

Strokovna priporočila za uporabo hitrega antigeneskega testa za SARS-CoV-2

Uvod:

Hitri antigeni testi (HAGT) za diagnostiko COVID-19 ugotavljajo prisotnost SARS-CoV-2 proteinov, ki nastajajo pri replikaciji virusa v respiratornih kužninah. So sicer manj občutljivi kot testi verižne reakcije s polimerazo (ang. polymerase chain reaction – PCR), a so rezultati na voljo v 10 – 30 minutah, kar ob ustrezni umeščenosti v diagnostični proces lahko pomaga pri odločanju o namestitvi in obravnavi pacientov.

Namen:

Ob večjih potrebah po diagnostiki SARS-CoV-2 okužb je postala PCR diagnostika v mnogih državah težavna, zato se je razvoj usmeril v hitre in cenejše diagnostične teste, ki zaznavajo antigene, specifične za SARS-CoV-2. Namen priporočil je svetovati glede vloge HAGT v diagnostiki COVID-19, opozoriti na preudarno izbiro, ko se odločamo med testi, ki so na voljo ter ustrezno interpretacijo HAGT. Za zanesljivo diagnozo okužbe s SARS-CoV-2 je zlati standard še vedno PCR, ki ga uporabljamo tudi za razrešitev nejasnih rezultatov HAGT in v primerih negativnega HAGT ob utemeljenem kliničnem ali epidemiološkem sumu na COVID-19.

Splošne značilnosti HAGT:

Po odvzemu vzorca iz zgornjih dihal in nanosu na testni listič, lahko izvajalec testa odčita rezultat po 10 – 30 minutah, z ali brez posebnega aparata - čitalca. Z uporabo čitalcev so odčitki rezultatov bolj standardizirani in izključijo variabilnost med različnimi izvajalci testov, vendar pomenijo čitalci dodatni strošek. HAGT so praviloma enostavni za izvedbo, rezultati so hitro na voljo in omogočajo premik diagnostike COVID-19 k pacientu. Na račun hitrosti in enostavnosti izvedbe pa so ti testi izgubili na občutljivosti v primerjavi s PCR testi. Trenutno dostopni podatki o občutljivosti in specifičnosti HAGT iz opravljenih raziskav navajajo občutljivost do 94%, medtem ko je specifičnost vedno visoka (>97%). HAGT bodo dali dobre rezultate pri pacientih z visokim virusnim bremenom (Ct vrednosti ≤ 25 ali $>10^6$ kopij virusnega genoma/mL pri PCR preiskavi), kar je navadno pri pacientih v predsptomatski in zgodnji simptomatski fazi bolezni (prvih 5 – 7 dni bolezni). Pri pacientih, ki jih obravnavamo po 7. dnevu bolezni od začetka obolenja, je večja verjetnost nižjega virusnega bremena, zato je verjetnost lažno negativnega rezultata višja. Kljub tem pričakovanim pomanjkljivostim HAGT, bi lahko te teste koristno uporabili pri obravnavi pacientov, pri javno-zdravstvenih odločitvah in nadzoru nad COVID-19, če jih izvedemo in odčitamo strokovno korektno.

Splošna priporočila za uporabo HAGT:

- HAGT, ki ustrezajo strokovnim zahtevam po $\geq 90\%$ občutljivosti in $\geq 97\%$ specifičnosti v primerjavi s PCR testi, lahko uporabimo za diagnostiko COVID-19 v okoljih, kjer PCR ni na voljo ali je čas do izvida PCR podaljšan oz. predolg za klinično uporabo, od pojava simptomov pa ni preteklo več kot 7 dni,
- Ob negativnem HAGT pri kliničnem ali epidemiološkem sumu na COVID-19 vedno naredimo PCR za SARS-CoV-2
- V populaciji z nizko predtestno verjetnostjo za okužbo lahko HAGT višje kakovosti z visoko NNV (visoka specifičnost) uporabimo pred sprejemi
- HAGT morajo izvajati izurjeni laboratorijski delavci ob natančnem upoštevanju navodil proizvajalca HAGT,
- HAGT izvajamo v mikrobioloških laboratorijih in laboratorijih za biokemijo,

- HAGT so primerni le za ugotavljanje aktivne okužbe s SARS-CoV-2 in sicer 1 do 2 dni pred pojavom simptomov in v prvih 7 dneh bolezni,
- Ob nejasnih rezultatih testa je nujen posvet z infektologom in/ali kliničnim mikrobiologom,
- Za uporabo izberemo HAGT, ki ima najvišjo možno občutljivost, da zmanjšamo možnost lažno negativnih rezultatov,
- Pozitiven rezultat HAGT v razmerah nizke prevalence SARS-CoV-2 okužb interpretiramo previdno, saj je v takih razmerah pozitivna napovedna vrednost (PNV) nizka, zato je visoko tveganje za lažno pozitiven rezultat (priloga 2)
- Pomembno je, da imajo HAGT visoko specifičnost, kar je še posebej pomembno ob upadanju prevalences SARS-CoV-2 okužb,
- Negativen rezultat HAGT interpretiramo previdno, saj je odvisen od negativne napovedne vrednosti (NNV) testa. Če obstaja utemeljen sum, da ima pacient COVID-19, moramo ob negativnem HAGT ponoviti testiranje z uporabo PCR testa (priloga 2),
- Pri uvajanju HAGT v klinično uporabo v začetnem obdobju izvedemo vzporedno HAGT in PCR test, da
 - pridobimo izkušnje in zaupanje v rezultate HAGT,
 - potrdimo ustreznost izbire HAGT,
 - razrešimo morebitne začetne težave.
- Vzorce za HAGT in PCR odvezamo istočasno ali s čim krajšim časovnim zamikom,
- HAGT, ki ga izberemo, naj bo ustrezno validiran in verificiran, s CE oznako oz. odobren s strani priznanih pristojnih uradov.

Dodatna priporočila za klinično presojo, kadar potrditveni PCR test ni možen ali je težko dostopen:

- Če je HAGT pozitiven, pacient pa nima značilnih simptomov in znakov za COVID-19 oz. je bil test pozitiven ob nizki prevalenci bolezni, moramo podvomiti v ustreznost rezultata in raziskati druge ali dodatne klinične opcije,
- Če je HAGT negativen pri pacientu, ki ima značilne simptome in znake COVID-19, ali je bil v tesnem kontaktu s COVID-19 pozitivnim pacientom, ali smo testirali v razmerah visoke prevalences bolezni, ponovimo testiranje ali potrdimo rezultat s PCR testom,
- Če smo negotovi pri odčitavanju HAGT (šibko zaznavne testne črtice) ali obstaja dvom o kakovosti odvzete kužnine, testiranje ponovimo ali potrdimo rezultat s PCR testom.

Izbira HAGT

Pri izbiri ustreznega HAGT upoštevamo določene dejavnike, in sicer:

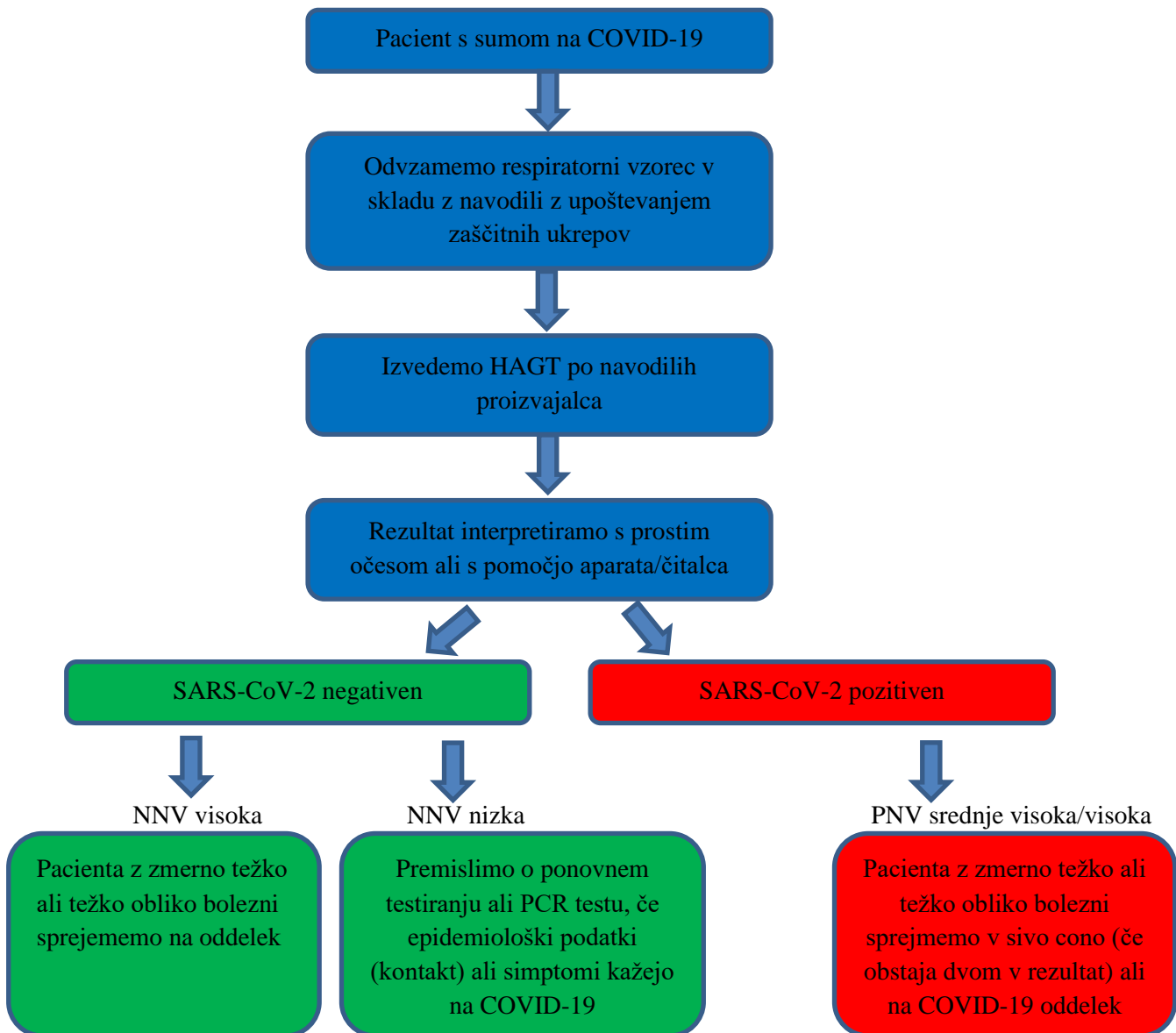
- Kakovost podatkov o validaciji testa, kjer preverimo izvor podatkov (neodvisni ali proizvajalčevi) kot tudi zasnovo raziskave (referenčna metoda za primerjavo rezultatov, vrsta uporabljenih vzorcev, časovni zamik med odvzemom in izvedbo testa, koliko dni je minilo od začetka bolezni, ipd.), število vključenih pacientov in okolje, v katerem je raziskava izvedena (npr. bolnišnica, urgentna ambulanta, »drive-in« testiranje, ipd.). Prospektivne klinične raziskave dajo bolj kakovostne podatke od retrospektivnih,
- Navedeno občutljivost in specifičnost HAGT z upoštevanjem dejavnikov, ki vplivajo na deklarirano občutljivost in specifičnost,
- Kakovost proizvodnje in regulativni status – proizvajalec naj ima uveden sistem zagotavljanja kakovosti (npr. ISO 13458) in odobritev testa s strani pristojnega regulatornega organa,
- Pogoji za transport in shranjevanje ter rok trajanja HAGT
- Enostavnost uporabe, varnost izvedbe za laboratorijske delavce
- Cena HAGT (z ali brez aparata za odčitavanje testov)
- Nemotena in zadostna dobava HAGT

Priloga 1: Algoritem možne uporabe HAGT

Priloga 2: Vpliv predtestne verjetnosti (prevalence) na občutljivost, specifičnost testov ter PNV in NNV

Priloga 3: Pričakovana prevalenca COVID-19 v posameznih populacijah

Priloga 1



Priloga 2

Kohorta oseb	Prevalenca	Občutljivost	Specifičnost	Osebe z okužbo	Osebe brez okužbe	Resnično pozitivni	Lažno negativni	Resnično negativni	Lažno pozitivni	PNV	NNV
Test višje kakovosti											
1000	2%	95%	98%	20	980	19	1	960	20	49,2%	100%
1000	5%	95%	98%	50	950	48	2	931	19	71,4%	100%
1000	10%	95%	98%	100	900	95	5	882	18	84,1%	99%
1000	30%	95%	98%	300	700	285	15	686	14	95%	98%
Test srednje kakovosti											
1000	2%	85%	90%	20	980	17	3	882	98	14,8%	100%
1000	5%	85%	90%	50	950	43	8	855	95	30,9%	99%
1000	10%	85%	90%	100	900	85	15	810	90	48,6%	98%
1000	30%	85%	90%	300	700	255	45	630	70	78%	93%
Test nižje kakovosti											
1000	2%	75%	85%	20	980	15	5	833	147	9,3%	99%
1000	5%	75%	85%	50	950	38	13	808	143	20,8%	98%
1000	10%	75%	85%	100	900	75	25	765	135	35,7%	97%
1000	30%	75%	85%	300	700	225	75	595	105	68%	89%

Priloga 3

Populacija	Pričakovana prevalenca
Simptomatski zdravstveni delavci	Visoka do zelo visoka (10 - \geq 30%)
Zdravstveni delavci s pomembno izpostavljenostjo	Visoka (10%)
Kontakti pozitivnih pacientov	Nizka do visoka (2 - 10%)
Testiranje v skupnosti/testiranje kontaktov v žariščih	Srednja do visoka (5 - \geq 30%)
Simptomatske osebe v splošni populaciji	Nizka - visoka (2% - 10%)*
Asimptomatske osebe v splošni populaciji	Zelo nizka do nizka (\leq 2%)

* se spreminja v odvisnosti od širjenja virusa v populaciji, učinkovitosti in upoštevanja preventivnih ukrepov in ukrepov za zamejevanje širjenja

16.10.2020

Priporočila pripravila Strokovna skupina, imenovana s strani ministra za zdravje