

hOCS-Patienten hatten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen mehr und schwerere Exazerbationen.

Schlussfolgerungen: Orale Kortikosteroide wurden beim Asthma bei 14–44 % irgendwann innerhalb des Untersuchungszeit-

raums in allen der untersuchten Länder verschrieben. Davon wurden 6–9 % als Patienten mit einer hohen OCS-Verschreibungsrate klassifiziert. Damit ist die OCS-Exposition nach Meinung der Autoren der aktuellen Studie hoch.

– **Kommentar** von Prof. Dr. med. Adrian Gillissen

Man bedenke die Nebenwirkungen...

Diese Studie belegt, dass Asthmapatienten immer noch relativ häufig OCS verschrieben werden. Da es sich um eine Datenbankanalyse handelt, musste ungeklärt bleiben, ob die den Patienten verschriebenen OCS tatsächlich auch eingenommen wurden.

Es handelt sich nicht um die erste Untersuchung dieser Art. So analysierten Bleecker et al. 2020 in einem Zeitfenster von 2007–2017 139 Studien und fanden ebenfalls, dass OCS häufig beim Asthma verordnet werden [1]. In Deutschland ist man aber im Ländervergleich diesbezüglich vorsichtiger. OCS in der Dauertherapie führen aber auch in niedrigen Dosierungen (30 mg/Jahr kumulativ) immer noch zu bedeutsamen Nebenwirkungen:

Pneumonie bei 28,4 % aller OCS-Patienten/Jahr, opportunistische Infektionen 1,5 %, gastrointestinale Komplikationen (OR 2,89 für Blutungen aus *Ulcera ventriculi* gegenüber Placebo) und zudem zu den bekannten metabolischen, kardiovaskulären, psychischen, endokrinologischen und ossären Komplikationen [1].

Das Ziel für die Praxis muss es daher sein, OCS in der Dauertherapie des Asthmas zu vermeiden, auf jeden Fall aber, deren Dosis zu minimieren sowie deren Einsatz kritisch gegenüber

den nebenwirkungsärmeren und bei korrektem Einsatz, effektiven Biologika abzuwägen [3].

Literatur:

1. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB et al. Systematic Literature Review of Systemic Corticosteroid Use for Asthma Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:276-93
2. Buhl R, Bals R, Baur X et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie.* 2017;71:849-919
3. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J.* 2018; <https://doi.org/10.1183/13993003.00703-2018>



Prof. Dr. med. Adrian Gillissen

Direktor, Medizinische Klinik III
Klinikum am Steinenberg / Ermstarklinik
Med. Klinik III Innere Medizin/Pneumologie
Stuttgarterstr. 100,
72574 Reutlingen-Bad Urach,
gillissen_a@klin-rt.de

Testwahrscheinlichkeiten

Übersicht zu Sensitivität und Spezifität des SARS-CoV-2-Nachweises mittels PCR

Hintergrund und Fragestellung: Goldener Nachweisstandard bei einer frühen SARS-CoV-2-Infektion ist die RT-PCR (Polymerasekettenreaktion). Die PCR-Assays weisen die Virusgenomabschnitte *upE* und *Orf1a* auf und die beiden verfügbaren nested PCRs können zur Sequenzierung der *RdRp*- und *N*-Gene herangezogen werden.

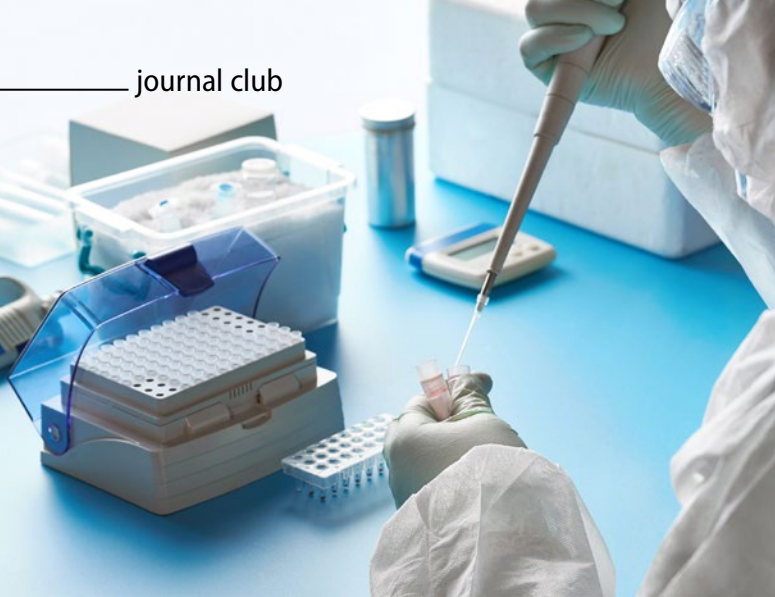
Das Robert Koch-Institut (RKI) empfiehlt, mindestens zwei Nachweisverfahren unter Verwendung interner und externer Kontrollen heranzuziehen, um ein falsch positives oder negatives Ergebnis zu vermeiden [4]. Die aktuelle Publikation von

Woloshin et al. diskutiert die Verlässlichkeit des PCR-Nachweises in der praktischen Anwendung von SARS-CoV-2-Verdachtsfällen.

Methoden: Üblicherweise werden die Proben aus nasalen, pharyngealen Abstrichen und aus dem Sputum, seltener, da aufwendiger, aus Trachealsekret oder der broncho-alveolären Lavage (BAL) gewonnen. Die Genauigkeit eines Tests wird mit Sensitivität (Anteil der richtig positiven Testergebnisse) und der Spezifität (Anteil der richtig falschen Ergebnisse) bewertet. Dabei spielt nicht nur die Qualität des Tests, sondern auch die Güte der Probengewinnung eine große Rolle. Ein ungelöstes Problem ist der fehlende Referenzstandard bei klinisch asymptomatischen Patienten, weswegen Angaben zur klinischen Sensitivität bislang fehlen.

Originalie

Woloshin S, Neeraj Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection – Challenges and Implications. *New Engl J Med.* 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMp2015897>



Bei diskordanten Ergebnissen von PCR und CT empfiehlt das Robert Koch-Institut die Wiederholung der RT-PCR zur Diagnosesicherung.

sitiv. Alle Patienten wiesen „typische“ Veränderungen in den CT-Thoraxaufnahmen auf und 93 % hatten eine positive COVID-19-Antikörperkonversion [1]. In weiteren PCR-Untersuchungen betrug die Sensitivität in der BAL 93 %, im Sputum 72 %, im Nasenabstrich 63 % und im Rachenabstrich 32 % [2]. Falsch negative Ergebnisse rangieren in den verschiedenen Analysen von 2–29 %. Neben der Qualität und dem Entnahmestort der zu messenden Probe ist auch anzunehmen, dass der positive Virusnachweis (RNA) bzw. die Spezifität auch vom Erkrankungsstadium, der Virusreplikationsrate und Clearance-mechanismen beeinflusst wird [3].

Ergebnisse: In zwei chinesischen Analysen aus Wuhan ergaben sich bei COVID-19-Kranken 1–7 Tage nach stationärer Aufnahme falsch negative Ergebnisse im Sputum von 11 %, im nasalen Abstrichen 27 %, im Rachenabstrich 40 % [Originalie]. In einer anderen chinesischen Studie waren nur 67 % aller Proben aus dem oberen oder unteren Respirationstrakt PCR-po-

Schlussfolgerung: Der SARS-CoV-2-Nachweis mittels RT-PCR ist nicht immer verlässlich. Für die praktische Anwendung haben diese Tests viele Unsicherheiten, was nicht nur die schlechte Sensitivität und mitunter auch schlechte Spezifität, sondern auch was die Güte der Probengewinnung betrifft.

– Kommentar von Prof. Dr. med. Adrian Gillissen

Derzeit kein 100%ig verlässliches Nachweisverfahren

Mit einem perfekten Test könnte eine Infektion sicher bewiesen oder ausgeschlossen werden. Ein unzuverlässiger Test gibt aber nur eine Wahrscheinlichkeit für bzw. gegen das Vorliegen einer Infektion an. Je schlechter ein Nachweisverfahren ist, desto wichtiger wird die Vortestwahrscheinlichkeit, die im Fall einer SARS-CoV-2-Infektion z. B. von der Prävalenz, ergriffenen Schutzmaßnahmen, Expositionszeit etc. abhängt. Bei einem verlässlichen Test (Sensitivität > 95 %) würde die Post-Testwahrscheinlichkeit unter 5 % betragen, auch wenn die Vortestwahrscheinlichkeit z. B. bei 50 % im Fall eines „hot spot“-Virusausbruchs läge. Bei der aber mehr realistischen Testsensitivität von 70 % und einer solchen hohen Vortestwahrscheinlichkeit würde die Post-Testwahrscheinlichkeit 23 % betragen. Dieser Wert ist für den sicheren Ausschluss einer potenziell als infiziert betrachteten Person allerdings viel zu hoch.

Verkompliziert wird die Bewertung der Testgüte (Sensitivität und Spezifität) der verschiedenen Publikationen zu PCR-Analysen durch die große Heterogenität der verwendeten Tests, der häufig fehlenden Verblindung und fehlenden Analysedetails der verwendeten RT-PCR-Tests. Hier könnte vielleicht die Bewertung von CT-Thoraxaufnahmen helfen.

In einer kleineren Fallserie an 82 Patienten, die in der Universität Hong-Kong-Shenzhen betreut wurden, sind 34 als COVID-19- und 48 als Nicht-COVID-19-Fälle definiert worden. Die Sensitivität der RT-PCR-Analyse betrug 79 % und die Spezifität 100 %. Die Ergebnisse der CT-Thoraxaufnahme waren 77 % bzw. 96 %, wobei die Interobserverübereinstimmung bei 0,69 (Cohen's kappa) lag. Interessant ist aber für die Praxis, dass sich für beide Nachweisverfahren, sofern konkordant, eine Sensitivität von 94 % ergab [2].

Woloshin et al. diskutieren somit ein sehr praxisrelevantes Thema, indem sie auf die Limitationen von RT-PCR-Tests hin-

weisen. In der Summe gibt es gegenwärtig kein hundertprozentig verlässliches Nachweisverfahren, dass eine SARS-CoV-2-Infektion sicher beweist oder sicher ausschließt. Deswegen empfiehlt das RKI bei diskordanten Ergebnissen von PCR und CT-Aufnahmen die Wiederholung der RT-PCR, deren Ergebnis dann als goldener Standard zu werten ist [5].

Literatur

1. Zhao J, Yuan Q, Wang H et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
2. He JL, Luo L, Luo ZD et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105980>
3. Wang W, Xu Y, Gao R et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020; <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
4. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ.* 2020; <https://doi.org/10.1136/bmj.m1808>
5. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/M/MERS_Coronavirus/MERS-CoV_Labordiagnostik.html



Prof. Dr. med. Adrian Gillissen

Direktor, Medizinische Klinik III
Klinikum am Steinenberg / Ermstallklinik
Med. Klinik III Innere Medizin/Pneumologie
Stuttgarterstr. 100,
72574 Reutlingen-Bad Urach,
gillissen_a@klin-rt.de

Hier steht eine Anzeige.

