

## **Covid-19: μήπως χρειάζεται αλλαγή στρατηγικής για πιο αποτελεσματικούς και συχνούς δειματοληπτικούς ελέγχους;**

Ο προβληματισμός για αλλαγή στρατηγικής για πιο αποτελεσματικούς και συχνούς δειματοληπτικούς ελέγχους για τον ιό SARS-COV2 αποτυπώθηκε σε ένα πολύ πρόσφατο άρθρο (1/10/20) στο πολύ έγκριτο ιατρικό περιοδικό New England Journal of Medicine. Η Καθηγήτρια του Τμήματος Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Εύη Λιανίδου** συνοψίζει τα κύρια ευρήματα της μελέτης.

Η αναλυτική ευαισθησία των τεστ για Covid-19, δηλώνει πόσο καλά ένα μεμονωμένο τεστ μπορεί να ανιχνεύσει την παρουσία του ιού, είτε σε επίπεδο πρωτεΐνης είτε σε επίπεδο RNA. Τα εργαστηριακά τεστ που διενεργούνται αποκλειστικά σε ειδικά και πιστοποιημένα διαγνωστικά εργαστήρια χαρακτηρίζονται από εξαιρετική αναλυτική ευαισθησία και πολύ καλή ειδικότητα. Η όλη διαδικασία ανάλυσης στην περίπτωση αυτή απαιτεί μεταφορά των δειγμάτων από τα κέντρα δειματοληψίας στο εργαστήριο, αλλά και τη χρήση εξειδικευμένου προσωπικού, ειδικών χώρων και ειδικού εξοπλισμού. Η επιστημονική κοινότητα μέχρι στιγμής επικεντρώθηκε σχεδόν αποκλειστικά στην αναλυτική ευαισθησία των εργαστηριακών τεστ με σκοπό την πολύ πρώιμη ανίχνευση του ιού. Αλλά πρόσφατα η τάση αυτή αρχίζει να αλλάζει με βάση τα νέα δεδομένα ευρύτατης εξάπλωσης του ιού και την άμεση και επιτακτική ανάγκη να γίνονται πολύ συχνοί δειματοληπτικοί έλεγχοι σε συγκεκριμένους χώρους και πληθυσμιακές ομάδες, με γρήγορο, αξιόπιστο και σχετικά φθινό τρόπο, αλλά με αναπόφευκτο τίμημα την μείωση της αναλυτικής ευαισθησίας.

Σήμερα ένα βασικό ερώτημα δεν είναι μόνο πόσο αξιόπιστα μπορούν να ανιχνευθούν ελάχιστα μόρια του ιού σε ένα μεμονωμένο δείγμα, αλλά κυρίως πόσο γρήγορα και αποτελεσματικά μπορούν να ανιχνευθούν μολύνσεις σε έναν πληθυσμό με την επαναλαμβανόμενη χρήση ενός δεδομένου τεστ ως μέρος μιας συνολικής στρατηγικής συχνών δειματοληπτικών ελέγχων. Απαιτείται να εξετάσουμε συνολικά την ευαισθησία ενός τεστ στο πλαίσιο του πόσο συχνά χρησιμοποιείται, σε ποιον πληθυσμό εφαρμόζεται, σε ποια φάση της λοίμωξης δίνει αποτέλεσμα και εάν τα αποτελέσματά του λαμβάνονται έγκαιρα για να αποφευχθεί η εξάπλωση του ιού. Μία στρατηγική δειματοληπτικών ελέγχων που θα βασίζεται στην συχνή χρήση αξιόπιστων μεν αλλά όχι τόσο ευαίσθητων rapid test μπορεί να λειτουργήσει ως ένα είδος φίλτρου για τον Covid-19, εντοπίζοντας, απομονώνοντας και συνεπώς, φιλτράροντας τα άτομα που έχουν μολυνθεί σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή, συμπεριλαμβανομένων και των ασυμπτωματικών.

Με το δεδομένο ότι παγκοσμίως τα κρούσματα αυξάνονται εκθετικά, και εξαπλώνονται με μεγάλη ταχύτητα, πρέπει επειγόντως να στρέψουμε την προσοχή μας από την αναλυτική ευαισθησία των τεστ στην ικανότητα που αυτά μας παρέχουν για τον άμεσο εντοπισμό λοιμώξεων και την πιθανότητα τα μολυσμένα άτομα να μάθουν ότι έχουν μολυνθεί εγκαίρως για να φιλτραριστούν από τον πληθυσμό και να αποτρέψουν τη διάδοση σε άλλους. Ένα rapid test, χαμηλού κόστους και κατάλληλο για συχνή χρήση, ακόμη και χωρίς να πληροί το αναλυτικό όριο ανίχνευσης των μοριακών μεθόδων που βασίζονται σε PCR (μέθοδοι αναφοράς) μπορεί να προσφέρει υψηλή ευαισθησία για την ανίχνευση λοιμώξεων εγκαίρως ώστε η Πολιτεία να δράσει άμεσα.

Τα rapid test είναι θεμελιωδώς διαφορετικά από τα εργαστηριακά μοριακά τεστ που χρησιμοποιούνται κυρίως αυτήν τη στιγμή και γι' αυτό πρέπει να αξιολογούνται διαφορετικά. Τα εργαστηριακά μοριακά τεστ έχουν σχεδιαστεί για χρήση σε συμπτωματικά άτομα, είναι σχετικά υψηλού κόστους και χαρακτηρίζονται από υψηλή αναλυτική ευαισθησία και δυνατότητα διάγνωσης με μία ανάλυση. Αντίθετα, τα rapid test δίνουν άμεσα αποτελέσματα και γι' αυτό μπορούν να περιορίσουν την ασυμπτωματική εξάπλωση ενώ παράλληλα είναι σχετικά φθηνά και πολύ πιο εύκολο να εκτελεστούν και έτσι μπορούν να επαναλαμβάνονται πολλές φορές μέσα σε μία εβδομάδα.

Τα εργαστηριακά μοριακά τεστ δεν είναι τα πλέον κατάλληλα για χρήση σε δειγματοληπτικούς ελέγχους, διότι μετά τη συλλογή, απαιτείται μεταφορά των δειγμάτων σε κεντρικά εργαστήρια με ειδικά μηχανήματα, και στελεχωμένα από ειδικούς, κάτι που αυξάνει το κόστος, μειώνει τη συχνότητα και μπορεί να καθυστερήσει τα αποτελέσματα κατά μία ή περισσότερες ημέρες. Το κόστος και η προσπάθεια που απαιτείται μειώνει τον αριθμό των ατόμων που μπορούν και πρέπει να ελεγχθούν, ενώ ακόμη και όταν η τρέχουσα προσέγγιση παρακολούθησης εντοπίζει μολυσμένα άτομα, αυτά μπορούν ακόμα να εξαπλώσουν τη λοίμωξη για μέρες πριν από την ειδοποίηση, η οποία περιορίζει τον αντίκτυπο της απομόνωσης και της ανίχνευσης επαφών.

Η μετάδοση του SARS-CoV-2 φαίνεται να συμβαίνει λίγες ημέρες μετά την έκθεση ενός ατόμου στον ιό όταν το ικό φορτίο κορυφώνεται. Αυτό αυξάνει τη σημασία των rapid test επειδή το τεστ πρέπει να χρησιμοποιείται στην αρχή μιας λοίμωξης για να σταματήσει η περαιτέρω εξάπλωση. Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) των ΗΠΑ υπολόγισε τον Ιούνιο του 2020 ότι υπήρχαν 10 φορές περισσότερες περιπτώσεις Covid-19 στις Ηνωμένες Πολιτείες από ό, τι είχαν εντοπιστεί. Με άλλα λόγια, παρά την πολύ υψηλή αναλυτική ευαισθησία των διαγνωστικών τεστ που έχουν αναπτυχθεί για παρακολούθηση, τα εργαστηριακά τεστ αποτυγχάνουν ως φίλτρα για Covid-19 διότι δεν εφαρμόζονται σε μεγάλο αριθμό δειγμάτων. Κάτι επίσης σημαντικό είναι ότι λόγω ανίχνευσης του ικού RNA ακόμα και μετά το μεταδοτικό στάδιο πολλά, αν όχι τα περισσότερα, άτομα των οποίων οι λοιμώξεις ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια ρουτίνας παρακολούθησης χρησιμοποιώντας μοριακά τεστ υψηλής αναλυτικής ευαισθησίας μπορεί να μην είναι πλέον μολυσματικά κατά τη στιγμή της ανίχνευσης. Με βάση το γεγονός ότι τα επίπεδα ικού RNA ακολουθούν μία σιγμοειδή καμπύλη, χαμηλά επίπεδα ικού φορτίου υποδηλώνουν λοίμωξη όχι μόνο πρώιμοι αλλά και τελικού σταδίου; στην περίπτωση όμως αυτή πολλά μολυσμένα άτομα αναγνωρίζονται μετά την πάροδο της μολυσματικής περιόδου. Αυτό σημαίνει ότι χιλιάδες άτομα μπορεί να αποστέλλονται σε καραντίνες 10 ημερών μετά από θετικές εξετάσεις RNA παρά το ότι έχουν ήδη περάσει το μεταδοτικό στάδιο της μόλυνσης, κάτι που επηρεάζει σημαντικά την οικονομία.

Για να μπορέσει ένας δειγματοληπτικός έλεγχος σε μεγάλη μερίδα του πληθυσμού να δράσει ως ένα αποτελεσματικό φίλτρο για Covid-19 και να σταματήσει αυτήν την πανδημία απαιτούνται τεστ που να ανιχνεύουν τις περισσότερες μολύνσεις στο στάδιο που είναι ακόμα μολυσματικές. Τετοια τεστ είναι σήμερα τα Ag rapid diagnostic tests (Ag-RDTs), τα οποία είναι σχετικά φθηνά και μπορούν να παραχθούν σε δεκάδες εκατομμύρια την εβδομάδα, και μπορούν να λειτουργήσουν σαν αποτελεσματικά σχήματα φίλτρων Covid. Αυτά τα τεστ δεν περιλαμβάνουν κανένα βήμα ενίσχυσης, επομένως τα αναλυτικά τους όρια ανίχνευσης είναι 100 ή 1000 φορές υψηλότερα από

εκείνα των εργαστηριακών τεστ, αλλά αυτό το μειονέκτημα μπορεί να είναι σε μεγάλο βαθμό ασήμαντο εάν ο στόχος είναι να εντοπιστούν άτομα που είναι ενεργοί μεταδότες του ιού. Ο SARS-CoV-2 είναι ένας ιός που αναπτύσσεται γρήγορα μέσα στο σώμα, οπότε όταν ένα εργαστηριακό μοριακό τεστ είναι θετικό, ο ιός έχει ήδη φτάσει σε εκθετική ανάπτυξη. Σε αυτό το σημείο, χρειάζεται πιθανότατα ώρες, όχι ημέρες, πριν ο ιός πολλαπλασιασθεί κατά τάξεις μεγέθους, φτάνοντας τα όρια ανίχνευσης των επί του παρόντος διαθέσιμων φτηνών rapid test. Μετά από αυτό το χρονικό σημείο, όταν τα άτομα έχουν θετικά αποτελέσματα και στα δύο είδη τεστ, αναμένεται να γίνουν μολυσματικά.

Είναι σημαντικό όμως να αναφέρουμε ότι τα rapid test αν και μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στη μείωση της εξάπλωσης του ιού θα πρέπει να συμπληρώνουν, και όχι να αντικαθιστούν, τις τρέχουσες εργαστηριακές διαγνωστικές εξετάσεις. Μία σωστή στρατηγική αντιμετώπισης της εξάπλωσης θα μπορούσε να επωφεληθεί και από τα δύο είδη τεστ, χρησιμοποιώντας συχνά, τα φθηνά rapid test σε μεγάλη κλίμακα για τον περιορισμό της υπερμετάδοσης σε ομάδες με πολλά θετικά επιβεβαιωμένα κρούσματα. Οι εκστρατείες ευαισθητοποίησης του κοινού πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη ότι οποιοδήποτε αρνητικό τεστ δεν συνεπάγεται απαραίτητως έλλειψη μόλυνσης προκειμένου να ενθαρρυνθεί η συνεχής κοινωνική απόσταση και η χρήση μάσκας.

Για να νικήσουμε τη μάχη με το Covid-19, θα πρέπει οι ρυθμιστικοί οργανισμοί να ενθαρρύνουν δομημένες αξιολογήσεις τεστ στο πλαίσιο προγραμματισμένων μελετών για να προσδιορίσουν εκείνα τα rapid test που θα παρέχουν τα καλύτερα φίλτρα Covid. Η συχνή χρήση φτηνών, απλών, γρήγορων τεστ θα επιτύχει αυτόν τον στόχο, ακόμη και αν οι αναλυτικές ευαισθησίες τους είναι πολύ κατώτερες από εκείνες των εργαστηριακών μοριακών τεστ αναφοράς.