

# Schnelldiagnostik/Point of Care Tests (POCT) bei respiratorischen Infektionen

Rainer Gattringer, Institut f. Hygiene und Mikrobiologie, Infektiologie und Tropenmedizin



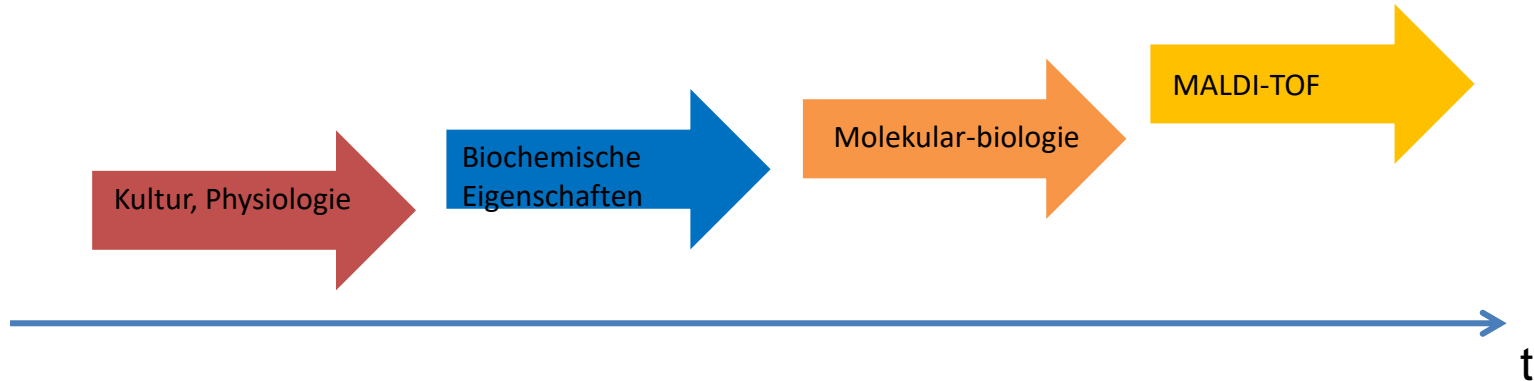
# Offenlegung Potentielle Interessenskonflikte

Es bestehen **keine** potentiellen Interessenskonflikte

Im Zusammenhang mit dem Inhalt der Fortbildung

# Identifikation von Mikroorganismen

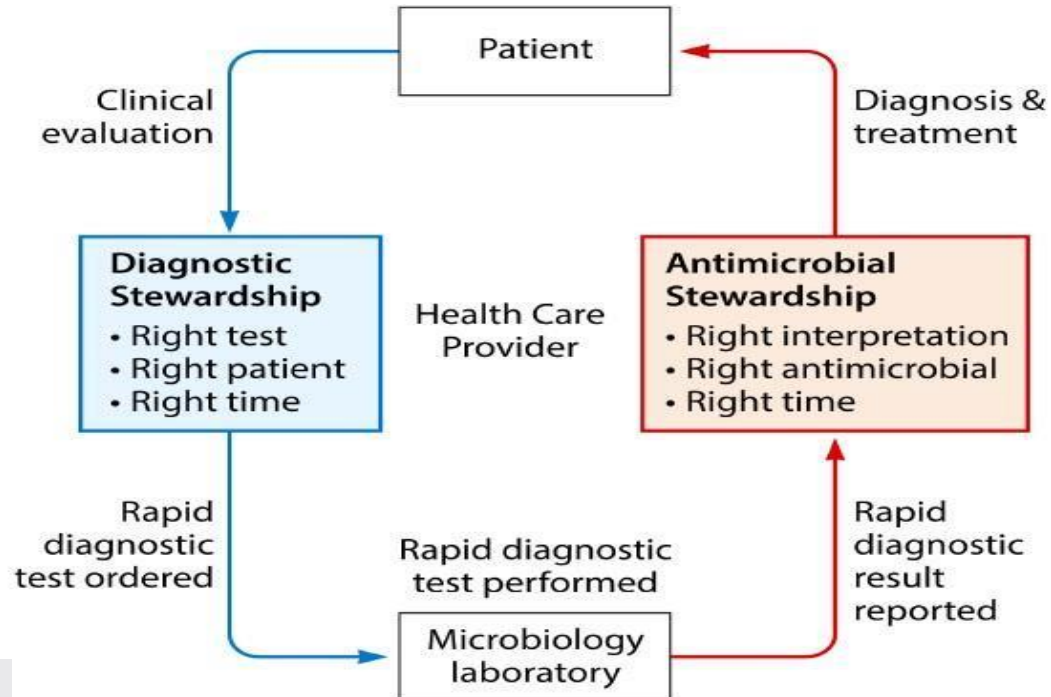
- Die medizinische Mikrobiologie identifiziert Krankheitserreger/Infektionskrankheiten um:
  - **eine zielgerichtete Therapie zu ermöglichen**
  - **eine schnellen Therapieerfolg zu gewährleisten**
- Initial wurde primär die Morphologie und biochemische Eigenschaften zur Identifikation herangezogen
- Molekularbiologische Methoden rückten zunehmend in den Vordergrund



# Der richtige Test

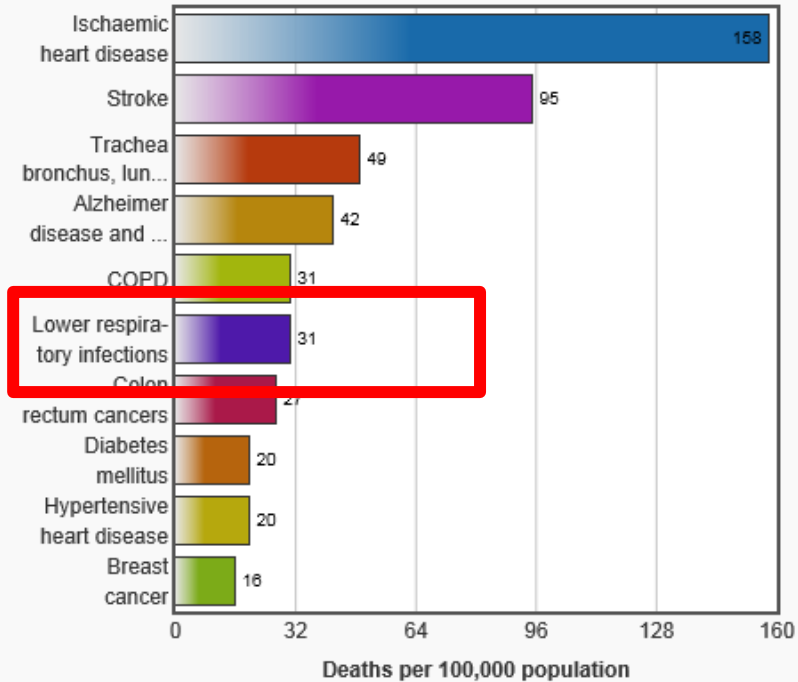
- **Soll Kranke von Gesunden unterscheiden**
- **Sensitivität, Spezifität**
- **NPV und PPV**
  - Niedrige Vortestwahrscheinlichkeit führt zu Fehlinformation durch falsch positive Ergebnisse; Folge: falsche klinische Entscheidungen
  - **Was ist nachweisbar und was ist ausschließbar?**
- **Ergebnis soll dem Behandler in der Entscheidungsfindung helfen, um den Patienten best-möglich zu behandeln**

# Diagnostic Stewardship: gut = klinisch relevant



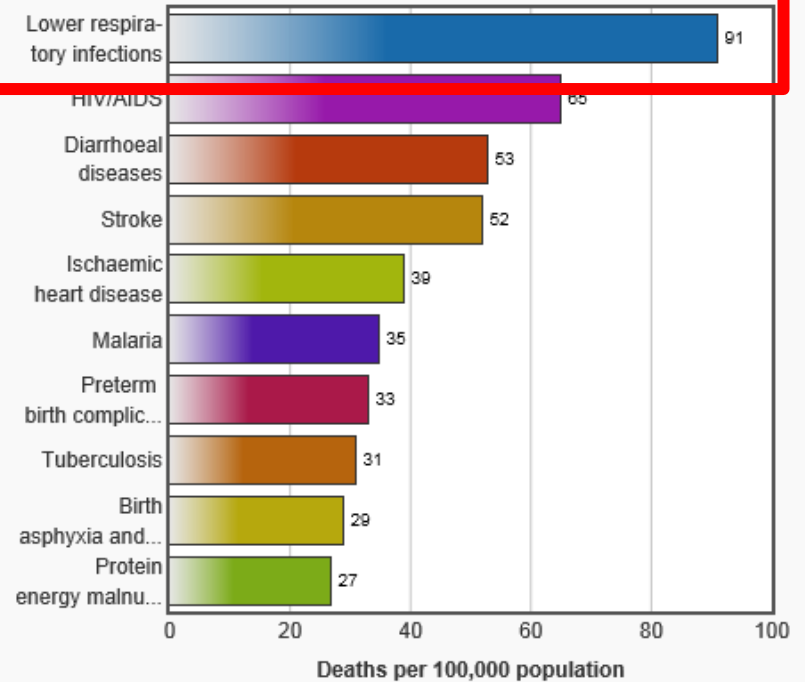
**Top 10 causes of death in high income countries**

2012



**Top 10 causes of death in low-income countries**

2012



# Point of Care Tests (POCT)

- Tests, die **direkt beim Patienten** durchgeführt werden können
- Bevorzugt aus **leicht zu gewinnendem klinischem Material**
- **Ergebnis** liegt innerhalb **kurzer Zeit** vor
- **Oft kein spezialisiertes Personal und keine Laborinfrastruktur** notwendig
- **Ergebnis beeinflusst Patientenmanagement**
  - Behandlung
  - Wiedervorstellungen
  - Krankenhaushygiene

# **Benefit von POCT?**

**Wird der Patient wirklich schneller gesund?**

**Sparen wir Antibiotika (ABS)?**

**Ersparen wir dem Patienten und dem System**

**Krankenhausaufenthalte?**

**Helfen sie uns im Patientenmanagement?**

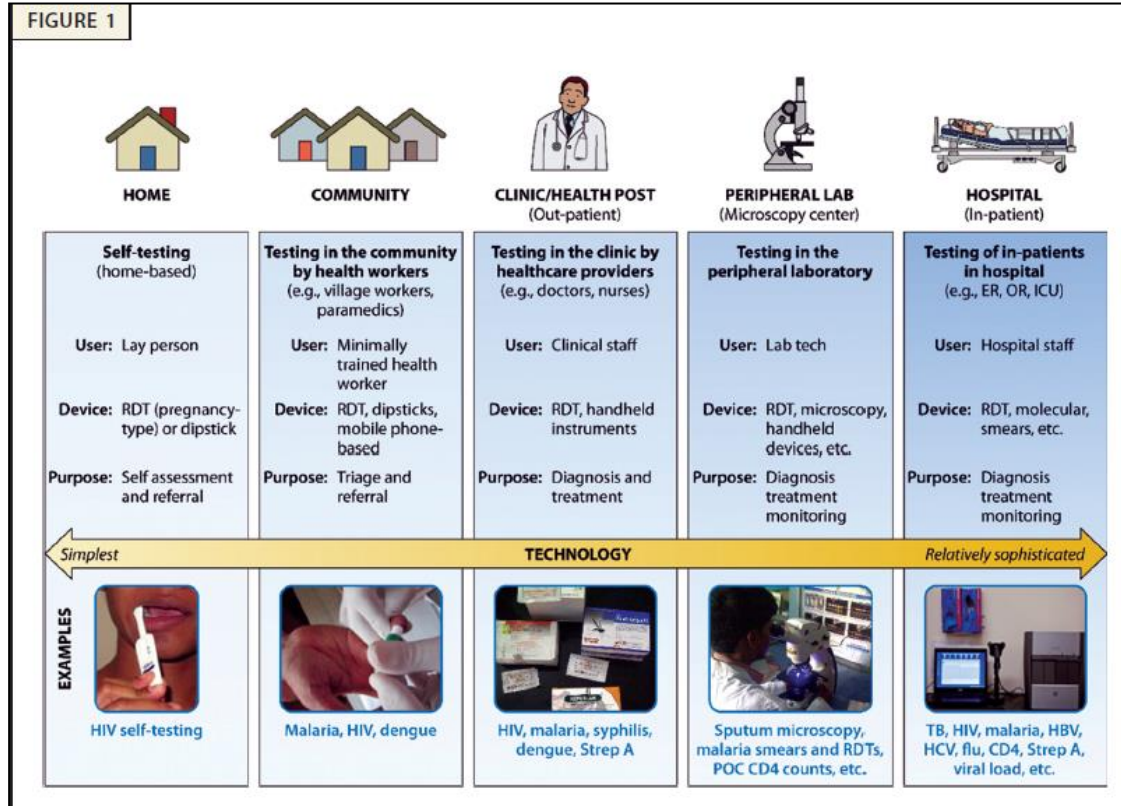


# Point of Care Tests (POCT)

- **WHO ASSURED Kriterien**
  - A ... Affordable
  - S ... Sensitive
  - S ... Specific
  - U ... User-friendly
  - R ... Rapid and robust
  - E ... Equipment-free
  - D ... Deliverable to end-users
  
- **Supervision durch zentralisiertes Labor sinnvoll/NOTWENDIG!**
  - Qualitätskontrolle
  - Dokumentation

# Point of Care Tests - Spektrum

FIGURE 1



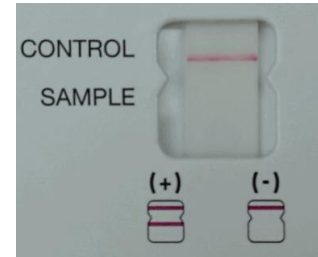
*“Health care systems interested in POC testing programs **need to do more than purchase rapid tests**; they also need **to build systems for rapidly communicating test results and beginning appropriate treatments.**”*

# POCT in der Infektionsdiagnostik

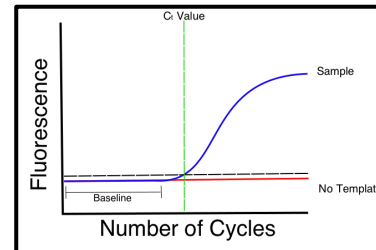
- Mikroskopie (KOH, Direktpräparate)



- Immunchromatographische Tests



- Molekularbiologie



*„Careful integrate of what is technically feasible to what is clinically important“*



Raymond C. Bartlett, M.D.

*„The microbiology lab is exceedingly faced with a superabundance of academic information and pressure to perform **exhaustive, expensive, clinically irrelevant testing**, which, when misguided, **misleads physicians into erroneous diagnosis and inappropriate therapy.**“*

# Schlüsselbetrachtungen bei der Einführung *schneller* Infektionsdiagnostik

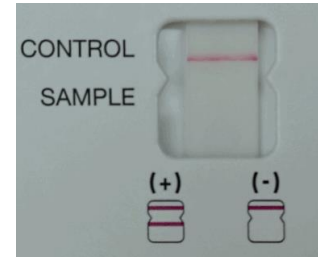
Goal	Key question	Key considerations and potential strategies
Right test	Is the test appropriate for the clinical setting?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivity and specificity</li> <li>Predictive values</li> <li>Testing volumes</li> <li>Diagnostic yield</li> <li>Laboratory feasibility</li> <li>Cost</li> <li>Clinical impact</li> </ul>
Right patient	Will the clinical care of the patient be affected by the test result?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laboratory test utilization committee</li> <li>Automatic laboratory reflex</li> <li>CPOE decision support</li> <li>Appropriate use criteria</li> <li>Indication selection</li> <li>Prior authorization</li> <li>Benchmarking</li> <li>Specimen rejection</li> </ul>
Right time	Will the result be available in time to optimally affect care?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Time to specimen receipt</li> <li>Centralized vs point-of-care testing</li> <li>On-demand vs batched testing</li> <li>Specimen preparation time</li> <li>Run time</li> <li>Result reporting time</li> </ul>

# POCT in der Infektionsdiagnostik

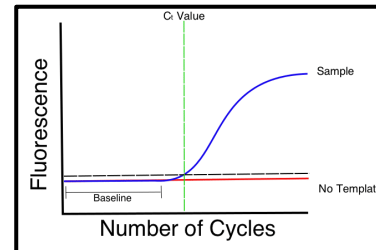
- Mikroskopie (KOH, Direktpräparate)



- Immunchromatographische Tests



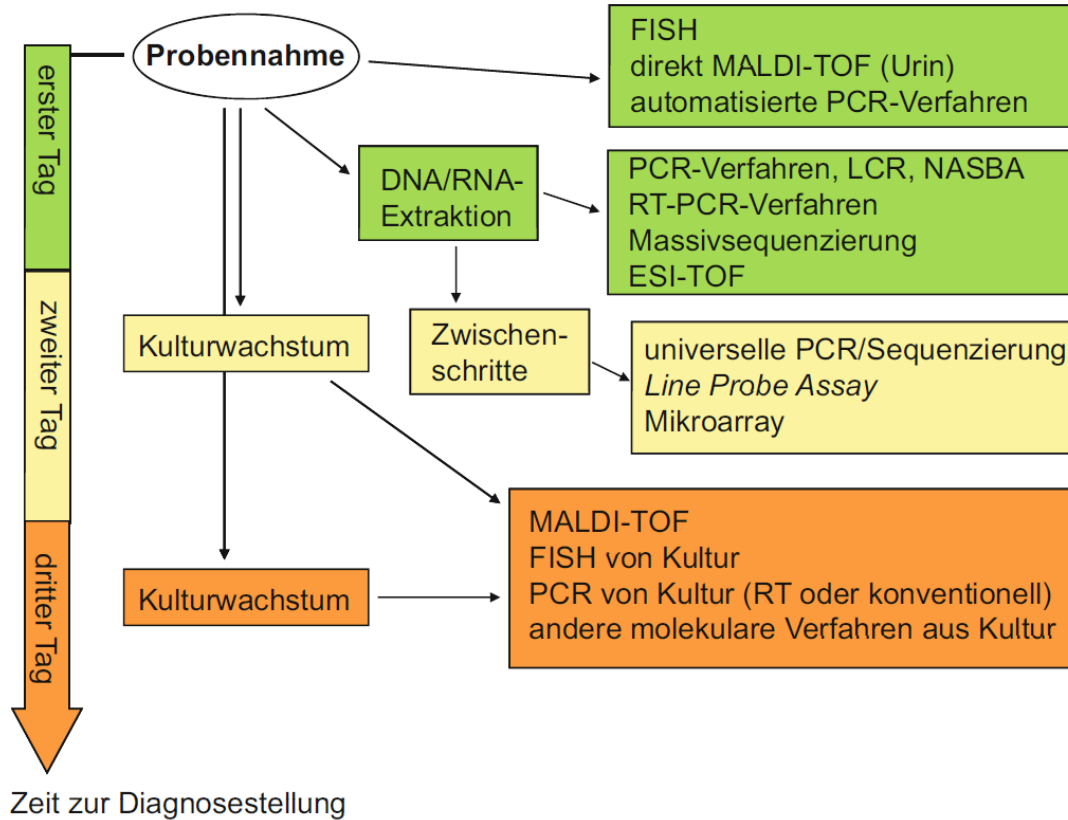
- **Molekularbiologie**



# Warum Molekularbiologie?

- Hochsensitiv
- Schnell
- Nachweis schwer/nicht kultivierbarer Erreger
- Multiplextechnologie
  - Zig Targets in einem Ansatz
  - **Syndrom basiertes Testen**
- Resistenzgen-Nachweis möglich





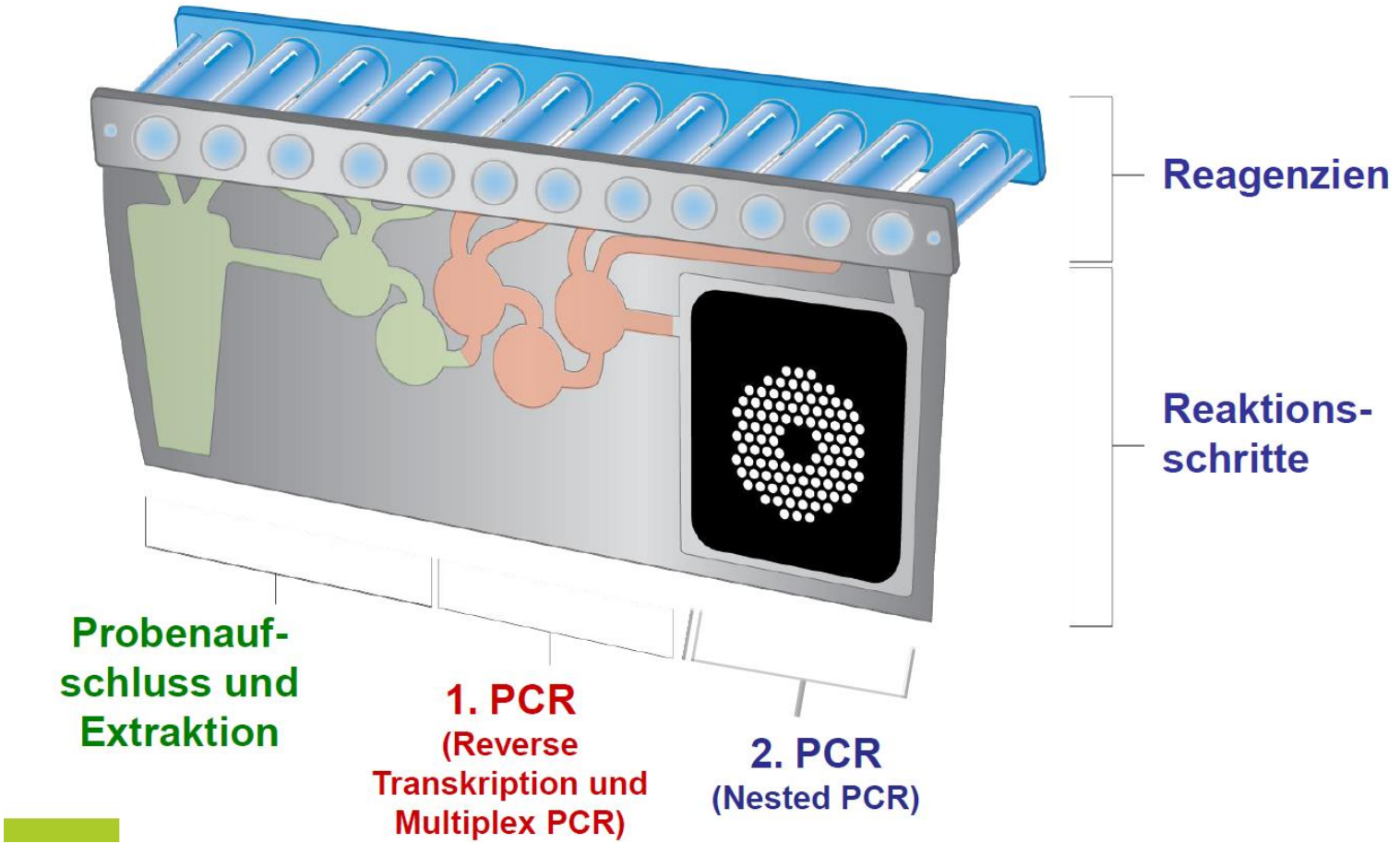
▲ **Abb. 2:** Molekulare Verfahren der mikrobiologischen Diagnostik und deren Zeitaufwand.



# Molekularbiologische POCTs (mPOCT)

- 3in1 (**Extraktion-Amplifikation-Detektion**)
  - Systeme für einzelne Proben
  - Miniaturisiert, portabel
  - Wenige Minuten Hands-on-time
  - Dauer bis zum Ergebnis 5 - 90 Minuten
  - Integrierte Kontrollen
  - Eindeutige Resultate
- 
- Geräte, Stromanschluss notwendig
  - Preisfaktor





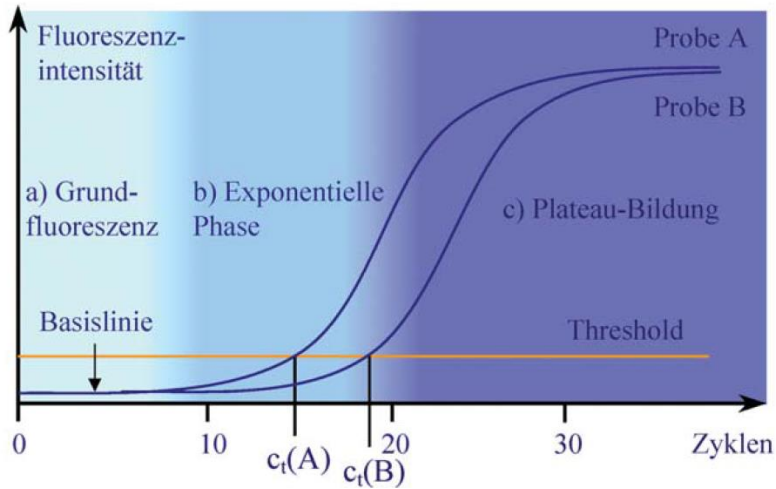
# Derzeit verfügbare mPOC Tests

- **Multiplex-Panels**

- Respiratorische Infektionen (URTI & LRTI)
- Meningitis/Enzephalitis
- Gastrointestinale Infektionen
- ID + Resistenzgene aus positiven Blutkulturen

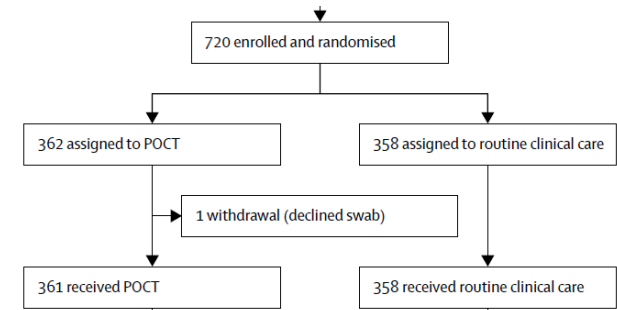
- **Einzeltests**

- Resp. Infektionen: Influenza, RSV, MTB(/RIF)
- GI Infektionen: Norovirus, C. difficile
- STI: C. trachomatis / N. gonorrhoeae, T. vaginalis
- Päd./Gyn. Infektionen: Gruppe A bzw. B Streptokokken
- ZNS Infektionen: Enterovirus
- Hygiene: MRSA, CPE, VRE Screening



# Respiratorische Infektionen Erwachsene (resPOC trial)

- Patienten >18a, <24h im KH
- **Kein Unterschied bei durchschnittlicher Dauer der Antibiotikatherapie**
  - Aber 17% der POCT Gruppe bekam nur **Kurztherapien** (<48 h)
  - vs. 9% in der Kontrollgruppe (p=0.0047; number needed to test=13)
- **KH-Aufenthaltsdauer kürzer** in der POCT Gruppe
  - 5.7 vs. 6.8 Tage; p=0.0443
- **Richtiger Einsatz der Influenzatherapie** häufiger in der POCT Gruppe
  - p=0.0026; number needed to test=4
- **Kein Unterschied** bezüglich **Intensivpflichtigkeit, Wiederaufnahmeraten, 30-Tage Mortalität**



	POCT (n=360)	Control (n=354)
Patients tested for viruses	360 (100%)	158 (45%)
Patients with any virus detected	161 (45%)	52 (15%)
Influenza A or B	61 (17%)	37 (10%)
Rhinovirus or enterovirus (unspecified)*	55 (15%)	..
Coronavirus*	18 (5%)	..
Human metapneumovirus	14 (4%)	5 (1%)
Parainfluenza	11 (3%)	2 (<1%)
RSV	9 (3%)	6 (2%)
Adenovirus	1 (<1%)	2 (<1%)
Viral co-detection	8 (2%)	0
Turnaround time (h)	2.3 (1.4)†	37.1 (21.5)

# Pre-/Post-RRP: retrospektive Analysen

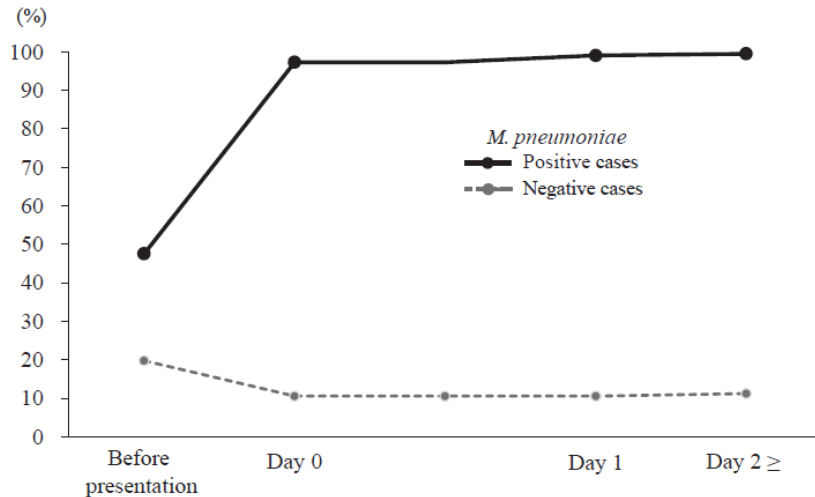
- Stationär aufgenommene **Kinder** mit Atemwegsinfektion
- Vergleich von 2 Saisonen
- RRP vs. 1x tgl. PCR f. resp. Viren
- TTR: 383 Min. vs. 1119 Min ( $p < 0.001$ )
  - Ergebnis noch in der Notaufnahme: 51.6% vs. 13.4%
- **Antibiotika wurden schneller wieder abgesetzt** ( $p = 0.003$ )
- Bei positivem Testresultat **kürzerer KH-Aufenthalt** und **kürzere Isolierungsdauer** nach RRP Implementierung ( $p = 0.03$ )

# Pre-/Post-RRP: retrospektive Analysen

- Rappo, J Clin Microbiol, 2016
- **Erwachsene** Patienten mit Atemwegsinfektion, stationär / Notaufnahme
- Vergleich von 2 Saisonen
- RRP vs. resp.PCR/Ag/Kultur Kombination
- **TTR** für Influenza: 1.7 h vs. 7.7 h,  $p=0.015$
- TTR für non-Influenza-Viren: 1.5 h vs. 13.5 h,  $p<0.0001$
- Influenza-Diagnose mit RRP → signifikant niedrigere OR für
  - **stationäre Aufnahme** ( $p=0.046$ )
  - **Aufenthaltsdauer** ( $p=0.040$ )
  - **Therapiedauer mit Antibiotika** ( $p=0.032$ )
  - **Anzahl von Thoraxröntgen** ( $p=0.005$ )

# Schnell die richtige Therapie & Vertrauen in den Test

- *M. pneumoniae* POCT für pädiatrische Patienten: Richtige Therapie schon am Aufnahmetag



- Influenza A/B mPOCT statt Antigentest in der Notaufnahme
- Antivirale Therapie bei negativem Test: 2,3% bei mPOCT vs. 25% beim Ag Test;  $p < 0.005$

Benirschke, J Clin Microbiol, 2019



# Unnötige Therapie wieder beenden

- Erwachsene KH-Patienten mit V.a. Influenza
- Vergleich von 2 Saisonen mit Standard-Influenza-PCR 1x/Tag vs. mPOCT
- TAT: 25.2 h vs. 1.7 h ( $P < 0.001$ )
- Oseltamivir-Verschreibungen gleich
- Aber Reduktion der Therapiedauer bei Influenza-negativen Patienten ( $P < 0.001$ )

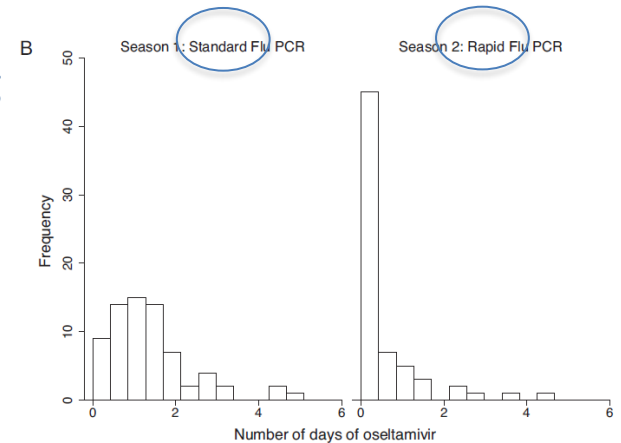
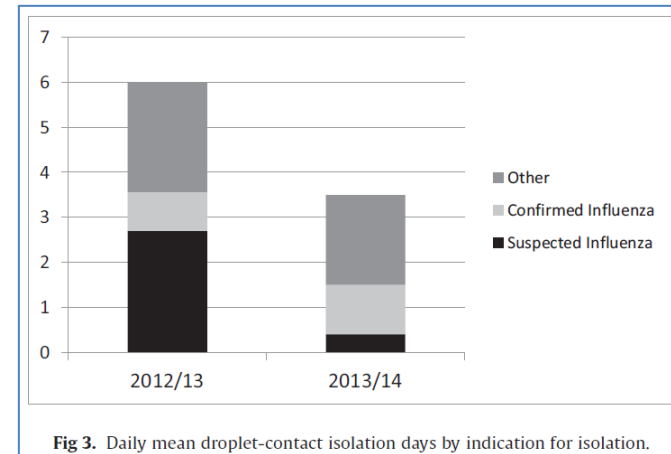


Fig. 2. Histogram of days from sample collection to result in Seasons 1 and 2 (A). Histogram of duration of oseltamivir therapy in influenza-negative patients in Seasons 1 and 2 (B).

# Weniger Isolationstage

- Zwei Saisonen verglichen:
  - Wechsel von Influenza PCR 1x/Tag auf kontinuierliches Testen mit mPOCT System 24/7
- Turnaround time: 35 h → 3.6 h
- Reduktion der Isolationstage wegen V.a. Influenza um 85% (2.7 vs 0.41,  $P < 0.001$ )
- Insgesamte Reduktion der Patiententage mit “droplet precautions” um 42% (6.0 vs 3.5,  $P < .01$ ).



# mPOCT für Screening & KH-Hygiene

- Nachweis von hygienisch relevanten Erregern aus Abstrichen bzw. Stuhlproben
  - MRSA
  - VRE
  - CPE
  - Clostridium difficile
  - Norovirus
- Klinischer Benefit stark abhängig vom Setting

# mPOCT für Screening & KH-Hygiene

- **Kein Effekt von mPOCT vs. Kultur MRSA Screening auf Übertragungsrate in Aufnahmestationen in einem Cluster-randomisierten Cross-Over Trial**
  - Niedrige Prävalenz (1,7%), in beiden Armen ca. 5 Übertragungen / 1000 PT
  - Beachtung der Basis-Hygienemaßnahmen am wichtigsten
- **Isolierung / hoher Benefits eher gegeben in Settings mit präemptiver Prävalenz**
  - mPOCT MRSA Screening in ICUs: Reduktion der Isolierungstage um 44%, bei Kosten von 130€ / vermiedenem Tag
  - mPOCT VRE Screening während Outbreak: Bei 1099 Proben Einsparung von 141 Isolierungstagen und 292 Übertragungs-Risikotagen

# Was sagen die Guidelines?

- IDSA Influenza Guideline
  - Stationäre und ambulante Patienten: (Schnelle) molekularbiologische Tests zur Influenzadiagnostik empfohlen
  - Stationäre immunsupprimierte Patienten: Anwendung eines respiratorischen PCR Panels inkl. Influenza empfohlen
- IDSA ASP Guideline
  - Vorschlag: rasche Virusdiagnostik für respiratorische Infektionen um Antibiotikaeinsatz zu reduzieren
  - Vorschlag: rasche Diagnostik bei positiven Blutkulturen, in Kombination mit ASP Unterstützung
  - Wesentliche Faktoren für positive Studien: ASP Unterstützung und kontinuierliches Testen

# Was sagen die Guidelines?

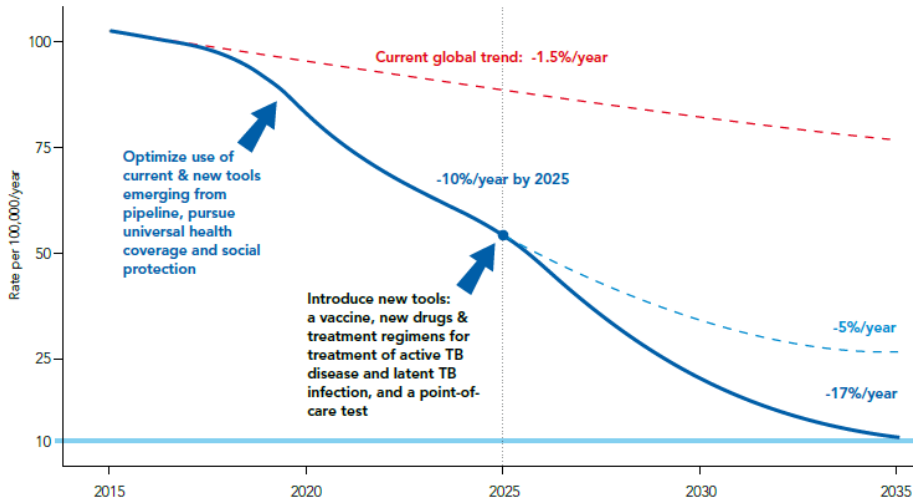
- The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing
  - Universal access to accurate SARS-CoV-2 nucleic acid testing is critical for patient care, hospital infection prevention
  - Information on the clinical performance of available tests is rapidly emerging, but the quality of evidence of the current literature is considered moderate to very low
  - IDSA panel weighed available diagnostic evidence and recommends nucleic acid testing for all symptomatic individuals suspected of having COVID-19
  - Testing asymptomatic individuals without known exposure is suggested when the results will impact isolation/quarantine/personal protective equipment (PPE) usage decisions, dictate eligibility for surgery, or inform solid organ or hematopoietic stem cell transplantation timing
  - Ultimately, prioritization of testing will depend on institutional-specific resources and the needs of different patient populations

# Was sagen die Guidelines?

- The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Antigen Testing
  - Antigen test sensitivity is **heavily dependent on viral load**, with **differences observed between symptomatic compared to asymptomatic individuals and the time of testing post onset of symptoms**
  - Based on these observations, rapid RT-PCR or laboratory-based NAAT remain the diagnostic methods of choice for diagnosing SARS-CoV-2 infection
  - However, when molecular testing is not readily available or is logistically infeasible, **Ag testing can help identify some individuals with SARS-CoV-2 infection**
  - The overall quality of available evidence supporting use of Ag testing was graded as very low to moderate

# Tuberkulose

## THE END TB STRATEGY



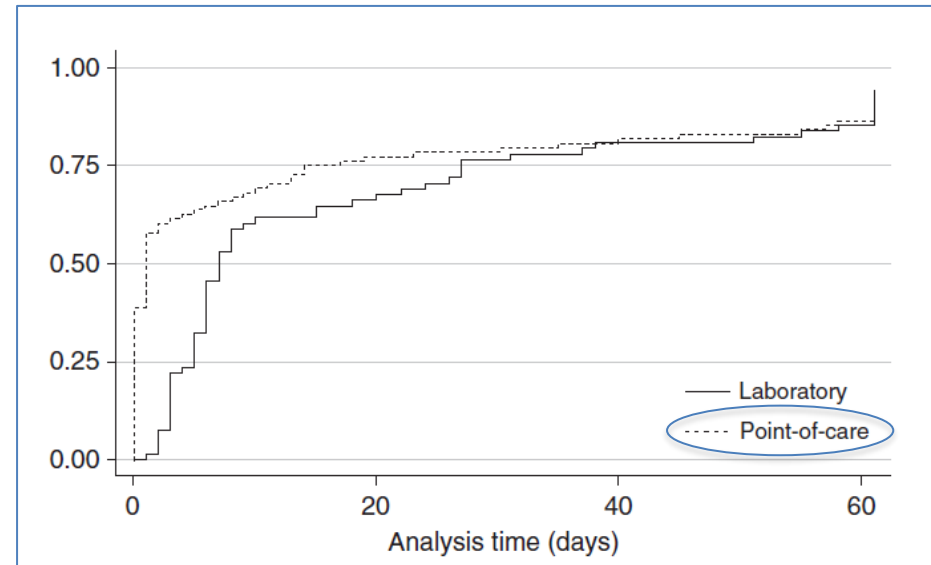
### Ideal characteristics of a POC assay for diagnosing Tuberculosis

- It can detect pulmonary or extrapulmonary tuberculosis (TB)
- It can be used in children and adults, HIV-positive or HIV-negative TB presumptive cases
- It can be used in several easily accessible body samples
- Used by health care workers with minimal training
- Used in peripheral health facilities or community
- It can be operated in broad ranges of temperature and humidity
- Delivers results in less than 20 min
- No or minimal maintenance required
- Cheap (less than 4 US dollars per test)
- High sensitivity
  - Sensitivity similar to that of Xpert MTB/RIF for pulmonary and extrapulmonary TB
  - If intended to use as a triage test (95% compared to culture)
- High specificity
  - Specificity similar to Xpert MTB/RIF for pulmonary and extrapulmonary TB
  - If intended to be use as a triage test (80% compared to culture)



## TB mPOCT

- Randomisierte Studie
- Ländliche Region in Südafrika
- 646 Patienten Standarddiagnostik, 651 POCT Xpert MTB/RIF
- Mediane Zeit bis zur richtigen Therapie
  - 7 Tage bei Standarddiagnostik
  - 1 Tag bei POCT
- One-stop Diagnose & Behandlung
- Verkürzte Infektiosität



# Wo fehlt der Benefit? (=Patient nicht schneller gesund)

- **Ergebnis nicht rechtzeitig verfügbar**
- **Zu breite Anwendung**
  - Hohe Kosten ohne klinischen Benefit
- **Zu schmale Anwendung**
  - Nur wenige Patienten profitieren
- **Falsche Anwendung**
  - Falsch-positive Ergebnisse bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit bzw. bei Kontaminationen
  - Falsche Interpretation von Ergebnissen (Kodeteaktion!)
  - **Verlass auf „Panel-Diagnostik“ ohne Berücksichtigung diagnostischer Lücken**



# Vermeintlich einfach

- Die Technik ist gut und wird besser
- Noch teuer!
- **Einfache Dinge oft entscheidend, wie**
  - Präanalytik
    - Probenentnahme: wo, wie, etc...
    - Umgang mit Probe; wer führt den Test durch?
  - *“While the upper respiratory tract is the only universally accessible location for sampling, swabbing is an inexact science. Even swabs taken by trained clinicians result in zero pathogen detection in up to 28% of symptomatic people.”*

## 3 Schritte der mikrobiologischen Infektionsdiagnostik

- **PRÄANALYTIK**
  - Indikationsstellung, Probenauswahl, Abnahme, Lagerung, Transport
- **(Qualitätskontrollierte) ANALYTIK**
  - Anlage, Bebrütung, Befunderstellung
- **POSTANALYTIK**
  - Interpretation des Befundes, klinische Umsetzung der Informationen

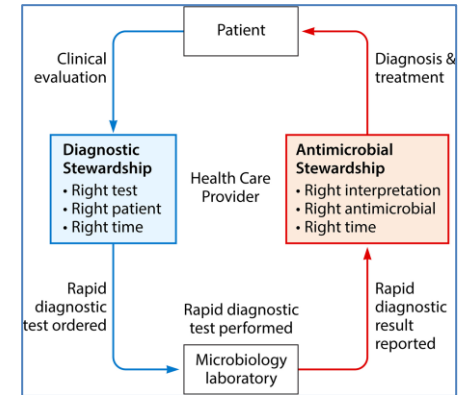
# Präanalytik

- Qualität der mikrobiologischen Befunde hängt entscheidend von der Qualität des Untersuchungsmaterials ab
- Viele Fehlerquellen! (falsche Abnahmematerialien, fehlende Beschriftung, mangelnde Informationen auf Zuweisung, falsche Bezeichnung des Untersuchungsmaterials...)

**„Garbage in, garbage out!“**

# Zusammenfassung mPOCT

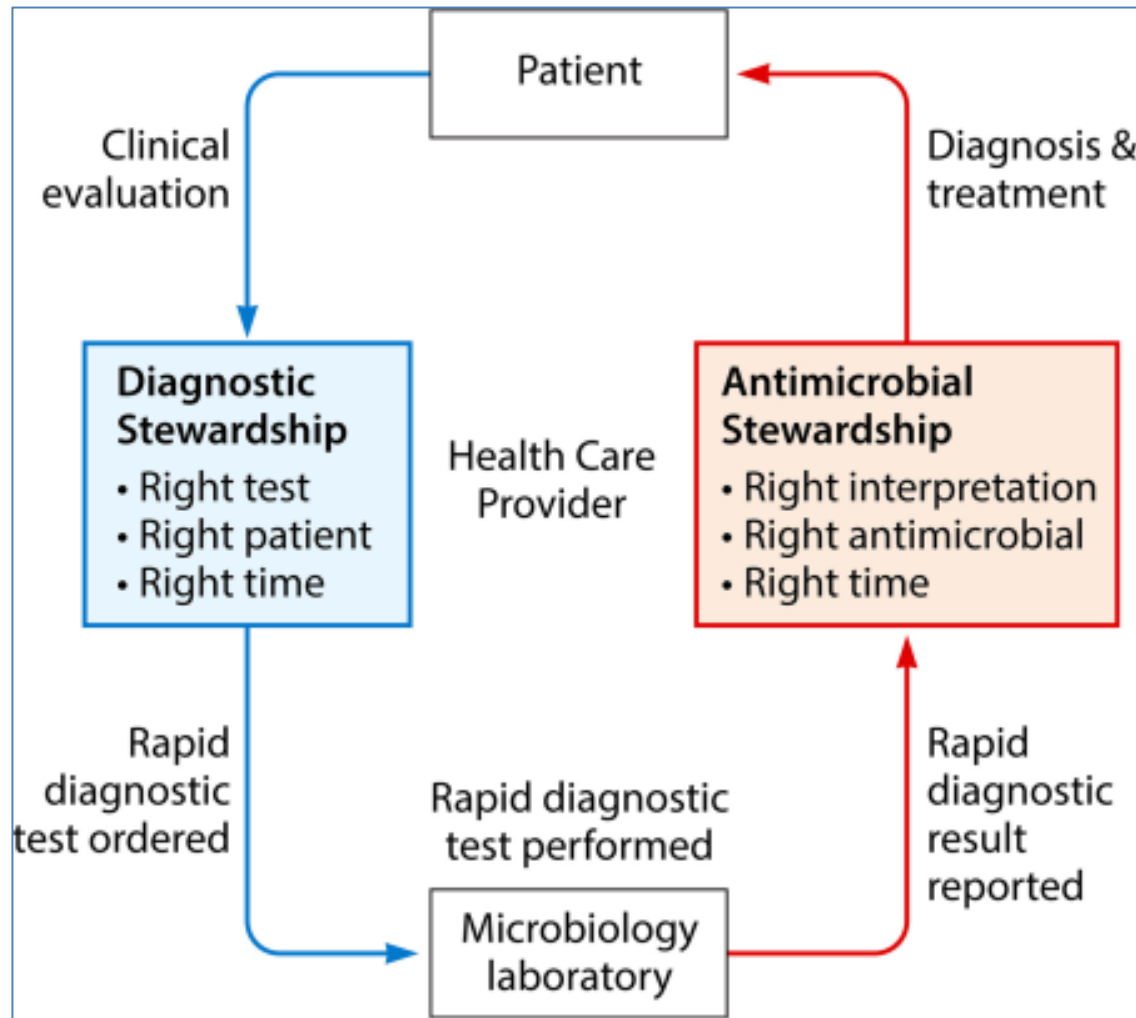
- **Schnelle molekularbiologische Tests werden zunehmend eingesetzt**
  - (vor allem seit COVID-19)
- **Hinweise in Studien (vor allem bei Influenza) dass:**
  - **Patientenbewegung** im KH kann optimiert werden
    - Aufnahme ja/nein
    - Reduktion der Aufenthaltsdauer
    - Isolierung, Kohortierung
  - ABS: Optimierung der **Therapie**: weniger/kürzer Antibiotika; Virostatika rechtzeitig
- **Jedoch keine validen, randomisierte Daten**
- **Klinische Bewertungsstudien „hinken nach“**
- **Richtige Testauswahl und Interpretation bleibt entscheidend**
  - Diagnostic Stewardship
  - Abhängig vom Setting, Einbettung in Gesamtprozess!
  - Teamwork



---

*“We believe these [point-of-care tests] should be investigated in the same way as new medicines, ensuring appropriate use of public funds and enabling patients and clinicians to understand if the tests are useful tools, or costly distractions.”*

---





# SAVE LIVES

## Clean Your Hands

---

A WHO Patient Safety Initiative



World Health  
Organization

Herzlichen Dank !

*Berufung  
Leben.*