

De accurateheid van diagnostische testen voor covid-19

Referentie

Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, et al. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control* 2021;49:21-9. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.07.01

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Klinische vraag

Wat is de diagnostische accurateheid van de verschillende SARS-CoV-2 testen?

Achtergrond

Het stellen van de juiste diagnose was een uitdaging van bij de start van de covid-19-pandemie. Deze respiratoire infectie heeft vele gedaanten en begint meestal met milde symptomen, die klinisch moeilijk te onderscheiden zijn van andere virusinfecties. Een kleine fractie van de infecties evolueert naar een ernstige vorm met vooral een respiratoire insufficiëntie op de voorgrond. Uiteindelijk is de *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR)-test wereldwijd uitgegroeid tot de gouden standaard. Hierbij wordt RNA van het SARS-CoV-2-virus opgespoord in respiratoire afnames zoals een nasopharyngeale wisser (1). In een zeer kort tijdsparce werd ook in België de testcapaciteit enorm opgeschaald mede dankzij een succesvolle automatisering. Naast deze RT-PCR-test kunnen er ook IgM- en IgG-antistoffen worden opgespoord in bloedstalen als bewijs van een doorgemaakte infectie, maar deze zijn pas 1 tot 3 weken na de start van de symptomen detecteerbaar. Tevens beschikken we nu ook over antigenetests, die meestal als sneltest worden ingezet. Voor elk type van test brengt een veelvoud aan fabrikanten verschillende testen op de markt met telkens specifieke kenmerken en eigen mate van diagnostische accurateheid (2). Daarnaast zijn de doelstellingen van testen voor covid-19 gaandeweg geëvolueerd van louter diagnostisch middel voor gehospitaliseerde patiënten naar een manier om de pandemie in te dijken via isolatie en quarantaine, ook van asymptomatische personen (3).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed en Scopus; tot april 2020
- aanvullend handmatige zoektocht in referentielijsten van geïncludeerde studies en in de grijze literatuur (zoals Google Scholar)
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: evaluatie van gelijk welke methode om de diagnose van een SARS-CoV-2 (covid-19)-infectie te stellen, gebruikmakend van elk mogelijk menselijk biologisch materiaal en waarbij de accurateheid (sensitiviteit en specificiteit) gerapporteerd wordt
- exclusie van studies niet gepubliceerd in een Latijns lettertype
- uiteindelijk includeerde men 16 studies (n=2 297 patiënten) in de systematische review; 14 van de 16 studies waren uitgevoerd in China; alle studies waren retrospectieve observationele cohortstudies; 14 studies werden geïncludeerd in een meta-analyse.

Bestudeerde populatie

- de testgroep bestond uit covid-19-patiënten waarbij de diagnose vooraf werd vastgesteld met een RT-PCR-test op een respiratoir staal (=referentietest)
- slechts 6 studies hadden ook een controlegroep met covid-19-negatieve patiënten.

Uitkomstmeting

- sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve likelihood ratio (LR+ en LR-) van CT thorax en van RT-PCR-test of immunologische test op naso-pharyngeale wisser, nasopharyngeaal aspiraats, keelwisser, bloed, speeksel, sputum, urine, stoelgang en rectale wisser (indextesten) in vergelijking met RT-PCR-test op een respiratoir staal (referentietest).

Resultaten

- 3 studies gaan na voor welke gensequentie de RT-PCR-test het gevoeligst was (het minste aantal kopieën) om SARS-CoV-2 op te sporen
- CT thorax heeft een sensitiviteit van 91,9% (95% BI van 89,8 tot 93,7), een specificiteit van 25,1% (95% BI van 21,0 tot 29,5), een LR+ van 1,19 (95% BI van 0,93 tot 1,52) en een LR- van 0,3 (95% BI van 0,04 tot 2,12) (N=6 studies met I² van 32,8% tot 92,9%)
- immunologische testen met bepaling van IgM en IgG samen op bloed (bloedstaal en vingerprik), serum of plasma hebben een sensitiviteit van 84,5% (95% BI van 82,2 tot 86,6), een specificiteit van 91,6% (95% BI van 86,0 tot 95,4), een LR+ van 7,60 (95% BI van 3,90 tot 14,81) en een LR- van 0,17 (95% BI van 0,04 tot 0,69) (N=4 studies met I² van 0% tot 99%); immunologische testen met alleen bepaling van IgM of IgG waren minder gevoelig (sensitiviteit respectievelijk 77% (95% BI van 74,5 tot 79,5) en 69,4 (95% BI van 66,6 tot 72,1) (N=5 studies); immunologische testen met alleen bepaling van IgG waren ook minder specifiek (specificiteit 69,4% (95% BI van 66,6 tot 72,1) (N=5 studies)
- de sensitiviteit van de RT-PCR-test bedraagt slechts 24,1% (95% BI van 16,7 tot 33,0) op rectale wisser of stoelgang, 0% (95% BI van 0,0 tot 3,7) op urine, 7,3% (95% BI van 4,1 tot 11,7) op plasma, maar is beter op sputum (97,2% met 95% BI van 90,3 tot 99,7), speeksel (62,3% met 95% BI van 54,5 tot 69,6) en naso-pharyngeale aspiraats/wisser of keelwisser (73,7% met 95% BI van 68,1 tot 78) (N=7 studies met I²>50%); 2 studies met een controlegroep met covid-19-negatieve patiënten tonen voor de RT-PCR-test een specificiteit van 100% (95% BI van 69,2 tot 100) op stoelgang, urine, bloed, neuswissers, 98,6% (95% BI van 92,5 tot 100) op keelwissers en 90,0% (95% BI van 73,5 tot 97,9) op sputumstalen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de RT-PCR-test de gouden standaard blijft voor de diagnose van covid-19 in sputumstalen. Ze raden echter wel aan om verschillende diagnostische testen te combineren om een optimale sensitiviteit en specificiteit te bereiken.

Financiering van de studie

Wetenschappelijke fonds van de Braziliaanse overheid.

Belangenconflicten van de auteurs

Niet aangegeven.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Voor deze systematische review en meta-analyse over diverse diagnostische testen voor covid-19 kon men zich alleen baseren op in 2020 gepubliceerde en hoofdzakelijk uit China afkomstige studies. De zoekstrategie, de selectie van artikels, de data-extractie en de kwaliteitsbeoordeling zijn nauwkeurig uitgevoerd door twee onafhankelijke auteurs volgens de bestaande richtlijnen van de Cochrane Collaboration. De rapportering van de systematische review gebeurde volgens de Preferred

Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies (**PRISMA-DTA**). De kwaliteit van de geïncludeerde studies beoordeelde men globaal als ‘matig’ op basis van het **QUADAS-2**-instrument. Een kwart van de studies gaf geen beschrijving van de manier waarop de patiënten geselecteerd waren en in 46% van de studies includeerde men vooraf gediagnosticeerde covid-19-gevallen. Dat kan het risico van selectiebias verhoogd hebben en heeft ook implicaties voor de extrapolatie van de testresultaten. Bovendien zijn alle studies retrospectief uitgevoerd op historische stalen en werd er vooral gekeken naar de accuraatheid van de testen in een laboratoriumsetting. De auteurs oordelen echter zelf dat er geen probleem is met de extrapolatie van de gegevens naar de klinische setting. Tachtig procent van de studies rapporteerde correct over de gebruikte index- en referentietest, alhoewel slechts 20% het tijdsinterval tussen de uitvoering van beide testen aangaf. Een lang tijdsinterval zou het resultaat van de test beïnvloed kunnen hebben door bijvoorbeeld een degradatie van het RNA tijdens de bewaring. Voor meta-analyses met grote statistische heterogeniteit voerden de auteurs sensitiviteitsanalyses uit, maar deze leverden geen andere resultaten op.

Interpretatie van de resultaten

De RT-PCR-test van een respiratoir staal wordt algemeen aanzien als de gouden standaard voor de diagnose van covid-19 (1). Nochtans is er discussie over de ideale gouden standaard waartegenover de RT-PCR-test zelf geëvalueerd zou kunnen worden. De RT-PCR-test kan geen onderscheid maken in het te verwachten klinisch verloop van zeer mild tot zeer ernstig. Buiten het feit dat men bij een positieve test kan beslissen om een positieve covid-19-patiënt te isoleren, heeft het testresultaat daarom geen impact op de individuele aanpak tenzij in het vermijden van zinloze behandelingen (zoals ten onrechte voorschrijven van antibiotica). De RT-PCR-test meet alleen de aanwezigheid van een klein stukje RNA van het virus. Aan de hand van het aantal keer dat het gevonden RNA vermenigvuldigd moet worden om te kunnen detecteren, krijgt men indirect een indicatie van de virale lading. Dit wordt door de medische laboratoria aangegeven met de Ct-waarde (Cycle threshold value). Hoe lager dit cijfer is, hoe minder het RNA vermenigvuldigd moet worden om door fluorescentie gedetecteerd te kunnen worden en dus, hoe hoger de virale lading is. Deze test maakt echter geen onderscheid tussen levend en dood virusmateriaal en bovendien is de hoeveelheid RNA afhankelijk van de kwaliteit van de staalafname. Dat hypothekeert de mogelijkheid van de test om besmettelijkheid aan te tonen. De echte gouden standaard om de besmettelijkheid in te schatten is de praktisch moeilijk uitvoerbare virale kweek op celculturen (2,4).

Om de performantie van verschillende diagnostische testen te kunnen beoordelen is het belangrijk om telkens de klinische voorselectie en de voorkans te kennen (5). Als de voorkans laag is, dan zal de groep vals-positieven relatief toenemen tegenover de echt-positieven; omgekeerd, als de voorkans hoog is, dan zal vooral de groep vals-negatieven relatief groeien ten opzichte van de echt-negatieven. Dat impliceert dat evenredig met een daling van de voorkans de positief voorspellende waarde zal dalen (6). Vals-positieve testresultaten gaan gepaard met tal van nadelen en kosten, zoals bijvoorbeeld de kosten verbonden met een onterechte quarantaine/isolatie, een item waarover momenteel weinig gesproken wordt (7). Tevens moeten we ook een onderscheid maken tussen laboratoriumvaliditeit en klinische validiteit. Daarnaast werd een asymptomatische groep niet specifiek bekeken en de gevoeligheid van de RT-PCR in deze groep zal mogelijk lager zijn door een lagere virale lading.

Als je weet dat covid-19 een incubatietijd heeft van 5 dagen alvorens er symptomen optreden en de eerste 2 dagen na de start van de symptomen in 30-40% van de gevallen de RT-PCR-test nog negatief zal zijn, kan dit alleen maar het aantal vals-negatieven verhogen en de klinische gevoeligheid van de test verlagen, zeggen de auteurs van de hier besproken studie. Anderzijds zijn er patiënten die na het doormaken van covid-19 nog lang positief scoren op een RT-PCR-test zonder dat ze nog besmettelijk zijn (2). Hierdoor stijgt het aantal vals-positieven en daalt de klinische specificiteit als men voor ogen heeft om de besmettelijkheid te beoordelen. Voor het stellen van de diagnose van (doorgemaakte) covid-19 zal de specificiteit echter onveranderd blijven.

Het beoogde doel van een test is dus een belangrijke parameter om mee in rekening te brengen wanneer men de accuraatheid van de test wenst te beoordelen. Dient de test om bij klinisch vermoeden (specifieke symptomen) de diagnose te bevestigen en zo een gepaste opvolging, isolatie

en behandeling te kunnen opstarten, dan is de RT-PCR de meest accurate test met de beperkingen hierboven aangegeven. Is het doel om asymptomatische personen (al of niet hoog-risico contacten) te testen om hen zo vroeg en voldoende lang in quarantaine te plaatsen, dan stelt het probleem zich dat hierover onvoldoende studies zijn uitgevoerd (6). Zoals hoger reeds aangehaald zal vooral de gevoeligheid in deze setting danig dalen. De vraag mag dus gesteld worden of een quarantaine van asymptomatische hoogrisicocontacten zonder test niet voldoende is om het doel van transmissievermindering te bereiken. In uitbreiding mikt men in de ‘test-en-tracing’-strategie op het achterhalen van een infectiebron om verdere besmettingen te voorkomen. Dat kan nuttig zijn om wetenschappelijke redenen, maar zal in de praktijk niet werken om transmissie te voorkomen wanneer de snelheid waarmee men de verschillende personen test en de tijd die men nodig heeft om een testresultaat te bekomen en hoogrisicocontacten te contacteren langer is dan 3 dagen na de initiële besmetting (8). Een ander doel van testen is van epidemiologische aard, namelijk het in kaart brengen en opvolgen van een epidemie in een grotere populatie. Door serologische testen met opsporing van IgM en IgG te gebruiken in steekproeven (peilpraktijken en ziekenhuizen) kan men iets te weten komen over de verworven immuniteit in de bevolking. Op individueel niveau heeft deze test echter minder klinisch nut, tenzij om een doorgemaakte infectie te bewijzen, hoewel de antistoffen maar tijdelijk meetbaar blijven (1-3). Een nieuwe doelstelling van testen is het vroeg opsporen van nieuwe varianten/mutaties. Ook hier kan men gebruik maken van steekproeven in specifieke groepen (reizigers die terugkeren uit een zone waar de nieuwe variant hoogprevalent is). De gevoeligheid van de RT-PCR-testen voor nieuwe mutanten moet echter strikt opgevolgd worden, want als er in de specifieke RNA-sequenties, die in de test gebruikt worden, een belangrijke verandering optreedt, dan herkent de RT-PCR-test het virus niet meer volledig en zal hij een vals-negatief resultaat geven (2). Geen enkele studie beoordeelde het effect van fouten in de afnametechniek (te weinig staalafname, contaminatie, problemen met transport en bewaring) op de performantie van de testen (6). Deze systematische review publiceerde geen resultaten van antigen testen en specifieke sneltesten. In het algemeen zijn deze minder gevoelig, maar geven zij een snel resultaat en zijn ze iets minder duur. Hun specifieke plaats en nut moet nog worden bepaald.

Andere studies

Een gelijkaardige systematische review en meta-analyse werd onlangs gepubliceerd en includeerde studies tot 4 mei 2020 (6). Hierbij werden heel wat meer studies geselecteerd: N=38 voor moleculaire coronavirus-testen en N=25 voor antilichaamtesten. De meeste studies werden uitgevoerd in hospitalen bij patiënten met ernstige covid-19. De auteurs kwamen tot een sensitiviteit van 87,8% (95% BI van 81,5 tot 92,2) voor de RT-PCR-test. Omdat de meeste studies geen controlegroep gebruikten, kon er geen specificiteit bepaald worden. In de studies met een controlegroep waren de auteurs bovendien onzeker over de waarde van de referentietest. Voor de immunologische testen gaven zij alleen een range aan van sensitiviteit (van 18,4% tot 96,1%) en specificiteit (van 88,9% tot 100%) wegens de heterogeniteit in testmethodes. De auteurs merkten nog op dat er veel bias en onduidelijke rapportering bestond over de patiëntselectie, er een gebrek was aan een goede uniforme gouden standaard en er geen studies waren om het effect op patiëntmanagement aan te tonen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De RT-PCR-test is de gouden standaard voor de klinische diagnose van covid-19 bij symptomatische personen. Sciensano geeft de volgende prioriteitenlijst van personen waarvoor een RT-PCR-test aangewezen is (3):

1. ieder persoon die voldoet aan de definitie van een mogelijk geval van covid-19
2. onderzoek van clusters in collectiviteiten en ziekenhuizen
3. asymptomatische hoogrisicocontacten van een geval van covid-19
4. patiënten waarvoor een ziekenhuisopname vereist is, inclusief een eerste opname in het dagziekenhuis
5. elke nieuwe bewoner van een residentiële collectiviteit, in het bijzonder van ouderenzorginstellingen
6. reizigers die terugkeren uit een hoog endemisch gebied (rode zone).

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse bevestigt de plaats van RT-PCR-test als meest accurate test in het bevestigen of uitsluiten van covid-19, hoewel de diagnostische waarde bij ambulante patiënten met weinig symptomen en bij asymptomatische patiënten onvoldoende werd onderzocht. Evenmin werd de waarde van de RT-PCR-test onderzocht voor andere doeleinden dan diagnosestelling. Een CT thorax en immunologische testen op serum hebben geen plaats in het stellen van de diagnose van covid-19.

Referenties

1. Sciensano. Fact sheet covid-19 disease (SARS-CoV-2 virus). 9 February 2021. Version 8. Url: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf
2. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance. 11 September 2020. Te raadplegen op: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
3. Sciensano. Gevalsdefinitie, indicaties voor testen en verplichte melding van covid-19. Versie 31 december 2020. Url: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Case%20definition_Testing_NL.pdf
4. Sohn Y, Jeong SJ, Chung WS, et al. Assessing viral shedding and infectivity of asymptomatic or mildly symptomatic patients with COVID-19 in a later phase. *J Clin Med* 2020;9:2924. DOI: 10.3390/jcm9092924
5. Chevalier P. Is de precisie van een diagnostische test afhankelijk van de prevalentie? *Minerva* 2011;10(4):51.
6. Jarrom D, Elston L, Washington J, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ Evid Based Med* 2020;bmjebm-2020-111511. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111511
7. Brooks ZC, Das S. COVID-19 Testing. *Am J Clin Pathol* 2020;154:575-84. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa141
8. Willem L, Abrams S, Libin PJ, et al. The impact of contact tracing and household bubbles on deconfinement strategies for COVID-19: an individual-based modelling study. *medRxiv* 2020. Version 18/11/2020. DOI: 10.1101/2020.07.01.20144444