

Η ανάγκη για περισσότερα και καλύτερα τεστ για COVID-19

Πριν από δύο μόλις ημέρες (1/12/20) δημοσιεύθηκε στο Journal of American Medical Association, μία πολύ εμπεριστατωμένη άποψη για τις δυνατότητες των διαγνωστικών τεστ στην αντιμετώπιση της πανδημίας COVID-19. Η Καθηγήτρια του Τμήματος Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Καθηγήτρια **Εύη Λιανίδου**, συνοψίζει τα σημαντικότερα δεδομένα αυτής της μελέτης.

Λόγω της συνεχούς μετάδοσης του κορωνοϊού SARS-CoV-2 σε παγκόσμιο επίπεδο, η διεθνής προσοχή επικεντρώνεται στον σημαντικό ρόλο των διαγνωστικών τεστ για τον μετριασμό και την καταστολή της εξάπλωσης της νόσου COVID-19. Μετά το πρώτο κρούσμα COVID-19 που διαγνώστηκε στις ΗΠΑ στα μέσα Ιανουαρίου 2020, οι εργαστηριακές δοκιμές για την ανίχνευση του ιού καθυστέρησαν να ξεκινήσουν, λόγω της ανάγκης επικύρωσης των τεστ. Στα τέλη Φεβρουαρίου 2020, η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) μείωσε τους περιορισμούς της και έδωσε τη δυνατότητα Άδειας Χρήσης Έκτακτης Ανάγκης, η οποία και οδήγησε άμεσα σε ταχεία αύξηση του αριθμού των εγκεκριμένων τεστ. Μέχρι τον Μάιο του 2020, ο ιδιωτικός τομέας πραγματοποιούσε το 99% των τεστ για τον COVID-19 στις ΗΠΑ. Μέχρι τον Αύγουστο του 2020, ο αριθμός των δοκιμών SARS-CoV-2 κορυφώθηκε και έπειτα εξισορροπήθηκε περίπου στο 1 εκατομμύριο τεστ την ημέρα. Παράλληλα βρίσκονται σε εξέλιξη σημαντικές προσπάθειες σε διεθνές επίπεδο για την αξιοποίηση των τελευταίων εξελίξεων στην τεχνολογία των διαγνωστικών για την ανάπτυξη νέων τεστ για COVID-19 που πιθανότατα θα οδηγήσουν στην έγκριση νέων τεστ που θα βασίζονται σε νέες καινοτόμες πλατφόρμες. Προς αυτή την κατεύθυνση, το Αμερικανικό Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH), ανακοίνωσε και ξεκίνησε πρόσφατα ένα κυβερνητικό πρόγραμμα ταχείας επιτάχυνσης της ανάπτυξης διαγνωστικών τεστ, ύψους 1,5 δισεκατομμυρίων δολαρίων. Ο σκοπός αυτού του προγράμματος είναι η υποστήριξη της αύξησης της παραγωγής και η ανάπτυξη γρήγορων δοκιμών με στόχο 6 εκατομμύρια διαθέσιμα τεστ ανά ημέρα.

Έχει σημασία το όριο ανίχνευσης;

Στις 15 Σεπτεμβρίου 2020, ο FDA δημοσίευσε συγκριτικά δεδομένα απόδοσης για ένα υποσύνολο των εγκεκριμένων τεστ. Η σύγκριση αυτή αποκάλυψε ένα τεράστιο εύρος ως προς την αναλυτική ευαισθησία αυτών των τεστ. Για την κλινική διάγνωση ασθενών με συμπτώματα COVID-19, η χρήση εργαστηριακών τεστ με υψηλή αναλυτική ευαισθησία είναι πάρα πολύ σημαντική, διότι αν το όριο ανίχνευσης ενός τεστ δεν είναι πολύ χαμηλό, υπάρχει κίνδυνος ορισμένα δείγματα θετικά σε COVID-19 να βρεθούν ψευδώς αρνητικά. Συνολικά, όλα τα εγκεκριμένα μοριακά τεστ (που ενισχύουν το ιικό RNA) έχουν πολύ υψηλότερη ευαισθησία από τα τεστ που βασίζονται σε ανίχνευση των αντιγόνων του ιού, όπως τα rapid tests.

Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μοριακών εξετάσεων σε νοσηλευόμενους ασθενείς προσέλκυαν την προσοχή ήδη από την αρχή της πανδημίας, ιδιαίτερα για ασθενείς για τους οποίους η πιθανότητα να είναι θετικοί ήταν πολύ υψηλή με βάση τα κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα όμως μπορούν να ληφθούν ακόμη και με τα πιο ευαίσθητα τεστ λόγω του χρόνου δειγματοληψίας κατά τη διάρκεια της μόλυνσης αλλά και της ίδιας της διαδικασίας δειγματοληψίας. Για το σκοπό αυτό έχουν αναπτυχθεί διαγνωστικοί αλγόριθμοι σε πολλά νοσοκομεία που

περιλαμβάνουν μια σειρά κλινικών παραμέτρων. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα σε μοριακό τεστ για ασθενείς με κλινική εικόνα θετική ως προς COVID-19, μπορεί να οφείλεται σε κακή δειγματοληψία. Αυτό καταδεικνύει ότι ο μοριακός έλεγχος από μόνος του δεν είναι αρκετός για την κλινική αντιμετώπιση των ασθενών.

Rapid τεστ

Ο έλεγχος στο γενικό πληθυσμό για την προστασία της δημόσιας υγείας χρειάζεται διαφορετική αντιμετώπιση από τους νοσηλευόμενους ασθενείς και οι προκλήσεις είναι μεγάλες αλλά διαφορετικές. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό του SARS-CoV-2 είναι ότι μπορεί να μεταδοθεί ενώ ο ξενιστής δεν γνωρίζει καν ότι έχει μολυνθεί. Επιδημιολογικά στοιχεία έχουν δείξει ότι η προ-συμπτωματική και η ασυμπτωματική μετάδοση του ιού έχει οδηγήσει στην τρέχουσα επιδημία. Υψηλά ποσοστά μετάδοσης στα νοικοκυριά — όπου υπάρχει συχνά περιορισμένη χρήση μάσκας και κοινωνικών αποστάσεων - έχουν τεκμηριωθεί σε μία μελέτη που περιελάμβανε 382 παιδιά που εκτέθηκαν σε SARSCoV-2, εκ των οποίων το 76% μολύνθηκε. Για τον περιορισμό των εστιών μετάδοσης, απαιτούνται τεστ για τον εντοπισμό όσων περισσότερων ασυμπτωματικών ατόμων που μπορούν να μεταδώσουν τη λοίμωξη το συντομότερο δυνατό ώστε να μπορούν να απομονωθούν, να αναγνωριστούν οι επαφές τους και να τεθούν σε καραντίνα. Με βάση αυτά τα δεδομένα, σε αυτές τις περιπτώσεις το καλύτερο τεστ δεν είναι απαραίτητα εκείνο που καθορίζει εάν ένα άτομο είναι θετικό, με πολύ χαμηλό ιικό φορτίο του SARS-CoV-2, αλλά να αναγνωρίζει γρήγορα και με ακρίβεια άτομα που είναι σε θέση να μεταδώσουν τη μόλυνση σε άλλους.

Ωστόσο, τα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τα κλινικά και μικροβιολογικά χαρακτηριστικά της δυνατότητας μετάδοσης της μόλυνσης τόσο για ασυμπτωματικούς όσο και για συμπτωματικούς ασθενείς είναι περιορισμένα, τουλάχιστον εν μέρει επειδή τα δείγματα ανώτερου αναπνευστικού πρέπει να καλλιεργούνται σε ειδικά εργαστήρια που διαθέτουν εξοπλισμό βιοασφάλειας επιπέδου-3. Σε ζωικά μοντέλα, η καλλιέργεια του ιού αντιστοιχεί σε πειραματικό επίπεδο στη μετάδοση του SARS-CoV-2. Άλλες εργαστηριακές τεχνικές για την μελέτη της δυνατότητας ενεργούς αντιγραφής του ιού περιλαμβάνουν τεστ για τον εντοπισμό του ιικού RNA που μεταγράφεται μόνο σε μολυσμένα κύτταρα αλλά και ανάλυση FISH, όπου οι κυτταρικές αλλαγές κατά την μόλυνση μπορεί να γίνουν ορατές σε μικροσκόπια φθορισμού. Όμως αυτού του τύπου οι τεχνικές είναι εφαρμόσιμες μόνο σε ερευνητικό επίπεδο και δεν έχουν έγκριση για χρήση ως διαγνωστικά τεστ. Παρά αυτά τα περιορισμένα εργαστηριακά δεδομένα, οι μέχρι τώρα κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η μολυσματική περίοδος διαρκεί περίπου από 2 ημέρες μετά την έκθεση έως και 12 ημέρες μετά τα συμπτώματα για τα συμπτωματικά άτομα. Αυτή είναι επίσης η περίοδος κατά την οποία το ιικό φορτίο, είναι πιθανό να είναι το υψηλότερο.

Τεστ που μπορούν να εντοπίσουν γρήγορα πολλά άτομα μολυσμένα από τον ιό (και όχι απλώς ιικό RNA), ακόμη και όταν τα άτομα δεν έχουν συμπτώματα, θα μπορούσαν να περιορίσουν την εξάπλωση της λοίμωξης και να βοηθήσουν στην πρόληψη μεγάλης εξάπλωσης του ιού. Τέστ που έχουν τη δυνατότητα να εξυπηρετήσουν αυτό τον ρόλο είναι αυτά που εντοπίζουν το αντιγόνο του ιού και όχι το ιικό του φορτίο. Αυτά τα γρήγορα ή rapid τεστ ανιχνεύουν πρωτεΐνες του ιού με σχετικά απλό και φθηνό τρόπο, και μπορούν να εκτελεστούν από μη εκπαιδευμένο προσωπικό ενώ δίνουν αποτελέσματα σε λιγότερο από 15 λεπτά. Αν και είναι λιγότερο ευαίσθητα από τα μοριακά τεστ (RT-qPCR), πρώιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα τεστ αντιγόνου

μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση συμπτωματικών ατόμων και να διαδραματίσουν βασικό ρόλο στον γρήγορο εντοπισμό εκείνων που φέρουν τον υψηλότερο κίνδυνο μετάδοσης της μόλυνσης. Ωστόσο, η επίδοση αυτών των γρήγορων τεστ για άτομα χωρίς συμπτώματα δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστή, και είναι επείγουσα ανάγκη να γίνει περισσότερη έρευνα σχετικά με την αξία τους.

Προσβασιμότητα και αποδοχή των τεστ σε κλίμακα

Η ευρεία χρήση των τεστ απαιτεί ευρεία αποδοχή των διαδικασιών δοκιμής. Η δειγματοληψία του ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος θεωρείται άβολη από πολλούς και δεν ευνοεί επαναλαμβανόμενες και συχνές δοκιμές, ενώ η χρήση δειγμάτων που μπορούν να ληφθούν πολύ εύκολα, όπως ρινικά επιχρίσματα (αυτο-συλλεγόμενα και συλλεγόμενα από κλινικό ιατρό) και δείγματα σιέλου είναι πολύ απλή. Αυτό αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για μια στρατηγική ευρείας εφαρμογής των τεστ στο κλινικό και κοινωνικό περιβάλλον. Η πρόσβαση των τεστ σε όλους εξακολουθεί να είναι δύσκολη, ιδιαίτερα για άτομα χωρίς επαρκή ασφαλιστική κάλυψη για έξοδα που σχετίζονται με τα τεστ αλλά και για τα άτομα χωρίς εύκολη πρόσβαση στα τεστ στον κοινωνικό τους περίγυρο.

Εκτός από την κατανόηση της απόδοσης των γρήγορων τεστ στην ασυμπτωματική φάση της μόλυνσης, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα σχετικά με τον τρόπο που τέτοια τεστ θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν σε περιπτώσεις όπου οι οικονομικοί πόροι είναι περιορισμένοι. Επιπλέον, όπως ακριβώς και με όλα τα διαγνωστικά τεστ, ο επιπολασμός αποτελεί κλειδί στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων κάθε τεστ με διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα μικρότερη του 100%. Ο χαμηλός επιπολασμός της λοίμωξης από SARS-CoV-2 σε περιπτώσεις όπου το τεστ εφαρμόζεται μαζικά, όπως σχολεία και πανεπιστημιούπολεις, εμπεριέχει τον κίνδυνο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και την ανάγκη για επιβεβαίωση του αποτελέσματος με μοριακό τεστ.

Καθώς περισσότερα τεστ παράγονται σε μεγάλη κλίμακα, η βελτιστοποιημένη χρήση τους για συγκεκριμένες περιπτώσεις θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη ροή εργασίας (π.χ. αριθμός βημάτων, ικανότητα εκτέλεσης από μη-επιστημονικό προσωπικό, δυνατότητα ανάλυσης παντού, στο σημείο φροντίδας ή στο σπίτι), χρόνος για τη λήψη του αποτελέσματος, δυνατότητα αναφοράς των αποτελεσμάτων σε ειδικά κέντρα (ιδιαίτερα για τα θετικά αποτελέσματα) αλλά και ακρίβεια. Τα υπερευαίσθητα τεστ με χαμηλότερο όριο ανίχνευσης ενδέχεται να μας επιτρέψουν την ανάμιξη και ταυτόχρονη ανάλυση πολλών δειγμάτων με σκοπό τη μείωση του κόστους.

Τα διαγνωστικά τεστ αποτελούν ένα μόνο μέρος μιας συντονισμένης στρατηγικής

Ακόμη όμως και όταν τόσες ερευνητικές προσπάθειες εστιάζονται στην αντιμετώπιση των προκλήσεων της COVID-19 για τη δημόσια υγεία, πρόσφατα η εμφάνιση πολλαπλών κρουσμάτων όπως στις πανεπιστημιούπολεις μας υπενθυμίζει έντονα ότι τα τεστ από μόνα τους δεν επαρκούν για την αποτροπή της μετάδοσης της λοίμωξης. Θα πρέπει να θεωρούμε τα τεστ λιγότερο ως στρατηγική πρόληψης και περισσότερο ως στρατηγική μετριασμού. Τα τεστ απουσία άλλης αποδεδειγμένης πρόληψης δεν είναι σε θέση να αποτρέψουν τα ξεσπάσματα της πανδημίας. Ακόμη και αν τα τεστ γίνουν ακόμη ταχύτερα, ακόμη και αν έχουν υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα, η κοινωνική απόσταση, η χρήση μάσκας και η αποφυγή συνωστισμού σε εσωτερικούς αλλά και εξωτερικούς χώρους πρέπει να παραμείνει στο επίκεντρο οποιασδήποτε

στρατηγικής δημόσιας υγείας. Αν και όλα τα δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι η ευρεία πρόσβαση σε rapid τεστ αντιγόνων θα αποτελέσει πολύ σύντομα ένα πραγματικό εργαλείο για τη διακοπή της μετάδοσης του SARSCoV-2, αυτό που παραμένει εξίσου σημαντικό για την πρόληψη της εξάπλωσης της λοίμωξης είναι αυτό που συμβαίνει πριν και μετά τα αποτελέσματα των τεστ. Διότι ακόμη και το τέλειο τεστ δεν μπορεί να τα καταφέρει μόνο του!!