



Spezifität, positiver Vorhersagewert und Validierungsstatistik im Kontext von CoViD-19

Dr. Sebastian M. Richter

In Zeiten der CoViD-19 Pandemie liest und hört man viel über die Sensitivität und Spezifität, weniger über positive und negative Vorhersagewerte und – leider zu wenig – auch über genaue Validierungsparameter und deren statistische Auswertung. Es werden aber vermehrt Stimmen laut, die die momentan verfügbaren Antikörpernachweise aufgrund unzureichender Leistungen kritisieren^{1,2}. An dieser Stelle möchten wir erläutern, was es mit den Kennzahlen eines Testverfahrens auf sich hat und warum gerade die Spezifität im Kontext einer Pandemie von entscheidender Bedeutung ist.

Spezifität: Wahrscheinlichkeit, dass ein Testverfahren eine Probe ohne Zielanalyt korrekt als negativ identifiziert (Richtig-Negativ-Rate)

Sensitivität: Wahrscheinlichkeit, dass ein Testverfahren eine Probe mit Zielanalyt korrekt als positiv identifiziert (Richtig-Positiv-Rate)

Positiver Vorhersagewert: Wahrscheinlichkeit, dass eine positiv getestete Probe den Zielanalyt tatsächlich enthält, bzw. dass eine Person mit positivem Testergebnis tatsächlich krank ist.

Negativer Vorhersagewert: Wahrscheinlichkeit, dass eine negativ erkannte Probe den Zielanalyt tatsächlich nicht enthält, bzw. dass eine Person mit negativem Testergebnis tatsächlich gesund ist.

Im Fall eines neu zu validierenden Tests werden Spezifität und Sensitivität anhand von Negativ- bzw. Positivproben experimentell ermittelt, die vorab mit anderen Verfahren sicher klassifiziert wurden. Hier ist die Spezifität der Anteil der Negativproben, die durch das zu validierende Testverfahren korrekt als negativ identifiziert werden und die Sensitivität entsprechend der Anteil der Positivproben, die korrekt als positiv identifiziert werden. In allen sauber durchgeführten Validierungen werden hierbei auch verschiedene Störproben vermessen, von denen bekannt ist, dass sie zu falsch-positiven bzw. falsch-negativen Assay-Resultaten führen können. Gerade im Rahmen der ab Mai 2022 gültigen EU-Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVDR) ist eine umfassende und statistisch korrekt ausgewertete Validierung von Diagnostika unerlässlich³.

Es geht leider oftmals unter, dass die auf diese Weise ermittelten Werte (z.B. 99,0 % Spezifität, 97,5 % Sensitivität) natürlich nur Schätzungen für die tatsächliche Spezifität bzw. Sensitivität des Tests sind und somit einer statistischen Unsicherheit unterliegen. Die Aussagekraft dieser Schätzwerte hängt entscheidend von der Stichprobengröße n ab (s. Tab. 1)

95%-Konfidenzintervall (Agresti-Coull) für tatsächliche Spezifität / Sensitivität des Assays

Validierungswert	$n = 20$	$n = 100$	$n = 1.000$	$n = 10.000$
100 %	81,0 - 100 %	95,6 - 100 %	99,5 - 100 %	99,95 - 100 %
95 %	74,6 - 100 %	88,5 - 98,1 %	93,5 - 96,2 %	94,6 - 95,4 %
90 %	68,7 - 98,4 %	82,4 - 94,7 %	88,0 - 91,7 %	89,4 - 90,6 %

Tabelle 1: Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls für die tatsächlichen Werte von Spezifität und Sensitivität basierend auf einem vorgegebenen Stichprobenumfang n und der damit ermittelten Spezifität / Sensitivität in % mittels der Intervallmethode nach Agresti-Coull⁴

Bei einer mittels Stichprobe von 100 Negativproben ermittelten Spezifität von 100 % liegt die tatsächliche Spezifität des Tests also mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 % nur bei 95,6 % oder niedriger.

Selbst wenn die Parameter in großen Stichproben mit hoher Genauigkeit ermittelt worden sind, gibt es ein weiteres Problem bei der Interpretation der Testergebnisse. In einer realen Testdurchführung hängt die Aussagekraft eines Tests nämlich nicht nur von der Spezifität und Sensitivität ab, sondern auch von der Prävalenz der untersuchten Zielanalyten bzw. Krankheit in der Testpopulation. Die entsprechende Kenngröße, nämlich der negative bzw. positive Vorhersagewert (auch als prädikativer Wert bekannt), macht eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit für jede einzelne getestete Person, ob ihr individuelles Testergebnis korrekt ist. Wie Tabelle 2 zeigt, sollte man gerade bei Krankheiten mit niedriger Prävalenz die Sensitivität eines Tests unter keinen Umständen mit dessen positiven Vorhersagewert gleichsetzen.

Positiver Vorhersagewert basierend auf hier gegebener Spezifität und 100 % Sensitivität

Prävalenz	95 %	99 %	99,9 %	99,99 %
0,1 %	2,0 %	9,1 %	50 %	90,9 %
1 %	16,8 %	50,3 %	91,0 %	99,0 %
5 %	51,3 %	84,0 %	98,1 %	99,8 %
20 %	83,3 %	96,2 %	99,6 %	100 %

Tabelle 2: Wahrscheinlichkeit, dass eine positiv getestete Probe einer Person tatsächlich den Zielanalyten enthält (d.h. die Person tatsächlich krank ist) bei gegebener Prävalenz in der Testpopulation (blau) und gegebener Spezifität des Testverfahrens (rot). Berechnung mittels des Satzes von Bayes

Angewendet auf die momentane Situation bedeutet dies, dass unter der optimistischen Annahme, dass 5 % der Bevölkerung bereits aufgrund überstandener CoViD-19 Erkrankung spezifische Antikörpern gegen SARS-CoV2 gebildet haben, dass bei einem positiven Ergebnis bei einer Spezifität von 99 % jede getestete Person nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 84 % tatsächlich immun wäre. Eine solch niedriger positiver Vorhersagewert ist schlicht nicht ausreichend, um eine positiv auf Antikörper getestete Altenpfleger/innen wieder in Kontakt mit pflegebedürftigen Senioren zu bringen, denn in 16 % der Fälle könnten diese Altenpfleger/innen nach eigener Infektion, die aufgrund des vorgeschalteten Tests und der hohen Zahl asymptomatischer Verläufe oftmals unentdeckt verlaufen würden, viele Risikopatienten anstecken. An dieser Stelle ist ein Test mit einer Spezifität von mehr als 99,9 % - optimalerweise kombiniert mit einer Analyse etwaig aufgetretener Symptome - notwendig, um eine solche Gefährdung sicher ausschließen zu können.

Zusammenfassend steht man weltweit vor der Herausforderung, intensiv validierte SARS-CoV2-Antikörpernachweise mit hoher Spezifität zu entwickeln, um etwaige Pläne, immunisierte Personen in kritischen Bereichen einzusetzen, realisieren zu können. Die Firma CANDOR bietet für die Optimierung von Immundiagnostika moderne Lösungen wie LowCross-Buffer®, PlateBlock™ oder Liquid Plate Sealer®, um Falsch-Positive und Falsch-Negative signifikant zu reduzieren.

Referenzen:

1. Lassaunière, R. et al. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056325> (2020).
2. Mallapaty, S.; Nature News <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01115-z> (2020)
3. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices. <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>
4. Agresti, A.; Coull, B.A.; The American Statistician. 52 (2): 119–126. (1998) <http://links.jstor.org/sici?sici=0003-1305%28199805%2952%3A2%3C119%3AAIBT%22F%3E2.o.CO%3B2-S>

CANDOR Bioscience GmbH
 Simoniusstrasse 39
 88239 Wangen
www.candor-bioscience.de
support@candor-bioscience.de