

Auswertungen von Corona Statistiken aus wissenschaftlicher und Risikomanagement Sicht

Teil 6: Zuverlässigkeit des PCR - Tests

16.08.2020

Kein Copyright

Die Präsentation oder Teile daraus können frei verwendet werden

Motiv für diese Ausarbeitung:

- Die Analyse der Daten zu Covid 19 ist nicht nur ein medizinisches / virologisches / epidemiologisches Thema, sondern es sind auch allgemeine mathematische, statistische und Risikomanagement Prinzipien relevant.
- Ziel dieser Analyse: möglichst unvoreingenommen Daten und Fakten analysieren und das Ergebnis zur Verfügung stellen, um den Leser zu unterstützen, für sich selbst zu einer fundierteren Lagebeurteilung zu kommen, als das z.B. durch die Medien zur Zeit möglich ist.
- Thema von Auswertung #6:
Die Konsequenzen der Ergebnisse der PCR Tests haben gravierende persönliche und wirtschaftliche Auswirkungen.
 - Wie zuverlässig ist so ein PCR Test eigentlich?
 - Technischer ausgedrückt: ***Wie gut ist die Messmittelfähigkeit des Tests?***

Allgemeines zu Messungen:

- Jede „offizielle“ und „gerichts feste“ Messtechnik (egal ob in der Industrie, in der Verwaltung oder im Gesundheitswesen) muss bestimmte Anforderungen erfüllen:
 1. Sie muss **geeicht** sein, damit auf einen nationalen Messstandard rückführbar sein
 2. Sie muss **reproduzierbar** sein
 3. Die Messmittelfähigkeit bezüglich **Genauigkeit** und **Präzision** den Anforderungen der konkreten Anwendung genügen, muss für diese Anwendung validiert sein
 4. Die **Toleranz** (Messunsicherheit) muss bekannt sein
 5. Das Messgerät und die Messtechnik müssen **zugelassen** sein.

- Alltägliches Beispiel: „Blitzer“ müssen alle Anforderungen erfüllen, sonst sind z.B. Bußgeldbescheide ungültig (kleiner Tipp für betroffene Autofahrer)

PCR – Messung für den Covid-19 Nachweis:

- Der erste PCR Test wurde im Januar an der Charité in wenigen Tagen entwickelt, er weist eine **Aminosäuresequenz des Virus** nach (ähnlich wie ein **kleiner Teil eines „Fingerabdrucks“** eventuell zur Überführung eines Täters reicht)
- im April folgte ein **Ringversuch** durch das RKI, an dem sich ca. 30 namhafte Labore beteiligten
- Das **Ergebnis für medizinische** Tests mit Befund **JA** oder **NEIN** sind die Parameter **Sensitivität** (wie wahrscheinlich wird ein echter positiver Fall korrekt nachgewiesen) und **Spezifität** (wie wahrscheinlich wird ein negativer echter Fall korrekt nachgewiesen) :
- Sensitivität: 98,0% (also 2% **falsch negativ** Rate)
- Spezifität: 98,6% (also 1,4% **falsch positiv** Rate)

Reicht diese **Messmittelfähigkeit aus?**

Weitere PCR Qualitätskriterien:

- Vor der Betrachtung der eigentlichen Messmittelfähigkeit in Bezug auf die Anwendung noch die Betrachtung der Qualitätskriterien in Hinblick auf eine Gerichtsfestigkeit:
 1. **Eichung**: im Prinzip ja, aber mit signifikanten Einschränkungen (siehe 5)
 2. **Reproduzierbarkeit**: Ja, innerhalb der Toleranz der Spezifität und Sensitivität
 3. Bisher **keine Validierung**
 4. **Messmittelfähigkeit** – sehr grenzwertig, siehe folgende Folien
 5. Es gibt lt. RKI mehr als **170 Labore**, die Tests durchführen. Der Test kann entweder als Testkit gekauft werden oder Labore mit entsprechenden Fähigkeiten können Reagenzien auch eigenständig herstellen und einen eigenen Test entwickeln – von einem offiziellen Zulassungsverfahren ist zumindest bisher noch nichts in Erfahrung zu bringen gewesen, weitere Probleme:
 - Es ist nicht nachvollziehbar, wie gut die Sensitivität und die Spezifität der Labore **übereinstimmen**.
 - Es ist auch nicht ersichtlich, ob in jedem Labor regelmäßige Nullproben und andere **Qualitätsprüfungen** durchgeführt werden.

PCR – Messmittelfähigkeit und Qualität ausreichend?

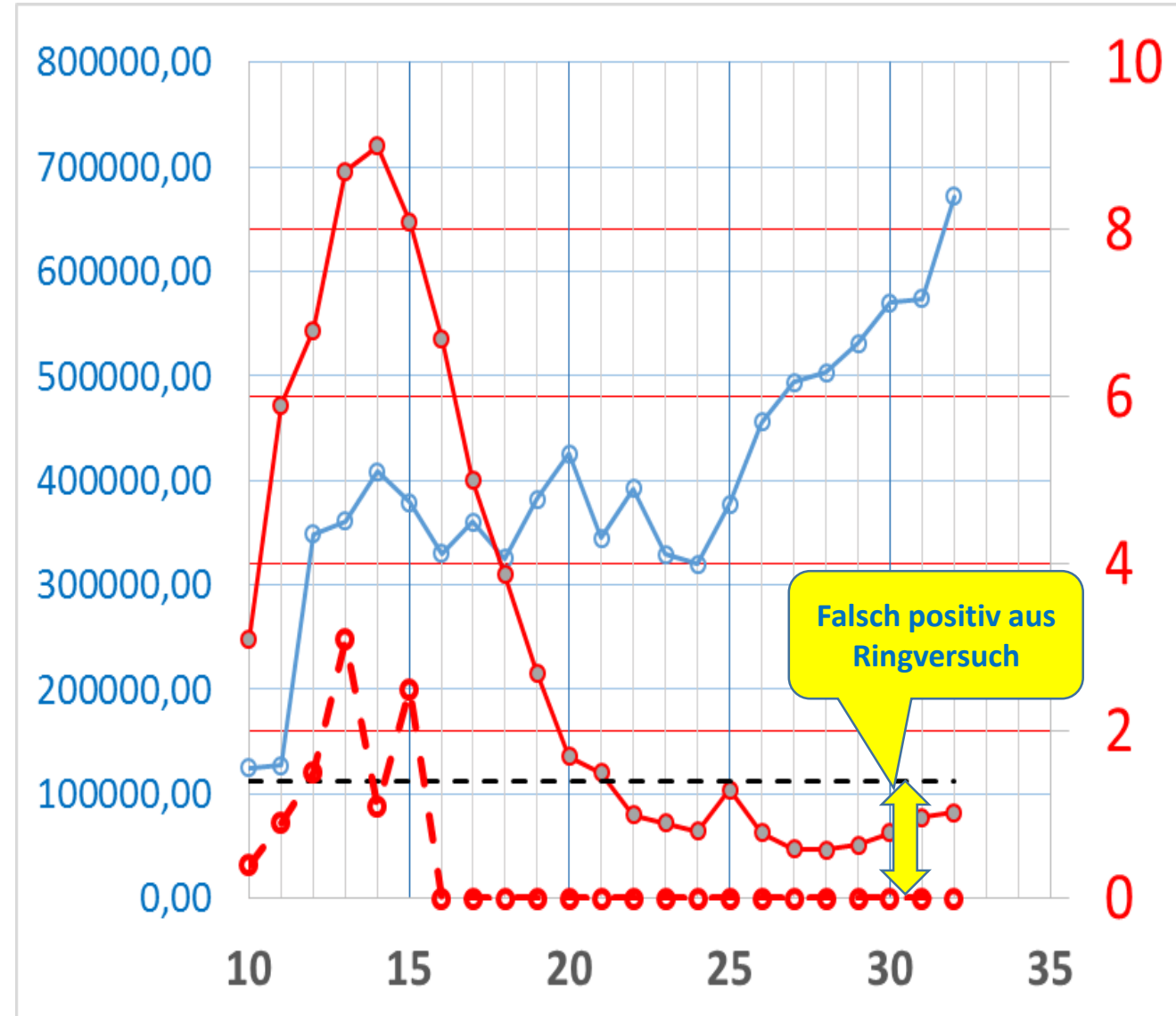
- Da es keine belastbaren Informationen über regelmäßige Eichungen und Qualitätskontrollen der PCR-Tests gibt bzw. ein Zulassungsverfahren gibt,
ist die Gerichtsfestigkeit und Zuverlässigkeit des Tests eher zweifelhaft

Als weitere Beurteilung, ob die Messmittelfähigkeit ausreichend ist, sind die praktischen Teststatistiken ein gewisser Indikator

das wird im folgenden betrachtet:

Der „Ersatz“ - Ansatz zur Qualitätsanalyse der PCR Tests

- Idee: Analyse der wöchentlich vom RKI veröffentlichten Werte für den Anteil negativer und positiver Testergebnisse (rechte Graphik, **blau: Anzahl der Tests**, **rot: Prozent positive Tests** als Funktion der Kalenderwoche)
- Befund:
Seit KW 21 liegt der Prozentsatz positiver Tests UNTER dem Wert falsch positiver Tests aus dem Ringversuch! (1,4%, schwarze gestrichelte Linie)
- Das bedeutet:
 - A) Die **Spezifität muss besser geworden sein**, sonst gäbe es immer mehr als 1,4% positive Befunde (=die gute Nachricht!)
 - B) Der Anteil falsch positiver Tests ist wahrscheinlich sehr hoch** (= die schlechte Nachricht, denn die Verbesserung der Tests kann nicht plötzlich um einen Faktor 5 bis 10 betragen, ein Faktor 2-3 ist gerade noch plausibel)



Anhaltspunkte für den falsch positiven Anteil der PCR Tests

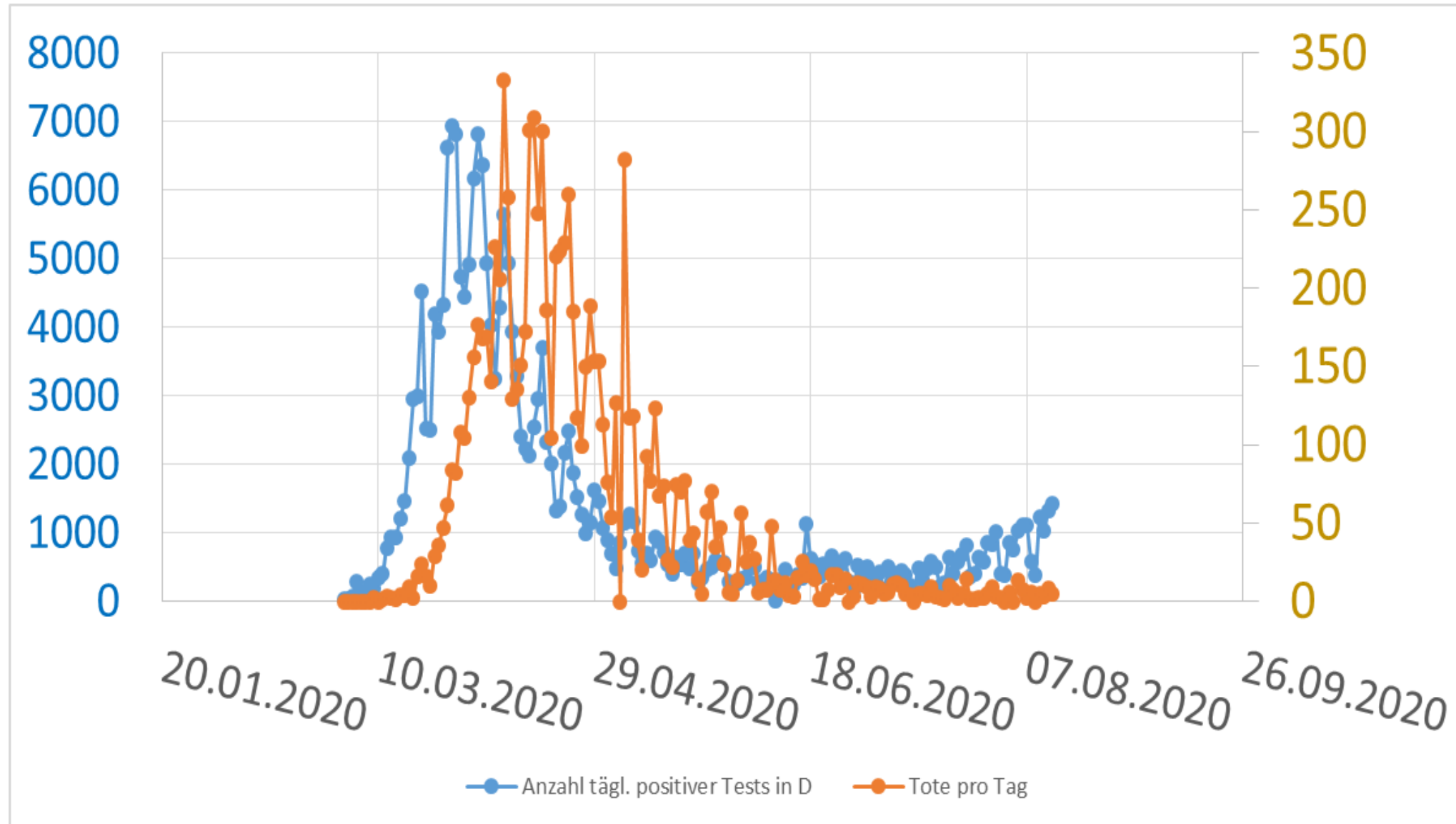
- Die Sterberate durch oder mit Covid-19 kann als Indikator für die falsch positiven Befunde genommen werden
 - Falsch positive Befunde führen zu keinen zusätzlichen Sterbefällen, richtig Positive implizieren einen gewissen Prozentsatz Sterbefälle, solange keine wirksame Behandlung gefunden wurde
 - Nach Angabe des RKI ist der Prozentsatz Verstorbener von positiv getesteten gemittelt seit März 4,2 Prozent, siehe Auszug aus dem täglichen Lagebericht des RKI vom 14.08.
 - Deswegen der Ansatz: Wie haben sich der Prozentsatz der Sterbefälle im Vergleich zu den positiv Getesteten zeitlich entwickelt?
- Bleibt es bei ca. 4% → überwiegend richtig positiv
- Deutlich unter 4% → es gibt einen **signifikanten und steigenden Anteil falsch positiver Tests**

Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 14.08.2020 – AKTUALISierter STAND FÜR DEUTSCHLAND			
Bestätigte Fälle 221.413 (+ 1.449*)	Verstorbene 9.225 (+ 14*)	Anteil Verstorbene 4,2%	Genesene ca. 200.200**

In der folgenden Graphik beide Größen im Vergleich:

Anhaltspunkte für den **wirklichen falsch positiv Anteil** der PCR Tests

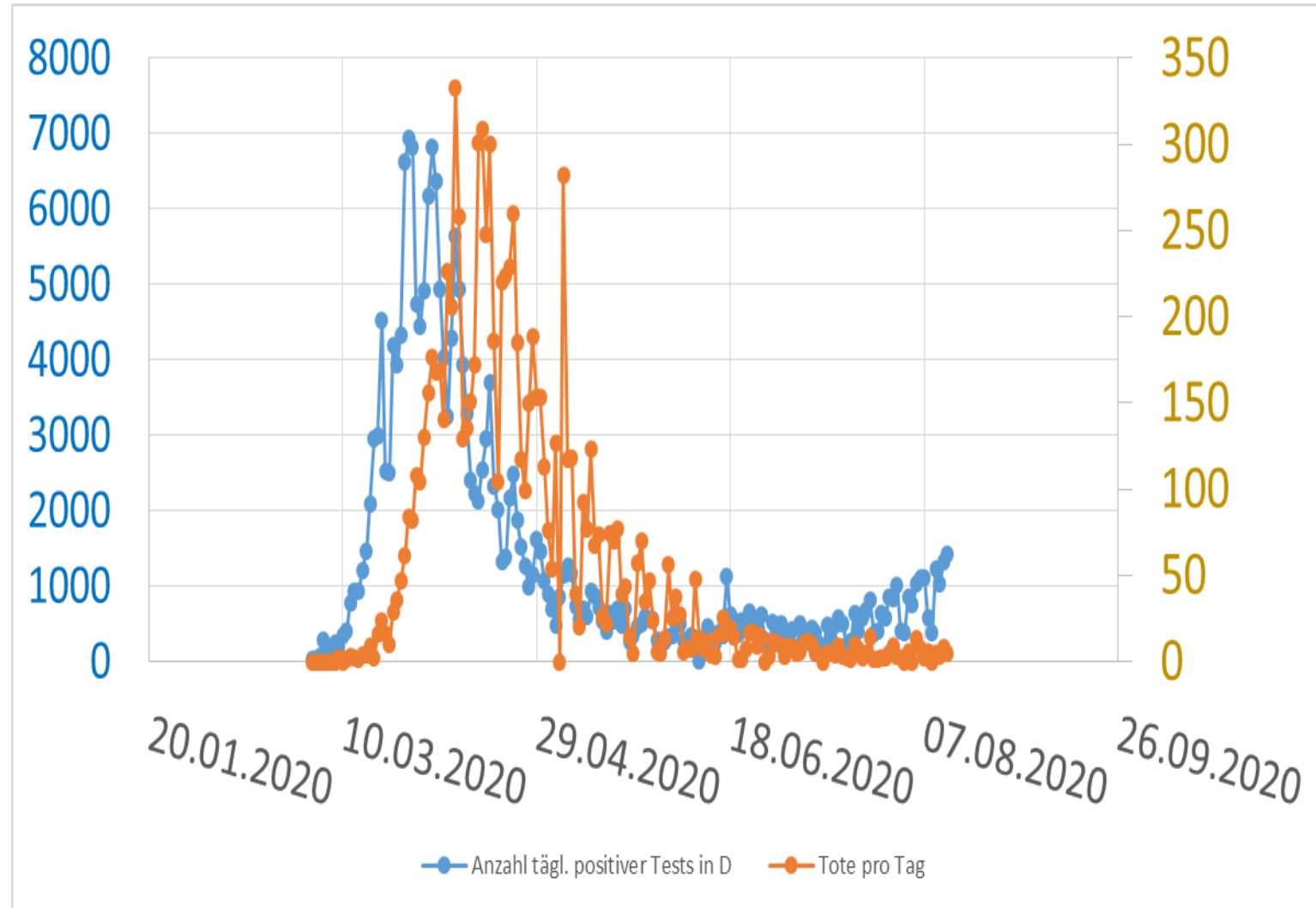
- Die Anzahl der Verstorbenen folgt bis Ende Mai der Kurve für positiv Getestete
- Die ca. 12 Tage zeitlicher Nachlauf der Zahl der Verstorbenen entspricht dem zeitlichen Verlauf eines schwerwiegenden Erkrankungs-geschehens



Anhaltspunkte für den **wirklichen falsch positiv Anteil** der PCR Tests

- Die beiden Kurven für die Anzahl **positiver Tests** und **Verstorbene** laufen **ab Juni deutlich** auseinander, das heißt
 - **Es gibt immer weniger Verstorbene im Vergleich zu der täglichen Zahl positiver Tests**
 - **Die Trends sind sogar GEGENLÄUFIG**

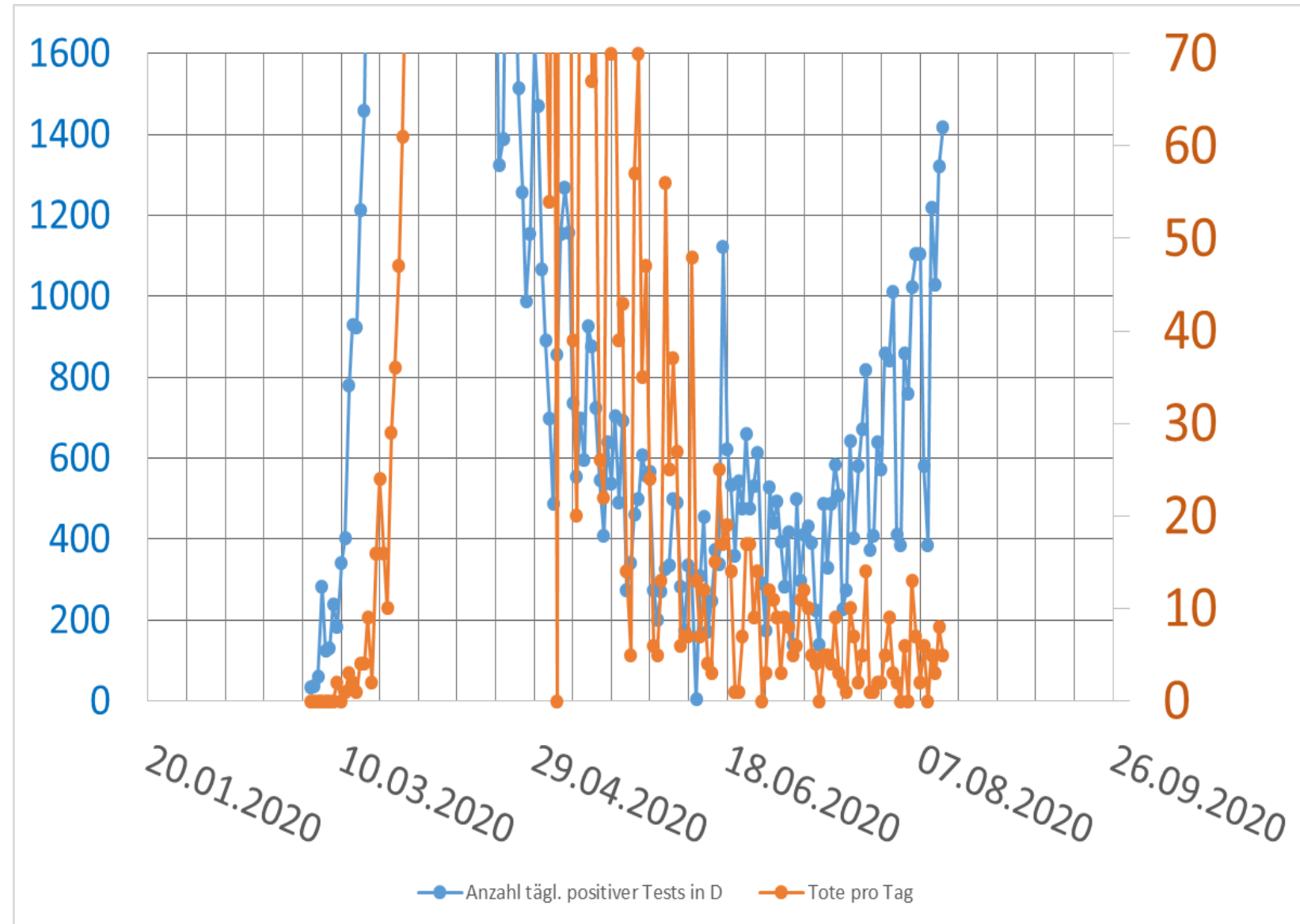
In der nächsten Graphik ist der Zeitraum, in dem die Kurven auseinanderlaufen, vergrößert



Anhaltspunkte für den **wirklichen falsch positiv Anteil** der PCR Tests

- Offensichtlich liegt der Anteil Verstorbener, den Zeitverzug von 12 Tagen eingerechnet, nur noch **bei 1% bzw. darunter,**
- **statt 4% der positiven Tests,**
- Das bedeutet:

Der Anteil falsch positiver Tests liegt wahrscheinlich bei 3/4 oder noch höher!



Weitere Anhaltspunkte für den falsch positiv Anteil der PCR Tests

Daily New Cases in Spain

Es gib weitere Anhaltspunkte für eine hohe Zahl falsch positiver Tests, z.B. aus anderen Ländern, die noch deutlicher als in Deutschland sind:

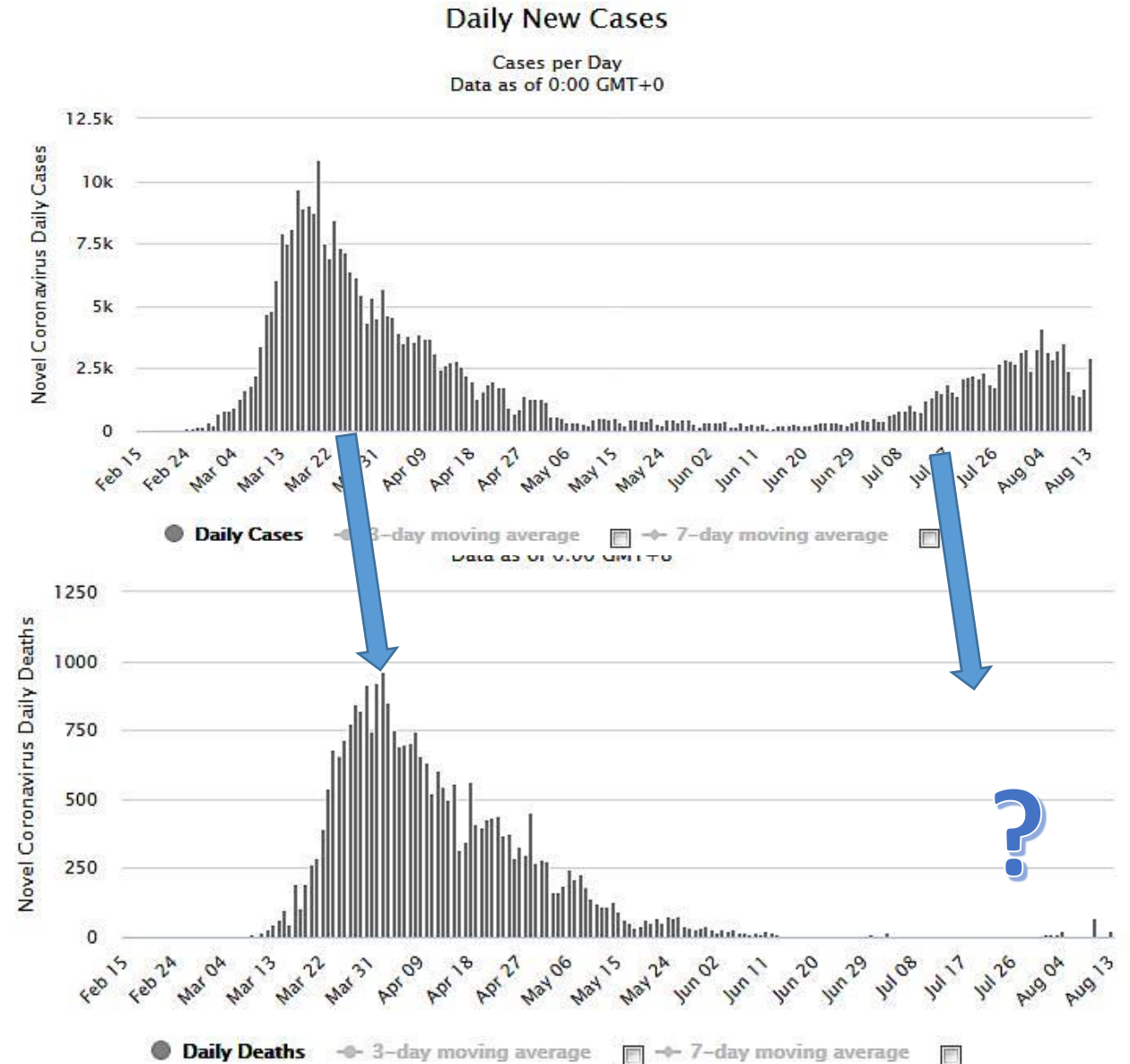
- Aktuell wurde eine Reisewarnung für Spanien vom RKI herausgegeben

ABER: Die Graphik zeigt: Auch in Spanien gibt es in der sogenannten zweiten Welle praktisch keine Verstorbenen mehr!

(Graphik <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>)

- Die einzige plausible Erklärung: Es liegen falsch Positive vor, z.B. durch sogenannte Kreuzreaktionen mit seit Jahrzehnten endemisch vorkommenden Corona-Viren

17.08.2020

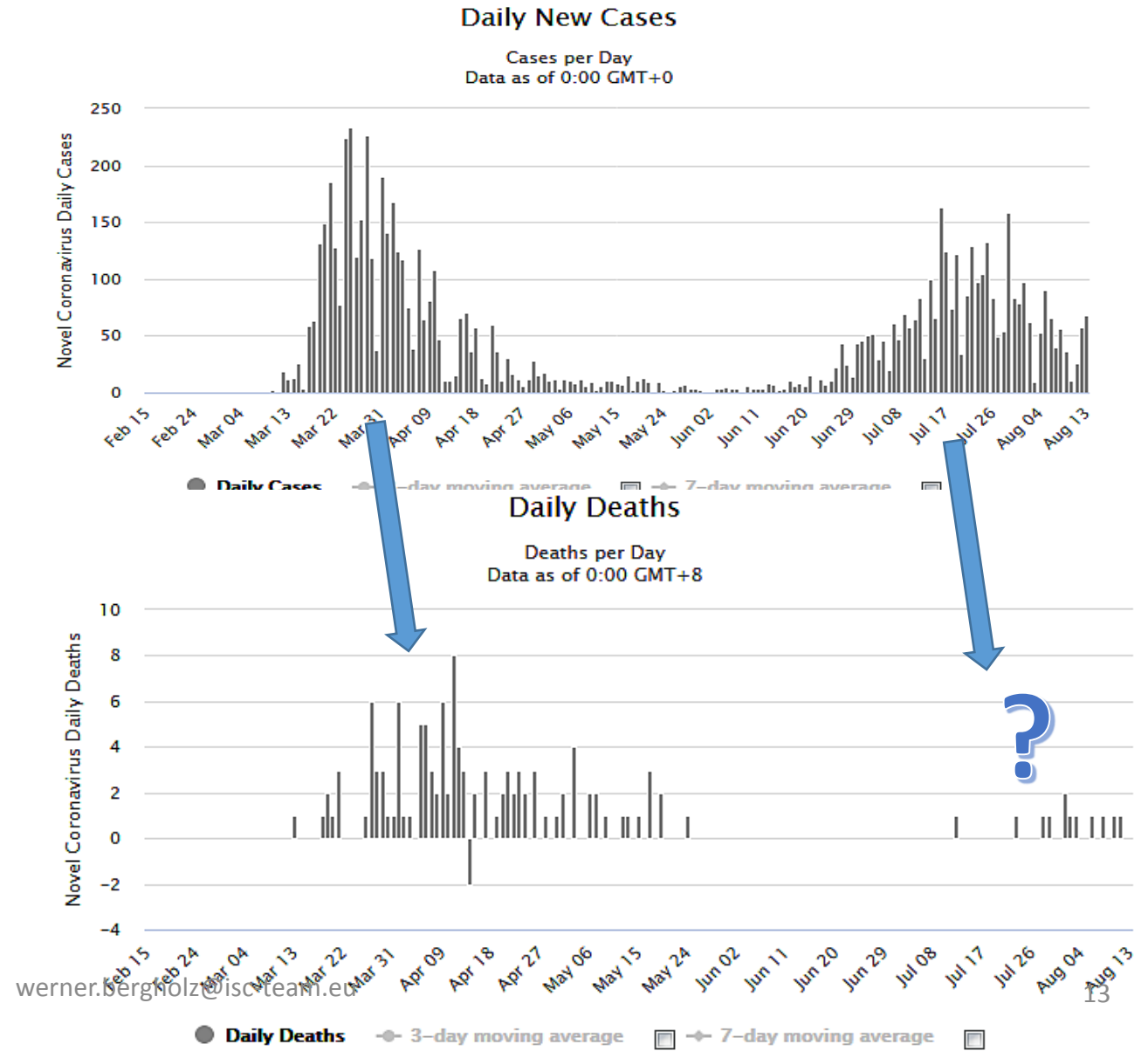


Weitere Anhaltspunkte für den **wirklichen falsch positiv** Anteil der PCR Tests

Daily New Cases in Luxembourg

□ Luxemburg – analoger Befund

(Graphik
<https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>)

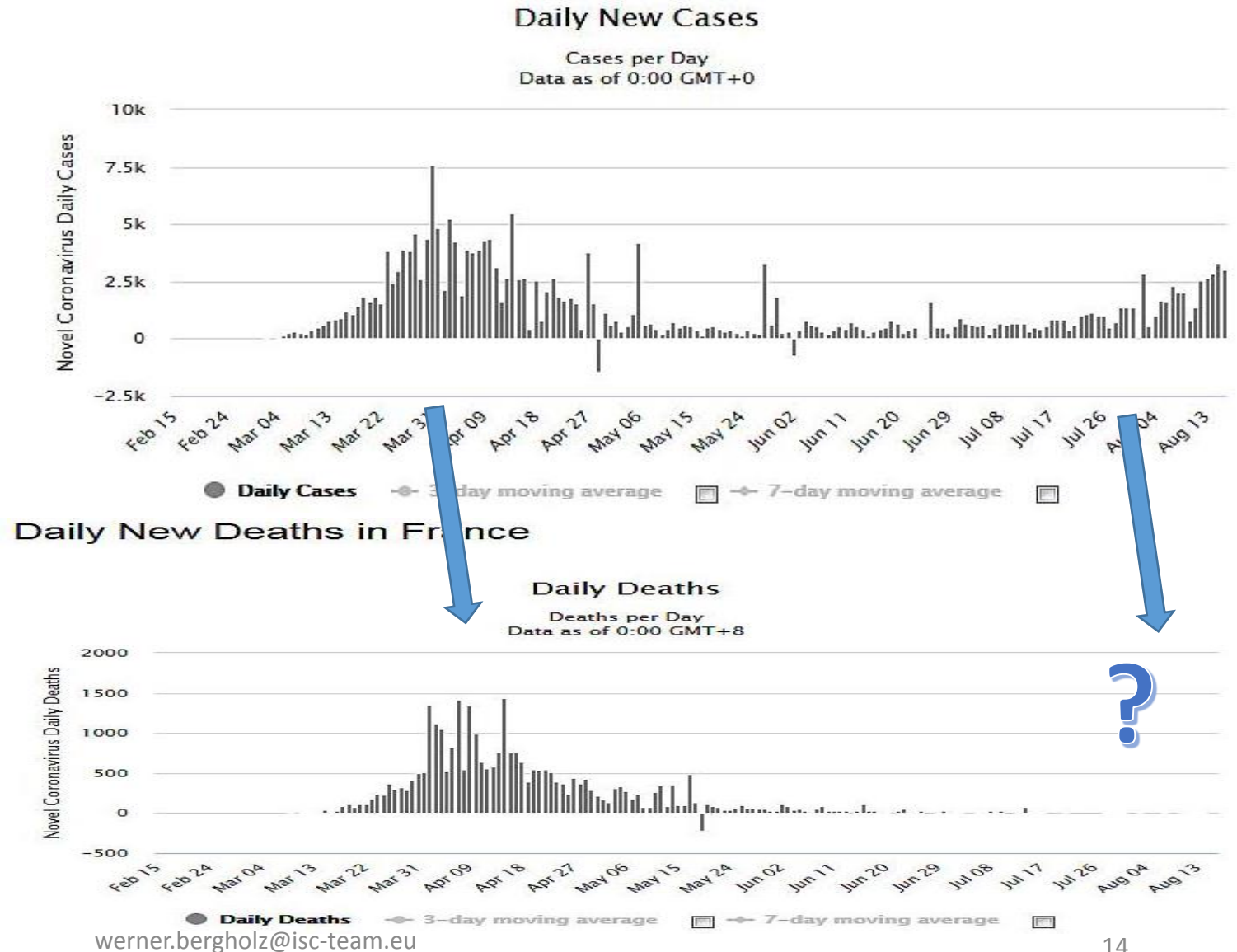


Weitere Anhaltspunkte für den **wirklichen falsch positiv Anteil** der PCR Tests

Daily New Cases in France

- **Neuester „akuter“ Fall eines Landes, für das eine Reisewarnung diskutiert wird: Frankreich**
- **Auch hier fehlen die Verstorbenen – zum Glück!**

(Graphik <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>)



Weitere Anhaltspunkte für den **wirklichen falsch positiv Anteil** der PCR Tests

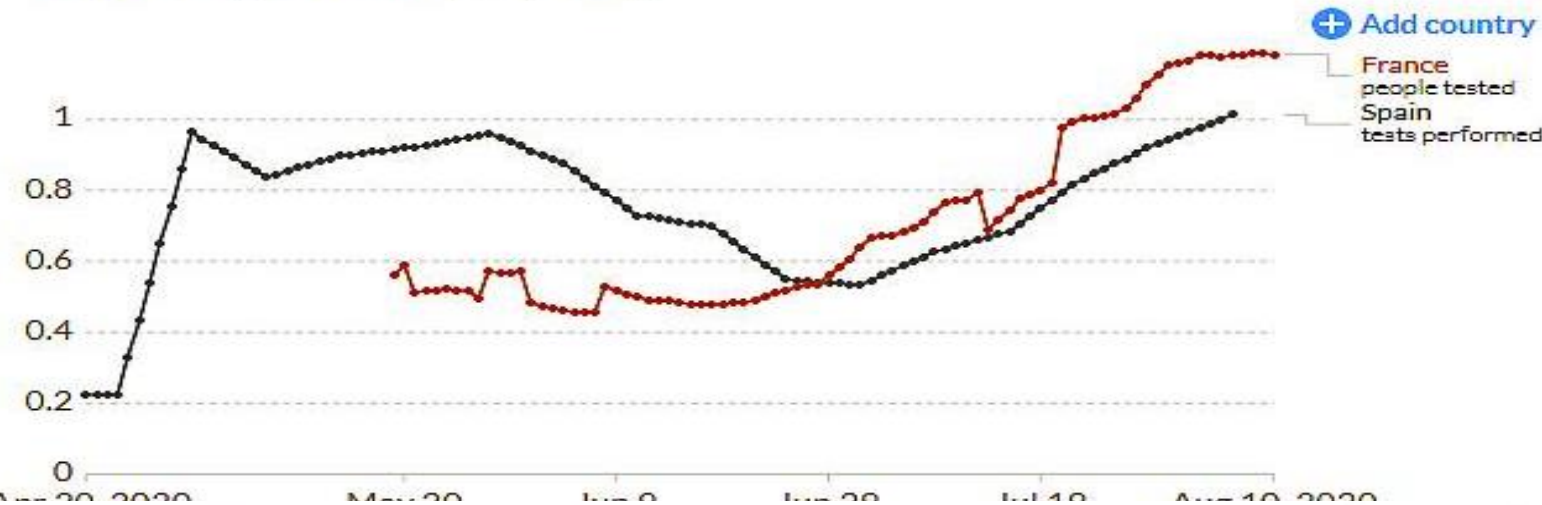
Auch relevant: Die Zahl der täglichen Tests:

- Frankreich: Steigerung um einen Faktor 2,5 seit Juli
- Spanien: Steigerung um einen Faktor 2 seit Juli
- Vergleichbar mit der Entwicklung der Testzahlen in Deutschland
- Den Vogel schießt Luxemburg ab: bis zu einem Faktor 14(!) mehr Tests im Juli

Graphiken: <https://ourworldindata.org/grapher/full-list-daily-covid-19-tests-per-thousand?tab=table&time=2020-04-30..&country=~ISR>

Daily COVID-19 tests per thousand people

The figures are given as a rolling 7-day average.



Daily COVID-19 tests per thousand people

The figures are given as a rolling 7-day average.



Source: Official data collated by Our World in Data

Note: Comparisons of testing data across countries are affected by differences in the way the data are reported. Daily data is interpolated for countries not reporting testing data on a daily basis. Details can be found at our Testing Dataset page.

OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

Indiz für falsch positive Befunde durch Kreuzreaktionen mit endemischen Corona-Viren:

Auch für Deutschland gibt es weitere Hinweise auf zunehmend falsch positive Testergebnisse:

Fleischfabrik Tönnies im Landkreis Gütersloh

- Ca. 1700 positive Getestete
- Danach wären 4% = ca. 70 Sterbefälle zu erwarten gewesen
- Und einige 100 Krankhauseinweisungen
- Zahlen auf der Webseite des Landkreises Gütersloh :
 - **Kein einziger** Todesfall
 - 10 - 20 Krankhauseinweisungen
 - Einige Ungereimtheiten bei Zahl und Zeitpunkt der Genesenen (eine Nachfrage von mir beim LKR Gütersloh dazu läuft noch): Es wurden an einem Tag viele Hundert positiv Getestete zu Geheilten erklärt

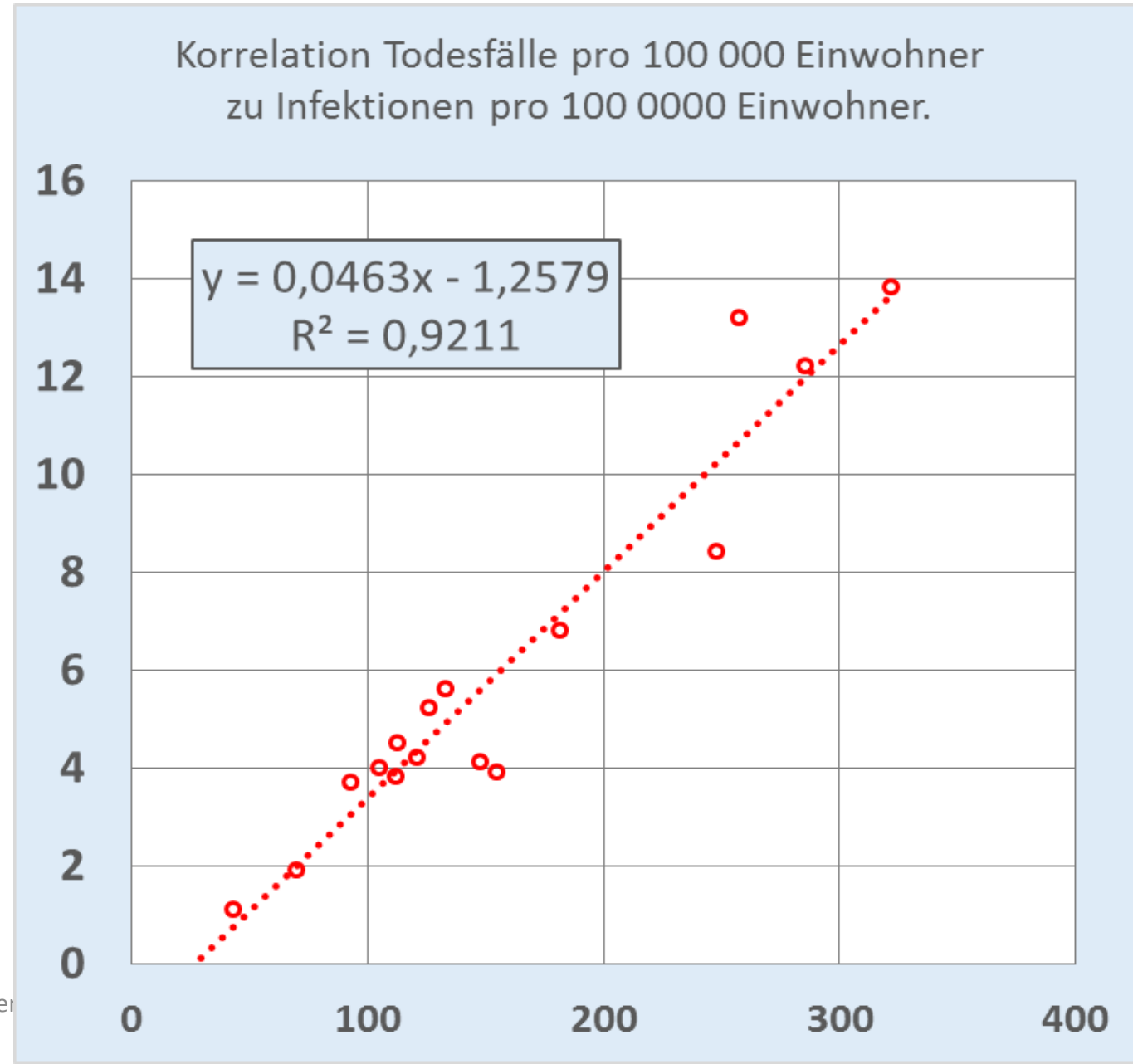
Indiz für falsch positive Befunde durch Kreuzreaktionen mit endemischen Corona-Viren:

- Ähnliche „untypische“ Verläufe und Zahlen in anderen lebensmittelverarbeitenden Betrieben, (zuletzt in Mammingsen in Bayern), die als sogenannte Hotspots auffielen
- Quarantäne von einigen 100 Bewohnern des Iduna Zentrums in Göttingen, die nach nur 7 Tagen plötzlich wieder aufgehoben wurde,
- 14 positive Getestete im Landkreis Vogelsberg waren im Zweittest in Wirklichkeit negativ, der Landrat hatte einen guten „Riecher“ und hatte sofort einen Test in einem anderen Labor angeordnet!

Weitere Abschätzung des Anteils falsch positiver Befunde:

Idee: Die Bundesländer haben eine um einen Faktor 10 unterschiedliche Inzidenz von positiven Tests

- Das kann man ausnutzen, in der Technik nennt man das Analyseprinzip Effektmodulation
- Der Effekt der positiven Tests pro 100 000 Einwohner auf die Anzahl Verstorbener mit oder an Covid-19 wird analysiert
- Diagramm Status vom 30.4., Quelle täglicher Lagebericht des RKI
- Gesamtzahl der Tests bis 30.4. 2,25 Millionen
- Ausgezeichnete lineare Regression, die 92% der Daten erklärt
- Schnittpunkt der linearen Regression mit der horizontalen Achse bei 27,2



Weitere Abschätzung des Anteils falsch positiver Befunde:

Auswertung:

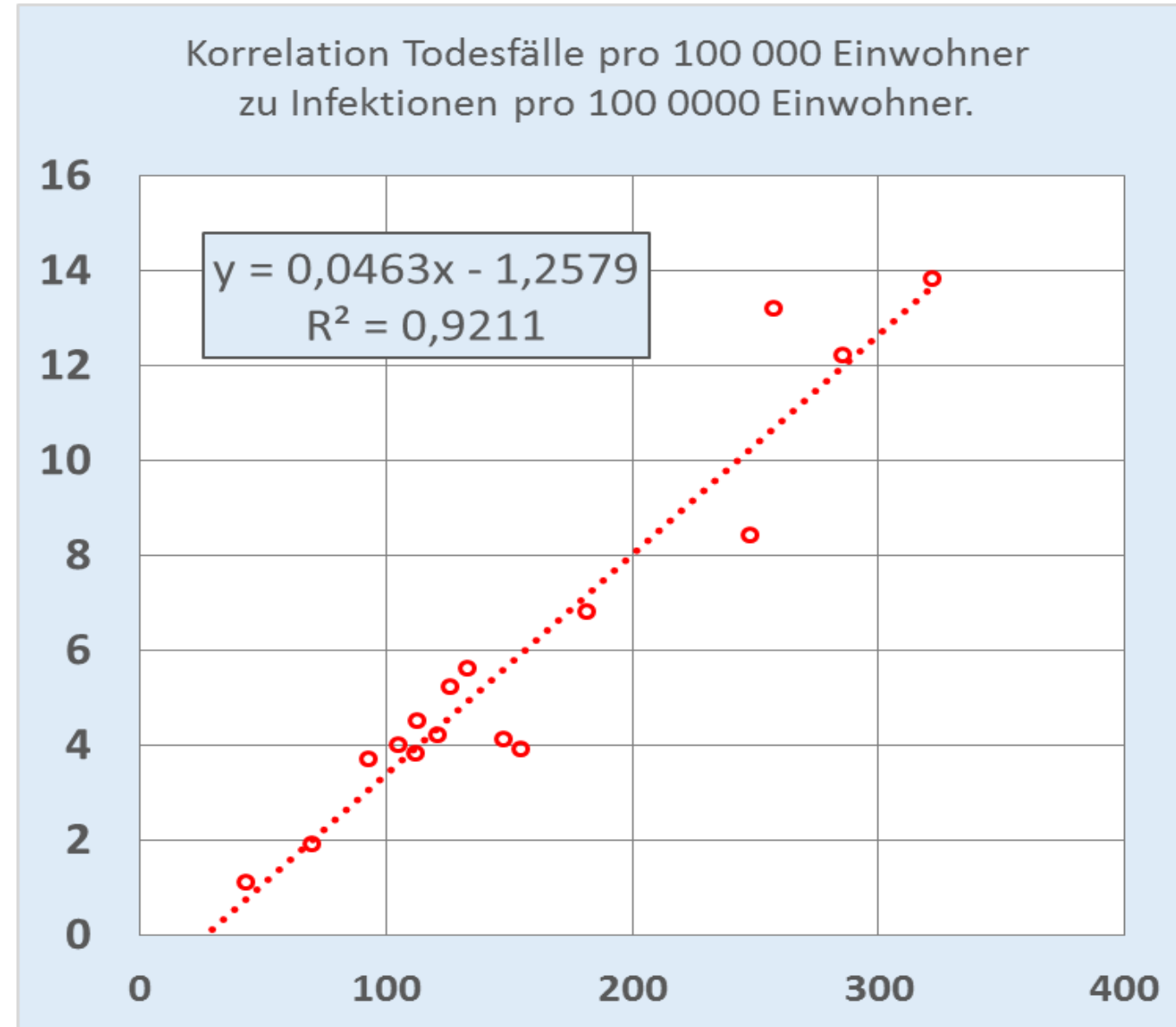
- Anteil der getesteten Bevölkerung von D:
- $2,25\text{Mio} / 83\text{ Mio} = 2,71\%$
- 2,71% von 100 000 sind 2710 getestete Personen
- Der positive Achsenabschnitt wird durch OHNE ZWEIFEL vorhandene falsch positive Befunde verursacht

27,2 falsch positive Befunde bei 2710 getesteten Personen bedeutet einen falsch positiv Rate von 1%

Fazit:

- 1% ist der Stand Ende April, und sicher repräsentativer als der Ringversuch
- Es ist plausibel, dass die falsch positiv Rate mittlerweile unter 1% liegt, aber eher bei 0,5% als bei z.B. 0,2%

17.08.2020



Diskussion:

- Eine falsch positiv Rate von 0,5 – 1% (Prozent von allen durchgeführten Tests) kann als Fakt angenommen werden,
- damit liegt ein **hoher Anteil an falsch positiven Befunden** vor, in Deutschland schätzungsweise $\frac{3}{4}$ aller positiven Testergebnisse!
- Es ist aber aufgrund der Datenlage bisher nicht möglich, genauere Zahlen zu ermitteln, aber das wäre eigentlich einfach, siehe folgende Seite
- Dann wüßte man sicher, wieviel echte Infektionen vorliegen.

Diskussion:

- Gemäß einem Vorschlag von Cohen und Kessel wäre ABER sofort Abhilfe möglich, hauptsächlich durch ergänzende klinische Erhebungen, Antikörperanalysen und **vor allen Dingen Doppeltests** in 2 unabhängigen Laboratorien,
- die falsch positiv Rate läge dann nur noch bei ca. 0,001% von allen durchgeführten Tests, also in absoluten Zahlen nicht ca. 1000 pro Wochentag zur Zeit in Deutschland, sondern nur 10.
- Der Zusatzaufwand würde nur für die positiv Getesteten entstehen (analog dem Vorgehen im LKR Vogelsberg), also ca. 1% mehr als jetzt.
- Siehe: Cohen A.N., Kessel B. False positives in reverse-transcription PCR testing for SARS-CoV-2. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.04.26.20080911

False positives in reverse transcription PCR testing for SARS-CoV-2

Andrew N. Cohen^{1*}, Bruce Kessel²

¹ Center for Research on Aquatic Bioinvasions, Richmond CA, USA.

² John A. Burns School of Medicine, University of Hawai'i, Honolulu HI, USA.

serological tests; and by reducing the frequency of false positives by requiring two independent positive tests to classify an individual as positive. In previous disease outbreaks the World

Fazit Teil 6: Wie zuverlässig ist der PCR Test?

1. Der PCR Test ist weit entfernt davon, gerichtsfest zu sein und nur marginal Qualitätsgesichert
2. Vorhersage: Das wird demnächst mit allen Konsequenzen gerichtliche Folgen haben
3. Die Spezifität des Tests liegt in der Praxis bei ca. 99%, er führt bei den geringen Fallzahlen mit hoher Wahrscheinlichkeit zu mehr als 3/4 falsch positiven Test, mit erheblichen negativen Konsequenzen für die Betroffenen, und ggf. daraus resultierenden Schadensersatzansprüchen an staatliche Institutionen

Auch wichtig zu wissen:

Kein PCR Tests ist für die Diagnose einer Krankheit zugelassen, insofern ist die gebräuchliche Formulierung in den Nachrichten „Anzahl der nachgewiesenen Infektionen“ medizinisch absolut falsch, es müsste heißen Anzahl positiver Tests, von denen, bei weniger als 1% tatsächlich Infizierten die Mehrzahl der Tests falsch positiv ist, und damit ein falsches Bild vom Infektionsgeschehen vermittelt.