Quarantäne)
- 10-80 von 100.000 gescreenten Personen sind zwar positiv, erhalten aber ein negatives Testresultat. Diese Personen sind weiterhin potenzielle Infektionsverbreiter

Eine hohe Spezifität ist wichtig und erzeugt im Fall von COVID-19 einen „Schaden“ unnötiger Quarantäne.

Wichtiger ist eine hohe Sensitivität, durch die die Zahl der unerkannten Infektionsträger gering gehalten werden kann.

^a Wurde nach den Massentestungen im Herbst 2020 in der Slowakei und in Italien so in den Medien kommuniziert
DVSJ/2020

Referenzen

¹ EUnetHTA RCRC02 Authoring Team. What is the diagnostic accuracy of molecular methods that detect the presence of the SARS-CoV-2 virus in people with suspected COVID-19. Collaborative Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020 4th of December. N°175 pages. Report No.:RCR02. Available from: <https://www.eunethta.eu>

² [EUnetHTA - EUnetHTA](#)

³ [RCROT02 - Rapid Collaborative Review on the diagnostic accuracy of molecular methods that detect the presence of SARS-CoV-2 virus in people with suspected COVID-19 - Project Plan now available - EUnetHTA](#)

⁴ [Covid-19 Response - EUnetHTA](#)

⁵ Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(5):453-4.

⁶ Shen M, Zhou Y, Ye J, Abdullah Al-maskri AA, Kang Y, Zeng S, et al. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2020;10(2):97-101.

⁷ WHO. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases Online: World Health Organisation; 2020 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testingfor-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.]

⁸ van Kasteren PB, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, de Jonge J, van den Brandt A, et al. Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. *Journal of Clinical Virology.* 2020;128:104412.

⁹ WHO. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases Online: World Health Organisation; 2020 Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testingfor-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.

¹⁰ WHO. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19 Online: World Health Organisation; 2020 [Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf].

¹¹ Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(5):453-4.

¹² HIQA. Rapid health technology assessment of alternative diagnostic testing approaches for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Online: Health Information and Quality Authority; 2020 [Available from: <https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/healthtechnologyassessment/rapid-hita-alternative-diagnostic-testing>].

¹³ Esbin MN, Whitney ON, Chong S, Maurer A, Darzacq X, Tjian R. Overcoming the bottleneck to widespread testing: a rapid review of nucleic acid testing approaches for COVID-19 detection. *RNA.* 2020.

¹⁴ Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>

¹⁵ WHO. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. World Health Organization; 2020. [cited 2020 Nov 20]; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>.

¹⁶ Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

-
- ¹⁷ WHO. Timeline of WHO's response to COVID-19 2020 [09. 10. 2020.]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>
- ¹⁸ WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it 2020 [16. 10. 2020.]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- ¹⁹ Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
- ²⁰ WHO. Timeline of WHO's response to COVID-19 2020 [09. 10. 2020.]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>.
- ²¹ WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak 2020 [16. 10. 2020.]. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>.
- ²² EUnetHTA RCRC01 Authoring Team. The current role of antibody tests for novel coronavirus SARS-CoV-2 in the management of the pandemic. https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2020/06/RCR_OT_01-_Antibody-tests-for-SARS-CoV-2_23-06-2020.pdf; 2020. Report No.: RCR01.
- ²³ WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak 2020 [16. 10. 2020.]. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>.
- ²⁴ WHO. Timeline of WHO's response to COVID-19 2020 [09. 10. 2020.]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>.
- ²⁵ WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak 2020 [16. 10. 2020.]. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>.
- ²⁶ ECDC. Surveillance report 2020 [10. 09. 2020.]. Available from: <https://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu/>.
- ²⁷ WHO. Global Surveillance 2020 [updated 10. 09. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331506>.
- ²⁸ WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines 2020 [09. 10. 2020.]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Bzw. Novel-Coronavirus_Landscape_COVID-19abff2b57-1a18-47d2-933f-ac9745f9954f.pdf
- ²⁹ Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618.
- ³⁰ ECDC. Medical information 2020 [15. 10. 2020.]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/facts/questions-answers-medical-info>
- ³¹ CDC. Symptoms of coronavirus 2020 [09. 10. 2020.]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>.
- ³² ECDC. Data-hospital-and-icu-admission-rates-and-current-occupancy-covid-19 2020 [10. 09. 2020.]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/download-data-hospital-and-icu-admission-rates-and-current-occupancy-covid-19>
- ³³ ECDC. Risk assessment on COVID-19 2020 [16. 10. 2020.]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>.
- ³⁴ PRESS Peer Review Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Explanation and Elaboration (PRESS E&E) (cadth.ca), (4.12.2020)
- ³⁵ University of Bristol. QUADAS-2. [no date]. [cited 2020 Nov 16]; Available from: <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/>.
- ³⁶ WHO. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance, 11 September 2020. World Health Organization; 2020. [cited 2020 Oct 30]; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>.