

Damit unsere Kund/innen in einer wachstumsgeprägten Zukunft gut aufgestellt sind

Ein Whitepaper von Frost & Sullivan

SARS-CoV-2-Diagnostik

Wirksamer Einsatz der Point-of-Care- Testung im nächsten Strategieschritt

Von: Atiya Hasan, MD, MBA, Consultant und Sudeep Basu, Ph.D., Practice Leader bei Innovation Services
In Kooperation mit Cepheid



Inhalt

- 3** COVID-19: Hintergrund
- 4** Diagnostische Tests für SARS-CoV-2
- 5** Wahl eines effektiven diagnostischen SARS-CoV-2-Tests
- 7** Point-of-Care-Diagnostik für die Zukunft
- 9** Fazit
- 11** Literaturverweis

COVID-19: Hintergrund

Das vom RNA-Virus SARS-CoV-2 hervorgerufene COVID-19 trat erstmals 2019 in Erscheinung und es dauerte nur wenige Monate, bis es jeden Winkel der Erde erreichte. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erklärte den tödlichen Ausbruch am 11. März 2020 zu einer weltweiten Pandemie. Mehr als 15 Monate später stellt das Virus immer noch ein weitreichendes Problem für das Gesundheitswesen dar. Mehrere Varianten des Coronavirus sind entstanden. Bisher wurden vier Varianten des Virus – Alpha, Beta, Gamma und Delta – von der WHO als besorgniserregende Varianten (Variants of Concern, VoC) eingestuft und werden engmaschig überwacht.¹ Die US-amerikanischen Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) melden, dass die hochansteckende Delta-Variante nun in den USA der dominante Stamm ist.² Bei vier weiteren Varianten – Eta, Iota, Kappa und Lambda – wurden Merkmale einer hohen Übertragungsrate in der Bevölkerung identifiziert; diese Varianten wurden von der WHO als Varianten von Interesse (Variants of Interest, VoI) eingestuft. Die zunehmende Anzahl an Infektionen mit diesen Varianten weist auf ein steigendes Risiko für die öffentliche Gesundheitsversorgung hin. Dies unterstreicht die entscheidende Bedeutung eindeutiger und schneller Tests in den USA und der ganzen Welt.

Als das Terrain noch unbekannt war und es noch keine Impfstoffe oder antivirale Therapeutika gab, bestand das Hauptziel darin, die Ausbreitung des Virus einzugrenzen. Verzögerungen bei Diagnose und Behandlung führten zu verlängerten Krankenhausaufenthalten (bei 50 % der hospitalisierten Patient/innen trat innerhalb einer Woche nach der Infektion Dyspnoe auf und in den schwereren Fällen entwickelte sich daraus ohne rechtzeitige Behandlung ein Atemnotsyndrom³) und unnötiger Quarantäne von Menschen, bei denen das Virus letztendlich nicht nachgewiesen werden konnte. Diagnostische Tests bewährten sich im anfänglichen Kampf und in nachfolgenden Wellen schnell dadurch, dass sie effektive Quarantänemaßnahmen, Kontaktnachverfolgung und effektives klinisches Management ermöglichten.

Doch selbst jetzt, wo COVID-19-Impfstoffe zur Verfügung stehen, ist noch weniger als die Hälfte der US-amerikanischen Bevölkerung (und sind weltweit nur etwa 13 %) vollständig geimpft.⁴ Unbekannte Faktoren wie die Dauer der Immunität und Wirksamkeit von Impfstoffen bei Varianten bedeuten, dass diagnostische Tests auf dem COVID-19-Schlachtfeld noch einige Zeit an vorderster Front eingesetzt werden dürften. Es ist unerlässlich, Arztpraxen, Kliniken und Notaufnahmen mit dem richtigen diagnostischen Test auszustatten.

Ein solcher diagnostischer Test verfügt idealerweise über eine hohe Sensitivität und Spezifität, ist einfach anzuwenden, hat eine kurze Laufzeit und ist skalierbar, wie in Abbildung 1 gezeigt. Mit einem schnellen und genauen Ergebnis können Kliniker/innen umgehend die richtigen Behandlungsentscheidungen treffen. Tests, die auf einfache Weise in Anwesenheit des Patienten durchgeführt werden können, ermöglichen die Früherkennung einer Erkrankung, was zu einer schnelleren Versorgung und geringeren Gesamtversorgungskosten führt. Tests mit höherer Genauigkeit tragen ebenfalls zur Reduktion von Zusatzkosten und Ressourcen aufgrund von Wiederholungs- und Bestätigungstests bei und verringern verlängerte Krankenhausaufenthalte wegen einer verzögerten Diagnose und die unnötige Quarantäne von Menschen.

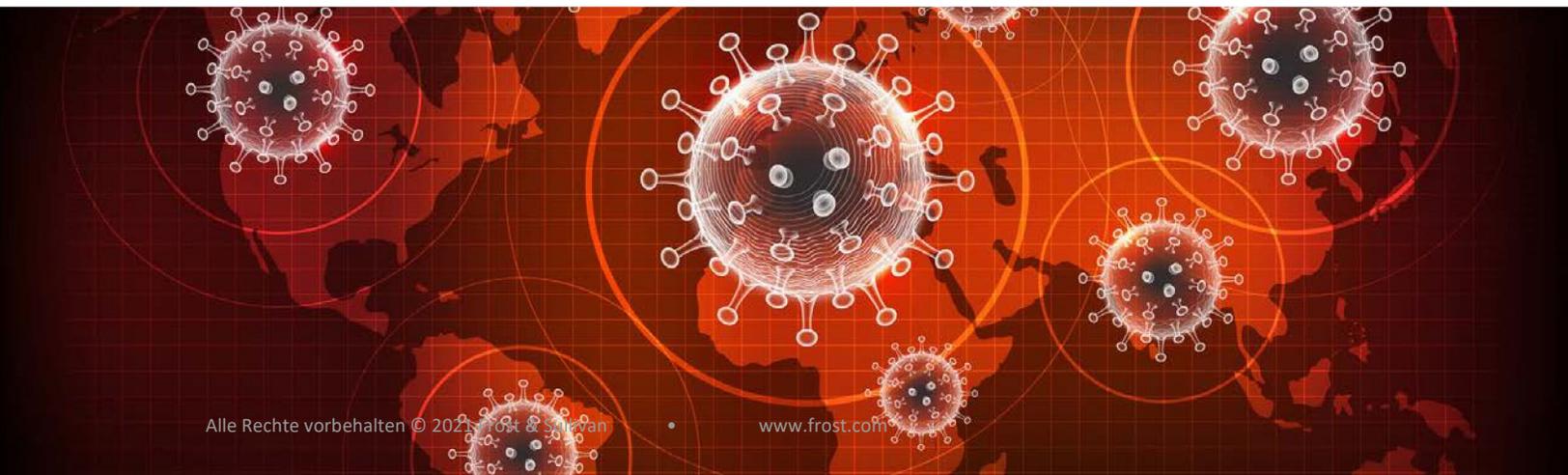
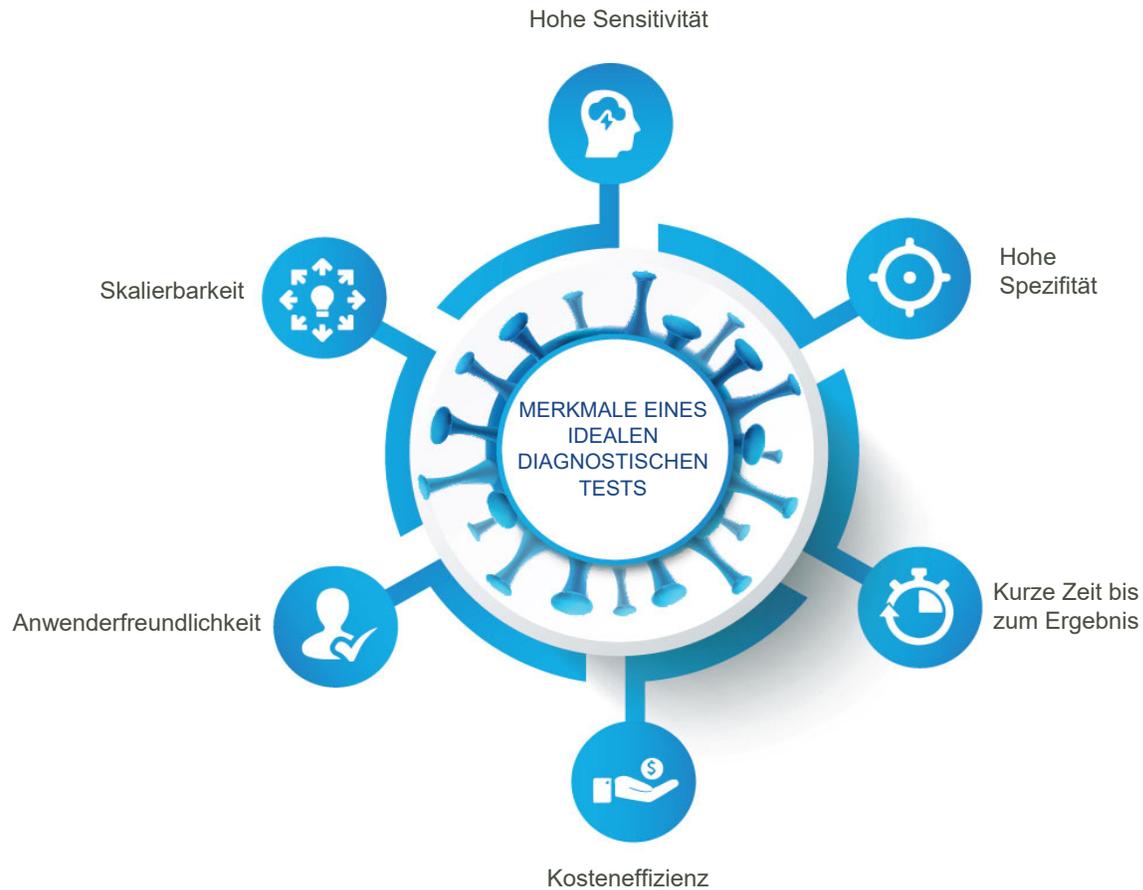


Abbildung 1: Goldstandard-Attribute eines diagnostischen COVID-19-Tests



Diagnostische Tests für SARS-CoV-2

Die US-amerikanischen Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention (CDC) empfehlen derzeit einen diagnostischen Test für alle, die COVID-19-Symptome haben, kürzlich engen Kontakt mit Corona-positiven Patient/innen hatten oder sich in einem Umfeld mit hohem Risiko aufgehalten haben.

Nukleinsäureamplifikationstests (NAAT) und Enzymimmunoassays (EIA) sind die am häufigsten eingesetzten Tests.

- **NAAT** weisen die Anwesenheit von RNA (dem genetischen Material des SARS-CoV-2-Virus) in Nasen- oder Nasenrachenabstrichen nach. Bei dem hauptsächlich verwendeten RT-PCR-Test (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) erfolgen Extraktion und Reinigung der RNA sowie präzise Temperaturzyklen für die Amplifikation. Die isothermale Amplifikation ist eine alternative NAAT-Technologie, bei der für den Amplifikationsprozess eine konstante Temperatur verwendet wird.
- **EIA** sind Schnelltests, die die Anwesenheit von Virus-Antigenen in einer Probe nachweisen, indem mithilfe eines enzymgebundenen Antikörpers ein Substrat in ein fluoreszierendes oder gefärbtes Endprodukt verwandelt wird. Antigen-Schnelltests weisen die Anwesenheit von Virusproteinen in Nasen- oder Nasenrachenabstrichen nach. Antikörper-Schnelltests wiederum weisen die Wirtsantwort auf das Virus (IgG oder IgM) nach; Antikörpertests werden aber nicht zur Diagnose verwendet.

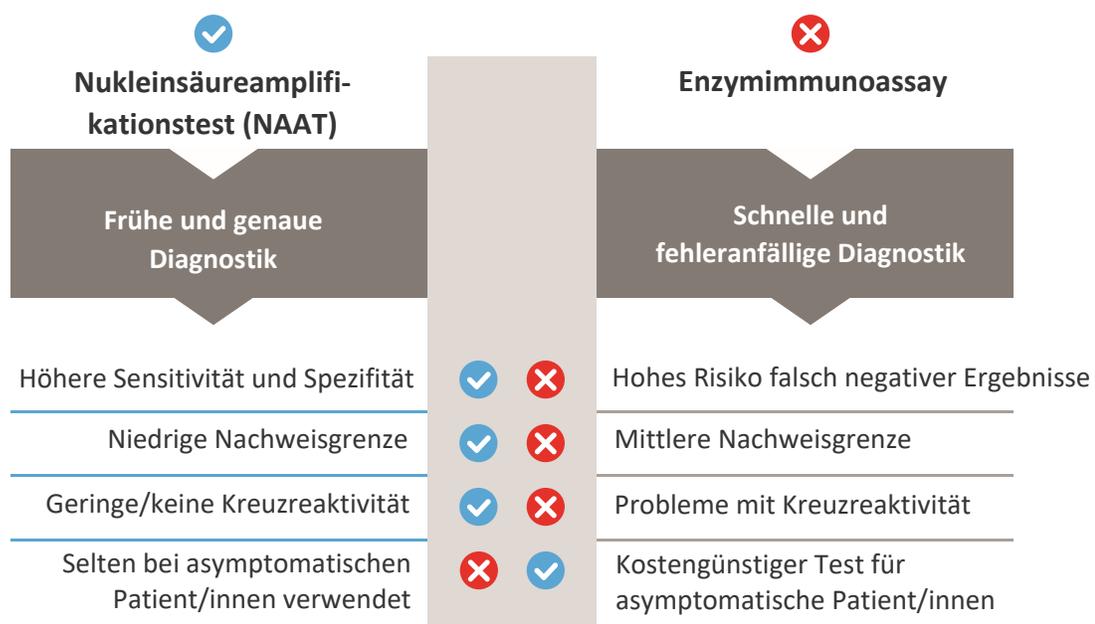
Wahl eines effektiven diagnostischen SARS-CoV-2-Tests

Aufgrund ihrer Schnelligkeit und Genauigkeit werden NAAT zur Erkennung einer SARS-CoV-2-Infektion empfohlen und gelten bei den US-amerikanischen CDC als Bestätigungstests. Der Goldstandard ist der RT-PCR-Test, doch seine Komplexität bedeutete anfangs, dass ihn nur hochqualifizierte Techniker/innen in einem Labor durchführen konnten, das nach den Vorschriften der Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) von 1988 für den Umgang mit moderat- bis hochkomplexen Testsystemen zertifiziert war. Die Zentralisierung der Testungen führte zu Laufzeiten von mehreren Tagen, was die Bemühungen zur Eindämmung der Pandemie ausbremste und Menschen von den Testzentren fernhielt – aus Angst vor Quarantäne oder einfach wegen der belastenden Zeit der Ungewissheit bis zum Erhalt der häufig verspäteten Testergebnisse.

Aus diesen und anderen Gründen wurde die Point-of-Care(POC)-Diagnostik die Modalität der Wahl. Die Vorteile schneller klinischer Entscheidungen, eine effektive Kontaktnachverfolgung und die Anordnung einer Quarantäne nur bei tatsächlicher Erfordernis, beförderten das Testen in weiteren Teilen der Bevölkerung.

Antigen-Schnelltests sind tragbar und haben eine Laufzeit von lediglich 15 bis 30 Minuten; sie sind jedoch auch weniger genau als NAAT, wie in Abbildung 2 dargestellt. Das SARS-CoV-2-Antigen kann fünf bis sieben Tage nach Auftreten der ersten Symptome von selbst wieder aus dem Körper verschwinden, wodurch der Test falsch negativ ausfällt. Das hohe Risiko falsch negativer Ergebnisse ist der größte Nachteil von Antigentests. Da SARS-CoV-2-Antikörper auch einige Monate nach der Infektion noch im Blut vorhanden sind, können Serologietests keine aktuelle Infektion nachweisen. Im Gegensatz dazu wird bei den NAAT das genetische Material des Virus amplifiziert. Daher können diese Tests eine Infektion nachweisen, selbst wenn die Viruslast gering ist. Dies reduziert die Anzahl falsch negativer Ergebnisse und qualifiziert diese Tests für die Früherkennung. Die Verwendung geeigneter Primer verhindert eine Kreuzreaktivität und die Amplifikation anderer Typen viraler RNA. Das System verfügt über eine eingebaute Redundanz der Zielsequenzen, sodass Sensitivität und Spezifität sehr hoch sind.

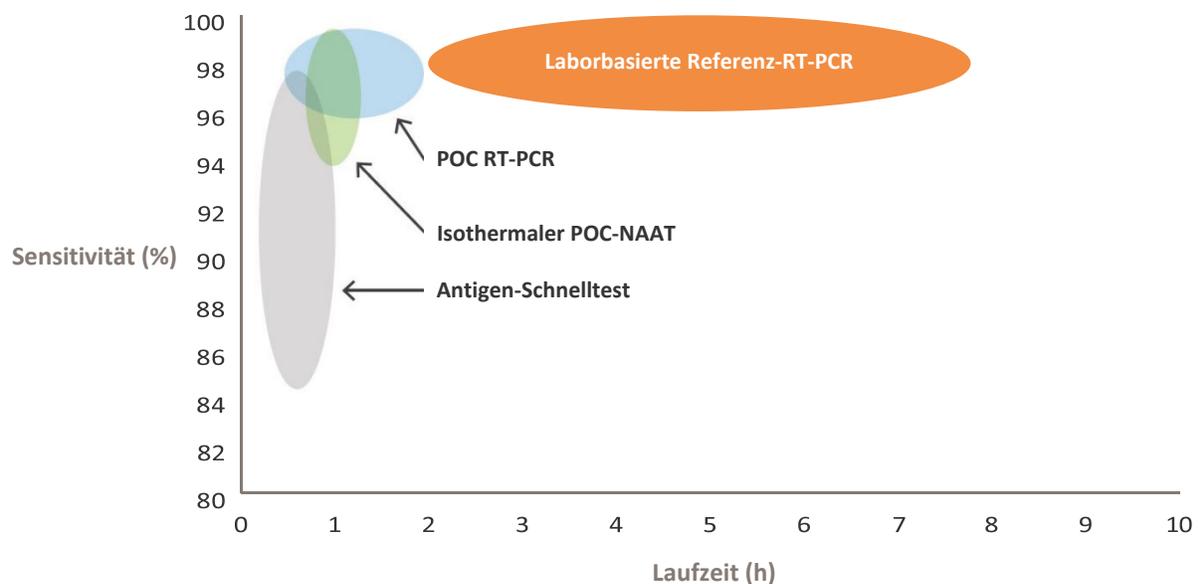
Abbildung 2: NAAT und Enzymimmunoassay im Vergleich



Daher stellt das CDC einen komplizierten Algorithmus auf, der auf einen Antigentest folgen soll. In der Praxis wird danach häufig zur Bestätigung ein NAAT durchgeführt.⁵ Antigen-Schnelltests, die zum primären Screening einer Population patientennah durchgeführt werden, sind etwa 100-mal weniger sensitiv als RT-PCR-Tests.⁶ Wenn die Ergebnisse der Antigen-Schnelltests den Symptomen und der Expositionsvorgeschichte widersprechen, werden die Patient/innen zum Wiederholungstest oder einem bestätigenden NAAT wieder einbestellt. Dies erhöht die Belastung der Patient/innen, des medizinischen Personals und des Labors (in einigen Fällen werden die Kosten für diese komplette Testfolge nicht in vollem Umfang erstattet). Daher spielt die Genauigkeit bei der Zweckmäßigkeit eines POC-Tests eine größere Rolle.

In Zukunft werden NAAT mit kurzer Laufzeit, inhärenter hoher Genauigkeit, einfacher Anwendung und Auslegung für Point-of-Care-Settings für ein effektives COVID-19-Management von extrem hohem Wert sein. In Abbildung 3 ist die Sensitivität gegenüber der Laufzeit von Antigen-Schnelltests, laborbasierter RT-PCR, POC RT-PCR und isothermaler Amplifikation am Point-of-Care grafisch dargestellt. Im Vergleich zu Antigen-Schnelltests haben POC RT-PCR- und isothermale NAAT-Technologien am Point-of-Care zwar eine geringfügig längere Laufzeit, doch ihre Sensitivität ist höher. Obwohl die isothermale NAAT-Technologie weniger komplexe Instrumente erfordert und die Laufzeit mit 20 bis 30 Minuten kürzer ist,² erklärte die WHO RT-PCR-Tests aufgrund ihrer höheren Genauigkeit zum Goldstandard für den SARS-CoV-2-Nachweis.⁷ Ein Gremium der Infectious Diseases Society of America (IDSA) schlägt vor, dass ein schneller isothermaler NAAT akzeptabel sein kann, wenn RT-PCR-Schnelltests und laborbasierte NAAT nicht zur Verfügung stehen, empfiehlt aber eine Bestätigung mit einem der anderen Tests, wenn ein negatives Ergebnis nicht zum klinischen Verdacht passt.⁸

Abbildung 3: Sensitivität und Laufzeit von diagnostischen COVID-19-Tests



Wie in Abbildung 4 zu erkennen ist, übertrifft die POC RT-PCR die laborbasierte Batch-RT-PCR mit hohem Durchsatz im Hinblick auf Schnelligkeit, Skalierbarkeit, einfache Anwendung und Gesamtkosten und lässt Antigen-Schnelltests und isothermale POC-NAAT bei der Genauigkeit hinter sich. Trotz der geringen Anschaffungskosten für Antigen-Schnelltests führt die Notwendigkeit von Wiederholungstests und Bestätigungs-NAAT in Referenzlabors zu höheren Gesamtkosten oder Verbrauchskosten für die COVID-19-Diagnostik.⁹ Da POC RT-PCR-Tests patientennah eine genaue Diagnose ermöglichen, sind bei ihnen keine Bestätigungstests in Referenzlabors nötig. Der Transport einer Probe in ein Labor entfällt, was wiederum Zeit spart und zudem kosteneffizient ist. Die kurze Laufzeit im Vergleich zu den laborbasierten RT-PCR-Tests kann schnelle klinische Entscheidungen, effektive Kontaktnachverfolgung und frühzeitige Quarantäne ermöglichen.

Abbildung 4: Vergleich der Merkmale von diagnostischen COVID-19-Tests

	Merkmale eines idealen diagnostischen Tests				
	Genauigkeit	Zeit bis zum Ergebnis	Einfache Anwendung	Skalierbarkeit	Kosteneffizienz
EIA-Schnelltest	Gering ✗	Kurz ✓	Sehr einfach ✓	Mittel —	Hohe Verbrauchskosten ✗
RT-PCR mit hohem Durchsatz	Hoch ✓	Lang ✗	Mittel —	Gering ✗	Hohe Verbrauchskosten ✗
POC RT-PCR	Hoch ✓	Kurz ✓	Sehr einfach ✓	Hoch ✓	Geringe Verbrauchskosten ✓
Isothermaler NAAT	Mittel —	Kurz ✓	Mittel —	Mittel —	Geringe Verbrauchskosten ✓

Point-of-Care-Diagnostik für die Zukunft

Gesundheitsexpert/innen erwarten, dass COVID-19 endemisch wird. Wenn die Menschen wieder an ihre Arbeitsplätze, in die Schulen und zu öffentlichen Veranstaltungen zurückkehren und die Reisebeschränkungen auf der ganzen Welt wieder gelockert werden, könnten kommunale POC RT-PCR-Testzentren die Impfzentren ergänzen, um gemeinsam das Virus in Schach zu halten. Krankenhäuser und Kliniken könnten routinemäßig Personal und Patient/innen mit hohem Risiko screenen und Pflegeheime hätten ein weiteres Mittel zur Hand, um die Sicherheit ihrer Bewohner/innen zu gewährleisten.

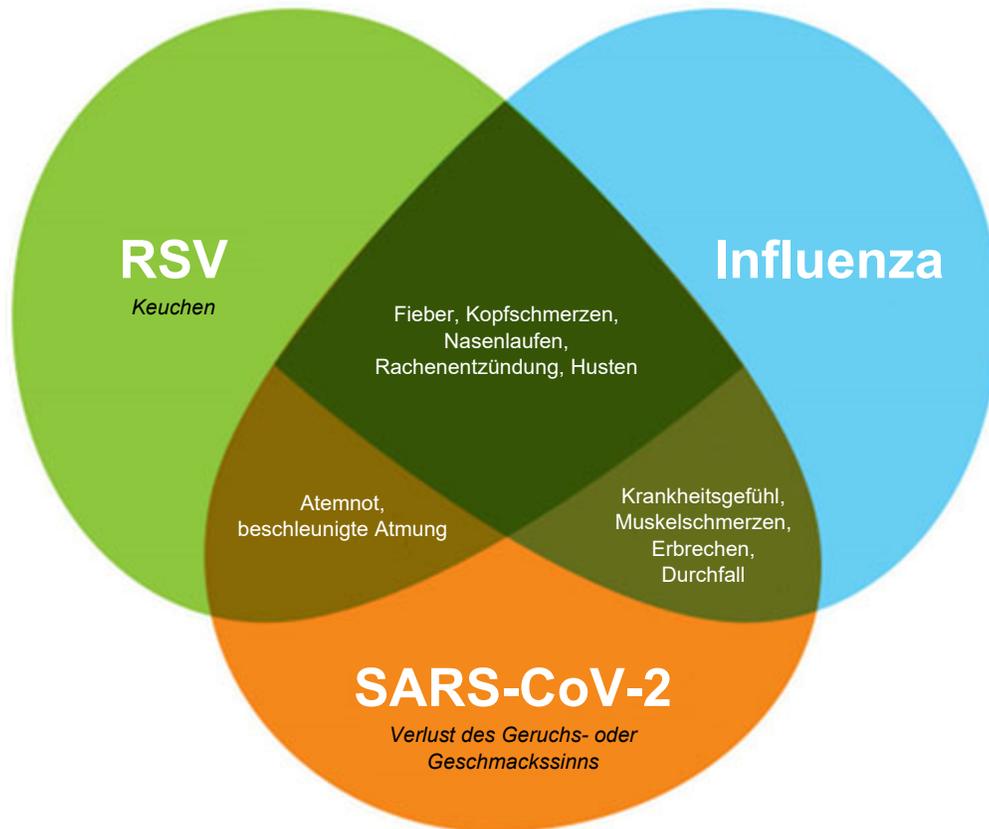
Bei der Wiederaufnahme elektiver klinischer Eingriffe wird die schnelle und genaue Diagnose von COVID-19-Infektionen in den Krankenhäusern die betriebliche Effizienz steigern. Ein besseres Patientenmanagement ergibt sich dann in Pflegeheimen, wenn eine POC RT-PCR-Ausrüstung vor Ort oder in einer nahegelegenen Praxis bzw. Klinik zur Verfügung steht. Des Weiteren sind skalierbare und patientennahe Produktsysteme von Vorteil, wenn die Anzahl an Tests bei einer geimpften Bevölkerung von Tag zu Tag schwankt.¹⁰

Die geringere Genauigkeit bei Antigen-Schnelltests im Vergleich zu NAAT wird bei geimpften Populationen, in denen die Prävalenz von Patient/innen mit COVID-19-Symptomen gering ist, ein größeres Problem darstellen. Die Rate falsch positiver Ergebnisse ist von der Wahrscheinlichkeit, dass Vortests durchgeführt werden und der Testspezifität abhängig. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass in einer geimpften Bevölkerung auf COVID-19 vorgetestet wird. Zudem wird durch die niedrige Spezifität von Antigentests die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse erhöht. NAAT werden wieder als Bestätigungstests vorgeschlagen, wenn der Test mit einem Antigen-Schnelltest bei Patient/innen in einer Population mit niedriger Prävalenz positiv ausfällt.¹¹

Darüber hinaus können im Laufe der Zeit Mutationen im SARS-CoV-2-Virusgenom die Virusproteine verändern, wodurch Antigen-Schnelltests unwirksam werden könnten. In der Vergangenheit hatten Antigenshift und -drift während der Grippezeit 2007–2008 und der H1N1-Pandemie im Jahr 2009 Auswirkungen auf die Sensitivität von Schnelltests zum Antigennachweis für das Influenzavirus.¹² Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) äußert die Vermutung, dass Virusgenmutationen weniger wahrscheinlich Auswirkungen auf molekulare Tests haben, die auf mehrere Gene ausgerichtet sind.¹³ Bei RT-PCR-Diagnostika, die nach mehreren Gensequenzen suchen, ist die Wahrscheinlichkeit falsch negativer Ergebnisse geringer.

RT-PCR-basierte Multiplex-Tests, mit denen auch andere virale Pathogene nachgewiesen werden können, sind für Ärzt/innen ein Segen. Angesichts der Tatsache, dass das durch das SARS-CoV-2-Virus hervorgerufene COVID-19 die gleichen Symptome zeigt wie die vom respiratorischen Synzytial-Virus und den Influenzaviren A und B hervorgerufenen Erkrankungen (wie in Abbildung 5 gezeigt), kann eine korrekte COVID-19-Diagnose insbesondere während der Erkältungszeit eine Herausforderung darstellen. Ein RT-PCR-basierter Multiplex-Assay, der Atemwegserkrankungen auslösende Viren direkt in Anwesenheit des Patienten nachweist und differenziert, ermöglicht dann ein geeignetes Patientenmanagement und schnelle klinische Entscheidungen über den Behandlungsverlauf.

Abbildung 5: Symptome bei Infektion mit SARS-CoV-2, respiratorischem Synzytial-Virus und Influenzaviren



Quellen: <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm>, <https://www.cdc.gov/rsv/about/symptoms.html>, Zur Verwendung unter der Notfallzulassung der US-amerikanischen FDA

Fazit

Die Gesundheitsexpert/innen sind sich einig, dass die Welt wachsam bleiben sollte, da die COVID-19-Impfquote nur langsam steigt und dem Impfen gegenüber weiterhin eine zögerliche Haltung besteht. Die Ausstattung von Laboratorien, Arztpraxen und Notaufnahmen mit hochpräziser und schneller POC RT-PCR-Technologie wird wegweisend sein, denn damit können Gesundheitsdienstleister zuverlässig COVID-19 von anderen Atemwegserkrankungen unterscheiden und geeignete Maßnahmen zur schnellen Eindämmung von Ausbrüchen treffen. Diese Technologie wird zu einem kosteneffizienten, routinemäßigen Screening-Tool für Hochrisiko-Einrichtungen und kann an den Bedarf der jeweiligen Bevölkerung angepasst werden.

Durch die COVID-19-Pandemie haben Komplexität und ineffiziente Abläufe in der klinischen Versorgung, von der Erstversorgung bis zu den Notaufnahmen, signifikant zugenommen. Eine Durchführung der Tests in einer „patientennäheren“ Umgebung auf einer modernen Technologie, wie der POC RT-PCR, verringert die Komplexität, die Zeit bis zum Ergebnis und die Ungewissheit für die Patient/innen drastisch. Damit wird der Ablauf auch für Gesundheitsdienstleister effizienter, was eine höhere Zufriedenheit der Patient/innen und eine höhere Rentabilität nach sich zieht. Außerdem nimmt die Akzeptanz seitens der Kostenträger, die die Senkung der „echten Diagnostikkosten“ als größeren Vorteil einer POC RT-PCR im Blick haben, wahrscheinlich zu. So werden die Interessen aller Segmente des Ökosystems in Einklang gebracht und gleichzeitig wird dazu beigetragen, das größere Ziel einer Minderung des durch COVID-19 entstehenden Schadens zu erreichen.

Skalierbare RT-PCR-basierte Multiplex-Formate können das nachhaltige Testen in Notaufnahmen, Arztpraxen und an anderen patientennahen Standorten erleichtern und zugleich die „echten Diagnostikkosten“ für die/den einzelne/n Patient/in, für klinische Zentren und für die Gesellschaft insgesamt senken.

Literaturverweis

- 1 World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Accessed July 20, 2021. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- 2 Centers for Disease Control and Prevention. Variant Proportions. Accessed July 20, 2021. https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-proportions.html#variant-proportions
- 3 Salim MSA, Adebisi MK. Past, present and future of pandemics (COVID-19). *J Infect Dis Epidemiol.* 2020; 6:119.
- 4 Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Accessed July 20, 2021. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- 5 Centers for Disease Control and Prevention. Antigen Test Algorithm. Accessed June 21, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/Antigen_Testing_Algorithm_2020-12-14_v03_NO_DRAFT_SPW_508.pdf
- 6 Valera E, Jankelow A, Lim J, et al. COVID-19 point-of-care diagnostics: present and future. *ACS Nano.* 2021;5: 7899-7906.
- 7 World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: Interim guidance. Published March 2, 2020. Accessed June 21, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
- 8 Infectious Disease Society of America. IDSA guidelines on the diagnosis of COVID-19: molecular diagnostic testing. Published December 23, 2020. Accessed June 21, 2021. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
- 9 Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2. Accessed August 10, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-testsguidelines.html#evaluating-test-results>
- 10 Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, van Belkum A, Koslakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Microbiol.* 2021; 19(3):171-183.
- 11 Peeling RW, Olliaro PL, Boeras DI, Fongwen N. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *Lancet Infect Dis.* 2021; S1473-3099(21)00048-7.
- 12 Welch DF. Point-Counterpoint: Role of Rapid Immunochromatographic Antigen Testing in Diagnosis of Influenza A Virus 2009 H1N1 Infection. *Journal of Clinical Microbiol.* 2020; 48(1): 22-25.
- 13 U.S. Food & Drug Administration. SARS-CoV-2 viral mutations: impact on COVID-19 tests. Updated June 3, 2021. Accessed June 21, 2021. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-andmedical-devices/sars-cov-2-viral-mutations-impact-covid-19-tests>

F R O S T  S U L L I V A N

Wachstum ist eine Reise. Wir sind Ihr Begleiter.

Seit über sechs Jahrzehnten liefern Frost & Sullivan Unternehmen, Regierungen und Investoren handlungsorientierte Erkenntnisse, was zu immer wieder neuen innovativen Wachstumsmöglichkeiten führt, die unseren Kund/innen eine Maximierung ihres wirtschaftlichen Potenzials, die Orientierung bei neuen Mega-Trends und die Gestaltung einer Zukunft ermöglichen, die auf nachhaltigem Wachstum basiert.

Kontaktaufnahme: Diskussion starten

Der Inhalt dieser Seiten unterliegt dem Copyright ©2021 Frost & Sullivan.