

15. december 2020

Addendum til notat fra "Ekspertgruppe vedr. faglige anbefalinger for anvendelse af SARS-CoV-2 tests"

Deltagere: Claus Nielsen (SSI), David Fuglsang-Damgaard (RN), Xiaohui Nielsen (RSj), Marianne Krag Thomsen (RM), Marianne N. Skov (RSy), Kristian Schønning (RH) og Gorm Lisby (DSKM)

Ekspertgruppen under det faglige råd har den 2. november udarbejdet et notat vedr. faglige anbefalinger for anvendelse af SARS-CoV-2 tests. I dette notat var bla. inddraget publikationer, der uafhængigt af producenterne, kunne belyse ydeevnen af diverse Ag-tests. Dette har efterfølgende givet anledning til spørgsmål om validiteten af specielt studiet af Fourati et al. ("det franske studie") (ref 7). Der har været diskussion om den reelle sensitivitet af Ag testene. I det "franske studie" er sensitiviteten fundet at være fra 55% til 60%, hvilket er betydeligt lavere end producenternes oplysninger i IFU, der angiver 93% til 98% i forhold til PCR.

For at adressere ovenstående, har ekspertgruppen valgt at gennemgå resultaterne for sensitivitet og specificitet for en af de nævnte Ag-tests (*Panbio Covid-19 Ag test fra Abbott*), der anvendes af private udbydere i Danmark. Dette til illustration af hvordan sensitiviteten udregnes i de forskellige studier, og hvilke resultater der rapporteres. Gennemgangen omfatter IFU fra producenten (ref 1) Fourati et al. ("det franske studie") (ref 2) Kaiser et al. ("det schweiziske studie") (ref 3) samt udvalgte publikationer (ref 4-8) (links nederst på siden). Alle referencerne der indgår i denne gennemgang, undtaget "det franske studie", er fremhævet af de private udbydere som retvisende for ydeevnen af testen.

Instruction For Use (IFU) (ref 1):

IFU for Panbio Covid-19 Ag test fra Abbott angiver en sensitivitet på 93,3%.

Oplysningerne der ligger til grund for dette er sparsomme, men det fremgår at præstationsdata blev beregnet ud fra en undersøgelse af 60 PCR positive personer, der var under mistanke for at have været eksponeret for COVID-19 eller som havde udvist symptomer i de sidste 7 dage, hvoraf 56 blev fundet positive med testen. Ved Ct-værdier ≤ 33 findes en sensitivitet på 98,2%, hvilket må betyde at en af de fire PCR-positive, der ikke blev fundet positiv ved testen, havde en Ct-værdi på under eller lig med 33 og de tre resterende havde en Ct-værdi, der var større end 33.

Fourati et al. ("det franske studie") (ref 2):

ABBOTT											
	Spécificité			Sensibilité			VPP		VPN		
	N négatifs	Taux de négatifs	IC95%	N cas	% Cas positifs	IC95%	Prévalence 1%	Prévalence 5%	Prévalence 1%	Prévalence 5%	
Global	337	100,0%	98,9%	295	53,3%	49,4%	61,0%	100,0%	100,0%	99,6%	97,7%
Délai d'apparition des symptômes											
Délai 0-3	97			97	79,4%	70,0%	86,9%	100,0%	100,0%	99,8%	98,9%
Délai 4-7	103			103	52,4%	42,4%	62,4%	100,0%	100,0%	99,5%	97,6%
Délai 8-11	63			63	33,3%	32,0%	46,3%	100,0%	100,0%	99,3%	96,6%
Délai ≥ 12	24			24	37,5%	19,8%	59,4%	100,0%	100,0%	99,4%	96,8%
Délai ≤ 7	200			200	65,8%	56,0%	72,1%	100,0%	100,0%	99,7%	98,2%
Ct value											
Ct ≤ 20	40			40	95,0%	83,1%	96,4%	100,0%	100,0%	99,9%	99,7%
Ct [20-25]	90			90	83,3%	74,0%	90,4%	100,0%	100,0%	99,8%	99,1%
Ct [25-30]	73			73	57,5%	46,4%	68,0%	100,0%	100,0%	99,6%	97,8%
Ct >30	88			88	8,0%	3,3%	15,7%	100,0%	100,0%	99,1%	95,4%
Ct ≤ 33	245			245	65,7%	59,4%	71,6%	100,0%	100,0%	99,7%	98,2%
Ct ≤ 26	130			130	86,9%	79,9%	92,2%	100,0%	100,0%	99,9%	99,3%
Ct ≤ 23	96			96	94,8%	88,3%	98,3%	100,0%	100,0%	99,8%	99,7%
Sévérité											
Bénin	202			202	58,4%	51,3%	65,3%	100,0%	100,0%	99,6%	97,9%
Sévère	92			92	47,8%	37,3%	58,5%	100,0%	100,0%	99,6%	97,3%

Sensibilité globale versus PCR : 55,3% - Sensibilité pour Ct ≤ 33 : 65,7% - Spécificité : 100%
 NB : Résultats invalides : 2 positifs en PCR

Antal:	
Prøver (n) af alle	Positive
293	
14%	38
31%	75
25%	42
30%	7
162 pos af 293 prøver = 55,3% i sensitivitet	

Sensitiviteten i Fourati et al. for Panbio Covid-19 Ag test fra Abbott findes at være 55,3% i gennemsnit. I dette studie indgår i alt 293 PCR-positive prøver, fra patienter med symptomer, fordelt på Ct-værdier som vist i figuren oven for. I dette studie er de medtagne prøver fordelt over et bredt spektrum af lave og høje Ct-værdier. Det fremgår af resultaterne, at sensitiviteten aftager med stigende Ct-værdi (faldende SARS-CoV-2 RNA-mængde) i prøverne. Ved prøver med Ct-værdier ≤ 20 findes en sensitivitet på 95% mens sensitiviteten ved prøver med Ct-værdi >30 er fundet til at være 8%.

Forfatterne til studiet nævner at studiet er udført på prøver opbevaret ved -80°C , ikke friske, i forskellige virusmedier der kan divergere fra medierne der anbefales af producenter.

Kaiser et al. ("det schweiziske studie") (ref 3):

Rapid diagnostic test validation for Panbio™ Covid-19 Ag Rapid Test (Abbott)

Number of individuals tested: 535
 Number of positives individuals by RT-PCR: 124
 Number of those positive by the rapid test: 106
 False-negatives: 18
 Number of negative individuals by RT-PCR: 411
 Number also negative by the rapid test: 411
 False-positives: 0

Sensitivity: 85,48% (95% C.I.: 78,03 – 91,16) (106/124)

Specificity: 100% (95% C.I.: 99,11 – 100,0)

Positive Predictive Value*: 100%

Negative Predictive Value*: 95,80% (95% C.I.: 93,71 – 97,22)

*calculated based on the actual RT-PCR prevalence of the study population during the validation of this RDT of 23%

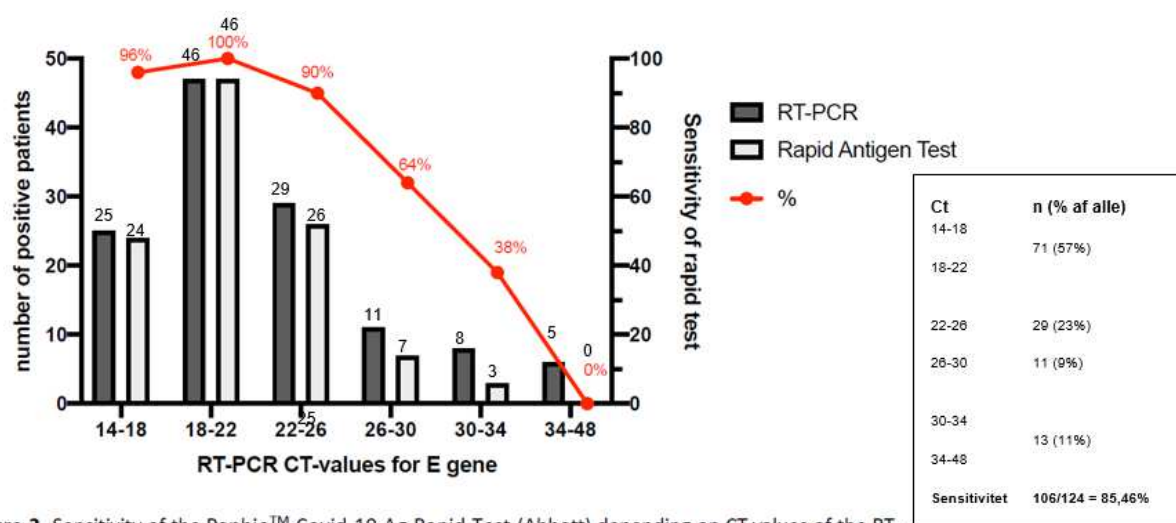


Figure 2. Sensitivity of the Panbio™ Covid-19 Ag Rapid Test (Abbott) depending on CT-values of the RT-PCR. The dark grey bars represent the number of patients positive by RT-PCR. The light grey bars represent the number of patients positive with the rapid test. The red line represents the sensitivity (%) of the RDT per group.

Sensitiviteten i Kaiser et al. for Panbio Covid-19 Ag test fra Abbott findes at være 85,48% i gennemsnit. I dette studie indgår i alt 124 PCR-positive prøver, fra patienter hvor af hovedparten har haft symptomer, fordelt på Ct-værdier som vist i figuren oven for. I dette studie er de medtagne prøver fordelt med hovedparten af prøverne med Ct-værdier under 26 (80%). De medtagne prøver er således ikke fordelt over et bredt spektrum af lave og høje Ct-værdier. Det fremgår også af dette studie at sensitiviteten aftager med stigende Ct-værdi (faldende SARS-CoV-2 RNA-mængde) i prøverne. Ved prøver med Ct-værdier ≤ 22 findes en sensitivitet på 99% mens sensitiviteten ved prøver med Ct-værdi >26 er fundet til at være 42%.

Hvis antallet af prøver i hver "Ct-gruppe" vist i figuren "normaliseres til det samme antal prøver i hver "Ct-gruppe", og sensitiviteten for hver gruppe beregnes ud fra den angivne positivprocent, vil den gennemsnitlige sensitivitet blive 65%.

Udvalgte publikationer (ref 4-8):

De fem udvalgte publikationer beskriver studier, der er udført i henholdsvis Spanien, Holland, Aruba, Bahrain og Norge. Studierne er hovedsageligt udført på patienter med symptomer der er forenelige med SARS-CoV-2 infektion. I det norske studie var både inkluderet symptomatiske og asymptomatiske patienter.

Sensitiviteten i disse studier er angivet at variere fra 72,6% (ref 3) til 85,48% (ref 5) (IFU for testen angiver 93,3% (ref 1)). Disse studier viser at sensitiviteten er afhængig af sygdomsstadiet de patienter, der inkluderes i studierne, befinder sig på ved prøvetagningstidspunktet (høj eller lav virusmængde). I det norske studie findes at sensitiviteten er 55,3% i de testede asymptomatiske og at de derfor anfører at *"Panbio RAT is best suited for use in symptomatic patients, and that PCR will be a necessary backup method if RATs are used in this group"*.

Konklusion om sensitivitet:

Resultaterne af ovenstående gennemgang viser at den udregnede sensitivitet er meget afhængig af hvilken patientpopulation der anvendes i undersøgelserne. Vælges en population med forventeligt høj virusmængde (lav Ct-værdi) i prøverne kan en høj sensitivitet forventes mens det modsatte gør sig gældende ved lave virusmængder. Det er således vanskeligt at angive et præcist tal for den gennemsnitlige sensitivitet af testen, men undersøgelser der er udført på et bredt spektrum af patienter med og uden symptomer, samt med høje og lave Ct-værdier vil nok være mest retvisende. Det er derfor vigtigt at Ag-testen valideres på den population den skal anvendes på.

Det er dog indiskutabelt at Panbio Covid-19 Ag testen overordnet har en lavere sensitivitet end PCR. Afhængig af populationen der undersøges, har Panbio Covid-19 Ag testen, ifølge de nævnte studier, en sensitivitet på mellem 55,3% (asymptomatiske patienter) og 85,5% (symptomatiske patienter). Hvis man vælger at anvende Panbio Ag-testen uden at bekræfte negative resultater med PCR, må man således acceptere en betydelig forekomst af falsk negative resultater. Panbio Covid-19 Ag testen kan således ikke erstatte PCR testen uden at dette vil kompromittere den nationale inddæmnings strategi, men kan anvendes som et supplement til PCR testen ved et testbehov, der overstiger den nationale PCR kapacitet.

Specificitet:

Specificiteten i IFU er angivet til at være 99,4% (ref 1). I de øvrige studier er specificiteten angivet til være 99,1% (ref 4) i den ene studie og 100% i de øvrige. Specificiteten (fund af falsk positive) er specielt vigtig i populationer med lav prævalens og i tilfælde af "massetestning", idet falsk positive, i disse tilfælde, vil udgøre en stor andel af prøver der findes positive.

Oversigt over ydeevne af Panbio Covid-19 Ag test fra Abbott

Reference	Sensitivitet			Specificitet		
	N	%	Kommentar	N	%	
1	IFU	60	93,3%	181	99,4%	
2	Fourati et al.	293	55,3%	337	100%	
3	Kaiser et al.	124	85,5%	411	100%	
			65%			Normaliseret af ekspertgruppen til samme antal i alle Ct-grupper
4	Albert et al.	54	79,6%	358	100%	
5	Linares et al.	60	73,3%	195	100%	
6	Gremmels et al	139	72,6%	Utrecht	1.228	100%
		63	81,0%	Aruba	145	100%
7	Abdulrahman A.	733	82,1%	3.450	99,1%	
8	Norwegian Directorate of Health	250	74,4%	3.741	99,9%	
		60	70,0%	Udbrud	806	100%

De eksakte værdier i denne gennemgang kan ikke direkte overføres til ydeevnen af de øvrige Ag-tests, der er medtaget i det notatet af 2. november. De generelle betragtninger vil imidlertid være gældende for disse.

- (1) <https://www.globalpointofcare.abbott/da/product-details/panbio-covid-19-ag-antigen-test.html> (under nyttige dokumenter)
- (2) https://fr.calameo.com/read/004021827da342e75785b?utm_source=platform&utm_medium=email&utm_campaign=book_created&utm_content=html&utm_term=4021827
- (3) https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/laboratoire_de_virologie/documents/Centre_maladies_virales_infectieuses/ofs_p_rdt_report_gcevd_27.10.2020.pdf
- (4) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.16.20213850v1>
- (5) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.20.20198192v1>
- (6) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.16.20214189v1>
- (7) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.10.20228973v1>
- (8) <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/evaluation-of-abbots-panbio-covid-19-rapid-antigen-test-in-norway/Evaluation%20of%20Abbotts%20Panbio%20COVID-19%20rapid%20antigen%20test%20in%20Norway.pdf/> /attachment/inline/b3306b98-c0e0-4e96-aa62-3ca5a99f5367:10fe6f072721ece7aeeb30fb46eb3259e5a8decc/Evaluation%20of%20Abbotts%20Panbio%20COVID-19%20rapid%20antigen%20test%20in%20Norway.pdf