

Wspieranie klientów w dążeniu do przyszłości kształtowanej rozwojem

Raport przygotowany przez firmę Frost & Sullivan

Diagnostyka w kierunku wirusa SARS-CoV-2

Wykorzystanie testów w miejscu opieki w strategii nowej generacji

Autorzy: Atiya Hasan, MD, MBA, Consultant oraz Sudeep Basu, Ph.D., Practice Leader, Innovation Services

We współpracy z firmą Cepheid



Zawartość

- 3** Informacje na temat choroby COVID-19
- 4** Testy diagnostyczne w kierunku wirusa SARS-CoV-2
- 5** Wybór skutecznej diagnostyki w kierunku wirusa SARS-CoV-2
- 7** Przyszłość diagnostyki w miejscu opieki
- 9** Wniosek
- 11** Przepisy końcowe

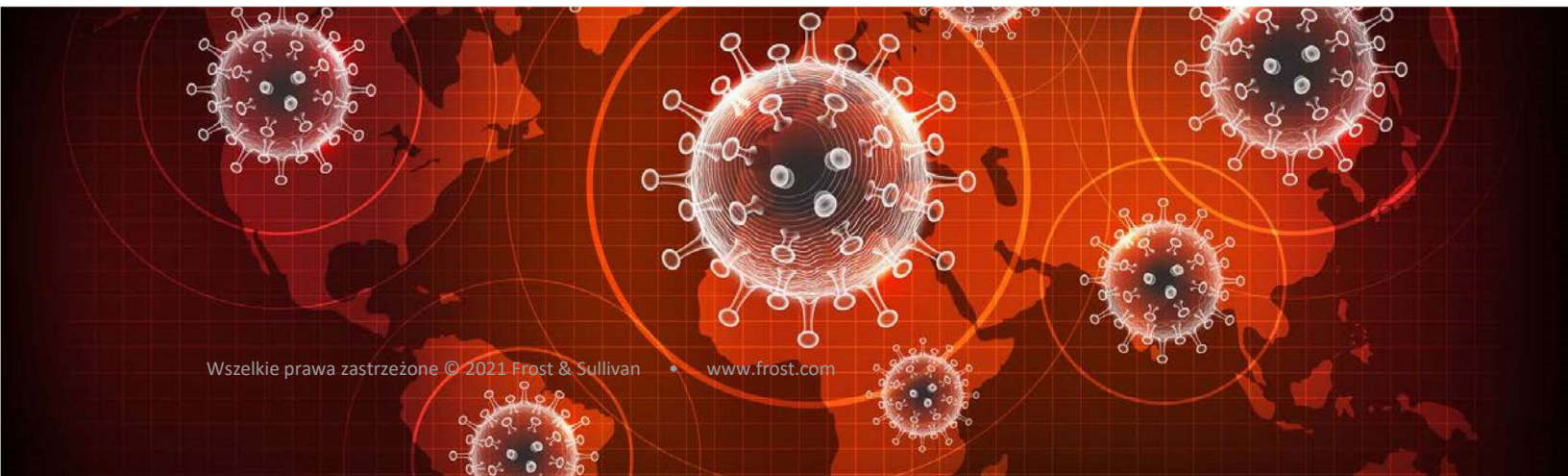
Informacje na temat choroby COVID-19

Choroba COVID-19 wywołana przez wirusa RNA SARS-CoV-2 pojawiła się w 2019 roku i w ciągu tylko kilku miesięcy dotarła do wszystkich krajów na świecie. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) ogłosiła śmiertelnością epidemię globalną pandemią 11 marca 2020 roku. Ponad 15 miesięcy później pozostaje ona dalekosiężnym wyzwaniem w zakresie opieki zdrowotnej. Pojawiają się liczne warianty koronawirusa. Obecnie cztery warianty wirusa — alfa, beta, gamma i delta — zostały określone przez WHO jako warianty niepokojące (VoC) i są ściśle monitorowane.¹ Agencja Centers for Disease Control and Prevention (CDC) donosi, że wysoce zaraźliwy wariant delta jest obecnie dominującym szczepem w USA.² Cztery kolejne warianty — eta, jota, kappa i lambda — uznano za charakteryzujące się wysoką transmisją w środowisku pozaszpitalnym i zostały określone przez WHO jako warianty zainteresowania (VoI). Coraz większa liczba przypadków zakażeń tymi wariantami wskazuje na rosnące zagrożenie dla zdrowia publicznego na świecie. Podkreśla to kluczowe znaczenie dokładnych i szybkich testów diagnostycznych w USA, a także w społeczności globalnej.

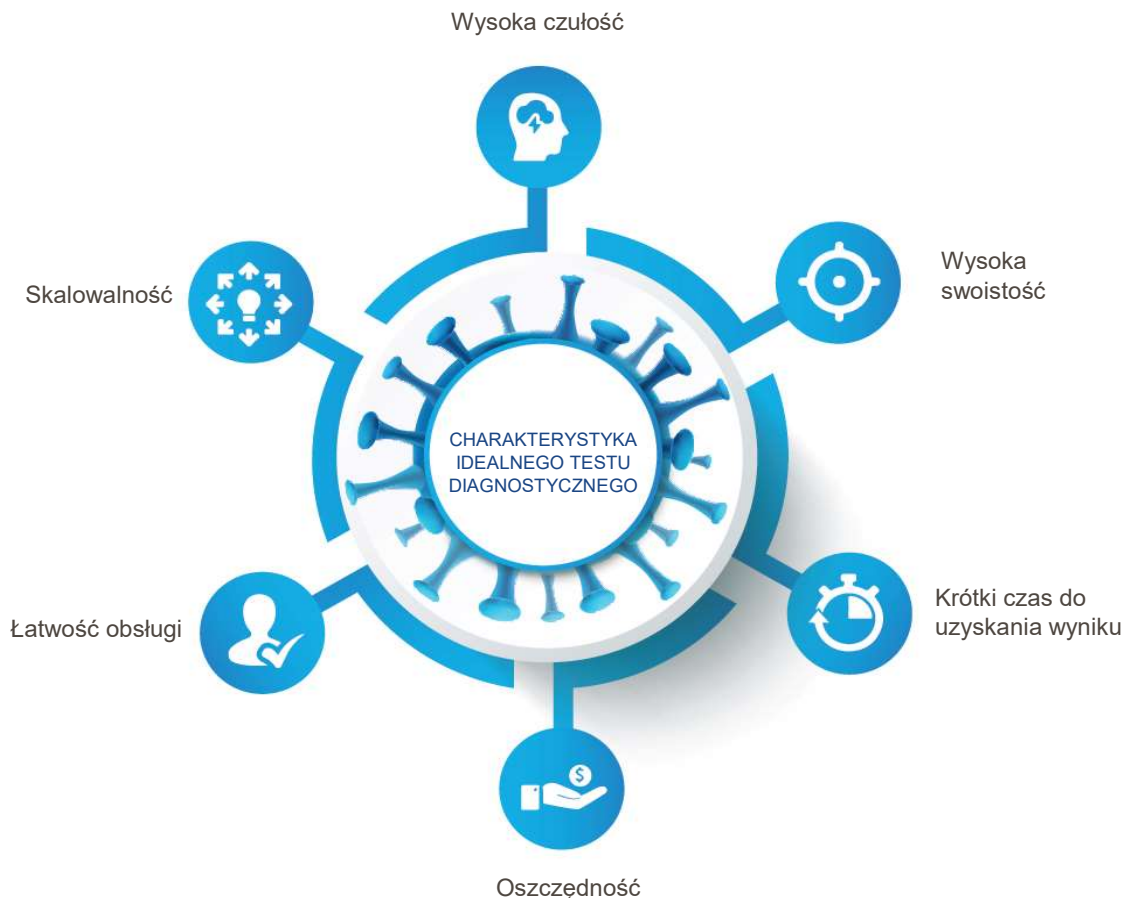
Przed dostępnością szczepionek lub terapeutycznych środków przeciwwirusowych głównym celem było ograniczenie rozprzestrzeniania się wirusa. Opóźnienia w diagnozie i leczeniu prowadziły do przedłużonej hospitalizacji (u 50% hospitalizowanych pacjentów w ciągu jednego tygodnia od zakażenia występowały duszności, a przy braku terminowego leczenia u cięższych przypadków następowała progresja do zespołu niewydolności oddechowej³) i zbędnej kwarantanny pacjentów, u których ostatecznie nie wykryto wirusa. Testy diagnostyczne szybko udowodniły swoją wartość na początkowym etapie walki z wirusem oraz w kolejnych falach, umożliwiając skuteczną kwarantannę, śledzenie kontaktu i zarządzanie kliniczne.

Nawet przy dostępnych szczepionkach przeciwko COVID-19 mniej niż połowa populacji USA (i tylko około 13% na całym świecie) jest w pełni wyszczepiona.⁴ Nieznane czynniki, takie jak czas trwania odporności i skuteczność szczepionek w odniesieniu do różnych wariantów, oznaczają, że testy diagnostyczne jeszcze przez jakiś czas będą stosowane w walce z COVID-19. Zapewnienie dostępności właściwych testów diagnostycznych w gabinetach lekarskich, klinikach i na oddziałach ratunkowych jest niezbędne.

Idealny test diagnostyczny charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością, łatwością obsługi, krótkim czasem realizacji i skalowalnością, co przedstawiono na Ilustracji 1. Dokładny wynik uzyskany w krótkim czasie pozwala klinicyście na szybkie podjęcie właściwej decyzji dotyczącej leczenia. Testy, które można łatwo wykonywać w pobliżu miejsca opieki nad pacjentem umożliwiają wczesne wykrywanie choroby, co prowadzi do szybszego rozpoczęcia opieki i mniejszych ogólnych kosztów z nią związanych. Testy o większej dokładności również pomagają w ograniczaniu dodatkowych kosztów i zasobów związanych z testami powtórными i potwierdzającymi, przedłużonej hospitalizacji z powodu opóźnień w diagnozie oraz zbędnej kwarantanny pacjentów.



Ilustracja 1: Złoty standard charakterystyki testu diagnostycznego w kierunku COVID-19



Testy diagnostyczne w kierunku wirusa SARS-CoV-2

Amerykańska agencja Centers for Disease Control and Prevention (CDC) obecnie zaleca wykonywanie testów diagnostycznych u wszystkich osób z objawami choroby COVID-19, mających bliski kontakt z pacjentami z wynikiem dodatnim w kierunku COVID-19 w wywiadzie lub narażonych na przebywanie w środowisku wysokiego ryzyka. Najczęściej stosuje się oznaczenia z wykorzystaniem amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT) i testy immunoenzymatyczne (EIA).

- **Oznaczenia NAAT** wykrywają obecność sekwencji RNA (materiału genetycznego wirusa SARS-CoV-2) w próbkach wymazów z jamy nosowej lub jamy nosowo-gardłowej. Najpowszechniejszy test wykorzystujący reakcję łańcuchową polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) obejmuje ekstrakcję i oczyszczanie RNA, a także stosowanie precyzyjnych cykli termicznych na potrzeby amplifikacji. Amplifikacja izotermiczna jest alternatywną technologią NAAT, która na potrzeby procesu amplifikacji wykorzystuje stałą temperaturę.
- **Testy EIA** to szybkie testy diagnostyczne wykrywające obecność antygenu wirusowego w próbce poprzez wykorzystanie przeciwciała związanego z enzymem w celu konwersji substratu na fluorescencyjny lub barwiony produkt końcowy. Szybkie testy antygenowe wykrywają obecność białek wirusowych w próbkach wymazów z jamy nosowej lub jamy nosowo-gardłowej. Z kolei szybkie testy na przeciwciała wykrywają odpowiedź organizmu na wirusa (IgG lub IgM), jednak testy na przeciwciała nie są stosowane w celach diagnostycznych.

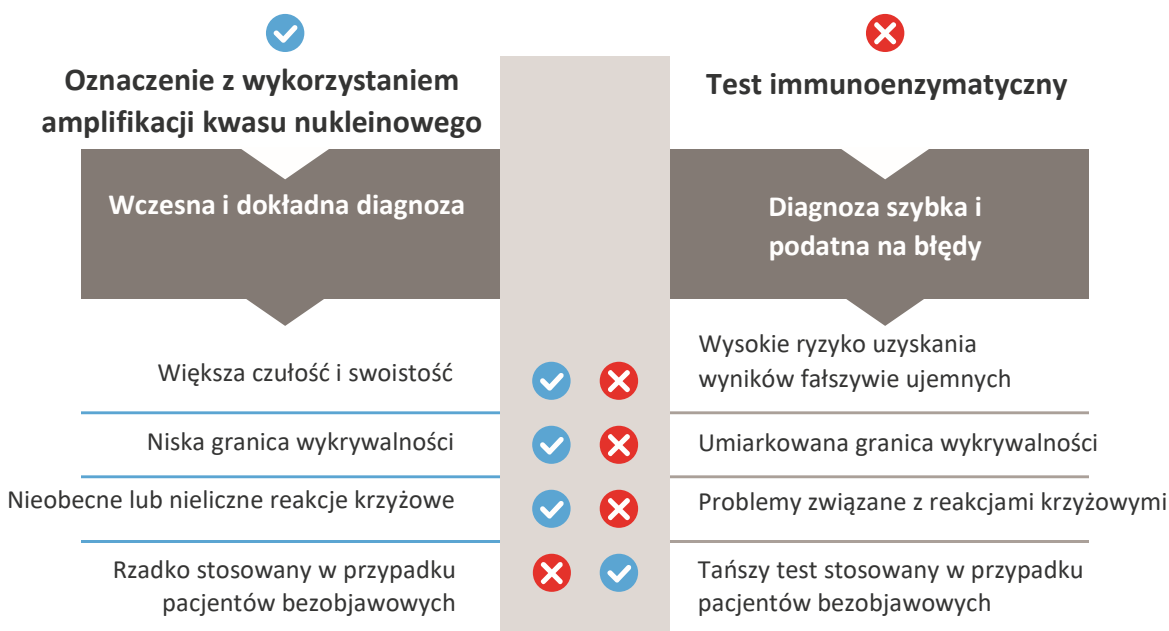
Wybór skutecznej diagnostyki w kierunku wirusa SARS-CoV-2

Z uwagi na ich szybkość i dokładność oznaczenia NAAT są zalecane do wykrywania zakażenia wirusem SARS-CoV-2 oraz są uznawane jako testy potwierdzające przez amerykańską agencję CDC. Złotym standardem są testy RT-PCR, jednak ich złożoność historycznie oznaczała, że tylko wysoko wykwalifikowani technicy mogli je wykonywać w laboratoriach certyfikowanych zgodnie z amerykańskim rozporządzeniem Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) z 1988 roku w zakresie obsługi systemów testowych o umiarkowanej lub wysokiej złożoności. Wykonywanie testów w sposób scentralizowany wiązało się z wielodniowym czasem realizacji, co opóźniało wdrażanie środków zapobiegawczych i zniechęcało pacjentów do odwiedzania ośrodków wykonujących testy w obawie przed kwarantanną lub z powodu ogólnego niepokoju wynikającego z konieczności czekania na często opóźnione wyniki testu.

Zarówno z tych powodów, jak i wielu innych, preferowanym rozwiązaniem stała się diagnostyka w miejscu opieki (POC). Korzyści wynikające z szybkich decyzji klinicznych, skutecznego śledzenia kontaktu oraz niezwłocznej kwarantanny pacjentów wyłącznie w sytuacjach tego wymagających stanowiły zachętę do wykonywania testów u większej części populacji.

Szybkie testy antygenowe są przenośne i cechują się czasem realizacji wynoszącym zaledwie 15 do 30 minut, jednak są one mniej dokładne niż oznaczenia NAAT, co przedstawiono na Ilustracji 2. Antygen wirusa SARS-CoV-2 może w sposób naturalny zostać usunięty z organizmu w czasie od pięciu do siedmiu dni po wystąpieniu objawów, co może prowadzić do uzyskania wyniku fałszywie ujemnego. Wysokie ryzyko uzyskania wyników fałszywie ujemnych stanowi główną wadę testów antygenowych. Ponieważ przeciwciała przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 pozostają we krwi przez kilka miesięcy po zakażeniu, testy serologiczne nie pozwalają na wykrycie aktualnego zakażenia. Z drugiej strony oznaczenia NAAT wykorzystują amplifikację materiału genetycznego wirusa, dlatego pozwalają na wykrycie zakażenia nawet w przypadku niewielkiej liczby kopii wirusa. Ogranicza to liczbę wyników fałszywie ujemnych i sprawia, że testy te są odpowiednie do wczesnego wykrywania. Wykorzystanie odpowiednio opracowanych starterów zapobiega reakcjom krzyżowym i amplifikacji RNA wirusów innego typu. Nadmiarowość sekwencji docelowych jest cechą systemu, dlatego czułość i swoistość są bardzo wysokie.

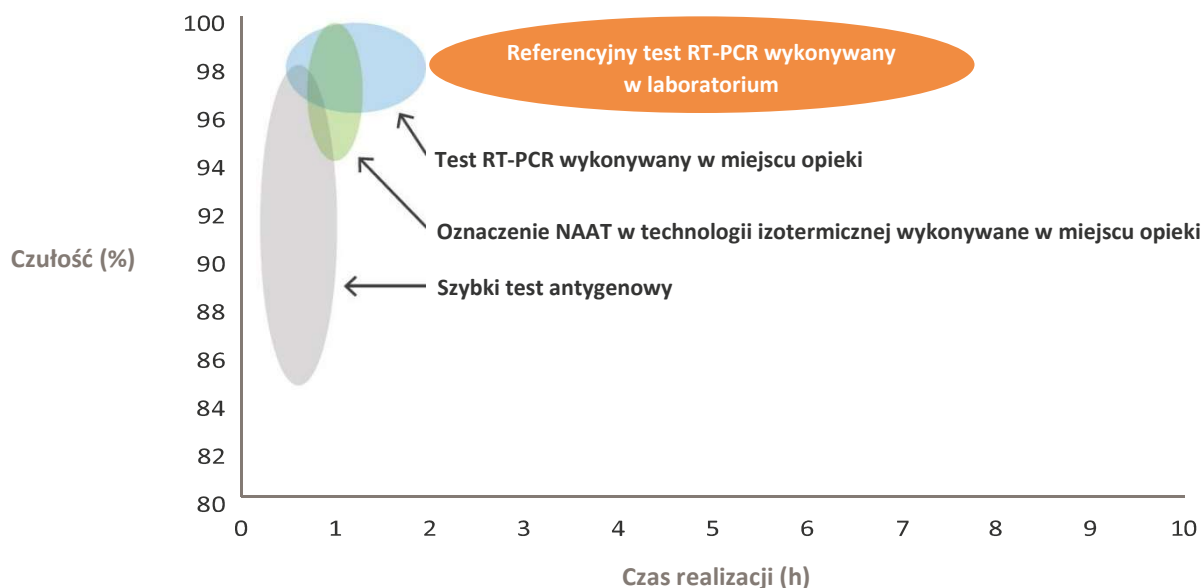
Ilustracja 2: Porównanie oznaczenia NAAT i testu immunoenzymatycznego



W związku z tym agencja CDC postuluje stosowanie skomplikowanego algorytmu po wykonaniu testu antygenowego; w praktyce oznacza to wykonanie oznaczenia NAAT w celu potwierdzenia wyniku.⁵ Szybkie testy antygenowe stosowane do wstępnych badań przesiewowych populacji w miejscu opieki są około 100-krotnie mniej czułe niż testy RT-PCR.⁶ Kiedy wynik szybkiego testu antygenowego jest sprzeczny z objawami i historią ekspozycji, pacjent jest wzywany na wykonanie testu powtórnego lub potwierdzającego oznaczenia NAAT, co zwiększa obciążenie pacjenta, lekarza i laboratorium (w niektórych przypadkach zasady dotyczące zwrotu kosztów mogą nie zezwalać na opłacenie takiego pełnego zakresu testów). Z tego względu dokładność jest głównym czynnikiem określającym użyteczność testów wykonywanych w miejscu opieki.

Oznaczenia NAAT typu „od próbki do odpowiedzi” z charakterystyczną wysoką dokładnością, łatwe w obsłudze i przeznaczone do stosowania w miejscu opieki, będą niezwykle istotne dla skutecznego zwalczania epidemii COVID-19 w przyszłości. Ilustracja 3 przedstawia wykres czułości względem czasu realizacji szybkiego testu antygenowego, testu RT-PCR w laboratorium, testu RT-PCR w miejscu opieki i amplifikacji izotermicznej w miejscu opieki. Mimo nieznacznie dłuższego czasu realizacji w porównaniu z szybkimi testami antygenowymi testy RT-PCR wykonywane w miejscu opieki i oznaczenia NAAT w technologii izotermicznej wykonywane w miejscu opieki są bardziej czułe. Mimo że oznaczenia NAAT w technologii izotermicznej wymagają mniej skomplikowanych aparatów i cechują się krótkim czasem realizacji wynoszącym od 20 do 30 minut,² Światowa Organizacja Zdrowia ustanowiła testy RT-PCR jako złoty standard w wykrywaniu wirusa SARS-CoV-2 z uwagi na ich wyższą dokładność.⁷ Panel stowarzyszenia Infectious Diseases Society of America (IDSA) zasugerował możliwość zaakceptowania szybkich oznaczeń NAAT w technologii izotermicznej w przypadku niedostępności szybkich testów RT-PCR i oznaczeń NAAT wykonywanych w laboratorium, jednocześnie zalecając potwierdzenie wyniku jednym z pozostałych testów w sytuacji, gdy wynik ujemny przeczy ocenie klinicznej.⁸

Ilustracja 3: Czułość i czas realizacji testów diagnostycznych w kierunku COVID-19



Jak przedstawiono na Ilustracji 4, testy RT-PCR wykonywane w miejscu opieki są lepsze od referencyjnych testów RT-PCR o dużej wydajności wykonywanych w laboratorium pod względem szybkości, skalowalności, łatwości obsługi i ogólnych kosztów, a także lepsze od szybkich testów antygenowych i oznaczeń NAAT w technologii izotermicznej wykonywanych w miejscu opieki pod względem dokładności. Mimo niskich kosztów uzyskania szybkich testów antygenowych konieczność wykonywania testów powtórných i potwierdzających oznaczeń NAAT w laboratoriach referencyjnych wiąże się z większymi kosztami ogólnymi lub kosztami

stosowania w diagnostyce w kierunku COVID-19.⁹ Testy RT-PCR wykonywane w miejscu opieki zapewniają dokładną diagnozę w pobliżu pacjenta i eliminują konieczność wykonywania testów potwierdzających w laboratoriach referencyjnych. Transportowanie próbek do laboratorium referencyjnego jest zbędne, co prowadzi do oszczędności czasu; jest to również ekonomiczne. Krótki czas realizacji w porównaniu z testami RT-PCR wykonywanymi w laboratorium może umożliwić podejmowanie szybkich decyzji klinicznych, skuteczne śledzenie kontaktu oraz terminową kwarantannę.

Ilustracja 4: Porównanie charakterystyki testów diagnostycznych w kierunku COVID-19

Charakterystyka idealnego testu diagnostycznego					
	Dokładność	Czas do uzyskani a wyniku	Łatwość obsługi	Skalowalność	Oszczędność
Szybki test EIA	Niska dokładność ✗	Krótki czas realizacji ✓	Duża łatwość obsługi ✓	Średnia skalowalność —	Wysoki koszt stosowania ✗
Test RT-PCR o dużej wydajności	Wysoka dokładność ✓	Długi czas realizacji ✗	Średnia łatwość obsługi —	Niska skalowalność ✗	Wysoki koszt stosowania ✗
Test RT-PCR wykonywany w miejscu opieki	Wysoka dokładność ✓	Krótki czas realizacji ✓	Duża łatwość obsługi ✓	Wysoka skalowalność ✓	Niski koszt stosowania ✓
Oznaczenie NAAT w technologii izotermicznej	Średnia dokładność —	Krótki czas realizacji ✓	Średnia łatwość obsługi —	Średnia skalowalność —	Niski koszt stosowania ✓

Przyszłość diagnostyki w miejscu opieki

Eksperti ds. zdrowia publicznego spodziewają się, że choroba COVID-19 stanie się endemiczna. Wraz z powrotem do pracy, szkoły i zgromadzeń publicznych, a także ze złagodzeniem ograniczeń dotyczących podróży na całym świecie, pozaszpitalne ośrodki wykonujące testy RT-PCR w miejscu opieki mogą uzupełniać proces wyszczepiania, aby kontrolować rozprzestrzenianie się wirusa. Szpitale i kliniki mogą wykonywać rutynowe badania przesiewowe pracowników i pacjentów wysokiego ryzyka, a placówki opieki długoterminowej dysponowałyby dodatkowym środkiem pozwalającym na zapewnienie bezpieczeństwa swoim rezydentom.

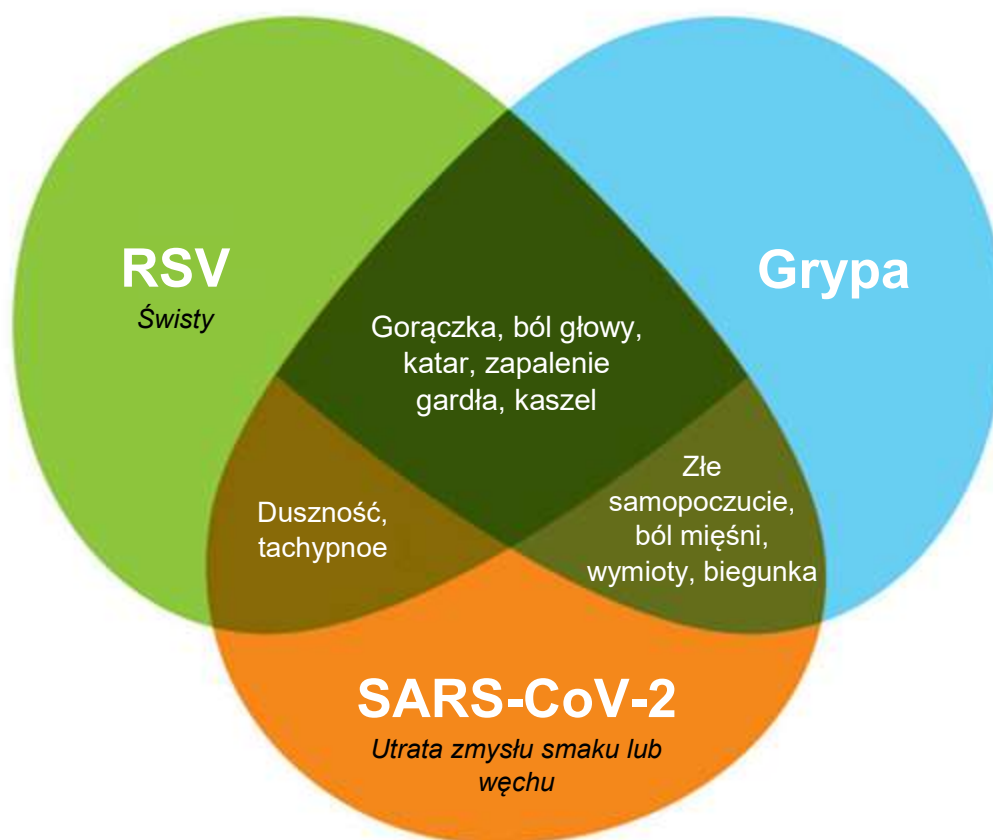
Wraz z powrotem do wybiórczych procedur klinicznych szybka i dokładna diagnostyka w kierunku zakażeń COVID-19 w szpitalach zwiększy wydajność operacyjną. Dostępność na miejscu lub w pobliskiej klinice sprzętu do wykonywania testów RT-PCR w miejscu opieki umożliwi zapewnienie lepszego zarządzania pacjentem w placówkach opieki długoterminowej. Ponadto stosowanie skalowalnych wyrobów do wykonywania testów w miejscu opieki będzie korzystne w sytuacji, kiedy liczba testów wykonywana w wyszczepionej populacji jest różna każdego dnia.¹⁰

Niższa dokładność szybkich testów antygenowych w porównaniu z oznaczeniami NAAT będzie stanowić większy problem w wyszczepionych społecznościach, w których prewalencja objawowych pacjentów chorych na COVID-19 jest niska. Odsetek wyników fałszywie dodatnich zależy od prawdopodobieństwa przed badaniem i swoistości testu. Niskie prawdopodobieństwo przed badaniem w przypadku wyszczepionej populacji i niska swoistość testów antygenowych zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania wyników fałszywie dodatnich. Ponownie zaleca się stosowanie oznaczeń NAAT jako testów potwierdzających w przypadku pacjentów z wynikami dodatnimi uzyskanymi z wykorzystaniem szybkich testów antygenowych w populacji o niskiej prewalencji.¹¹

Ponadto z uwagi na mutowanie wirusa SARS-CoV-2 w czasie mutacje w genomie wirusa mogą zmieniać białka wirusowe, co może prowadzić do braku skuteczności szybkich testów antygenowych. W przeszłości przesunięcie i dryf antygenowy w sezonie grypowym 2007–2008 oraz podczas pandemii wirusa H1N1 w 2009 roku wpłynęły na czułość szybkich testów antygenowych wykrywających wirusa grypy.¹² Amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) sugeruje, że mutacje genów wirusa mają mniejszy wpływ na testy molekularne ukierunkowane na wiele genów.¹³ Testy diagnostyczne RT-PCR ukierunkowane na wiele sekwencji genów ograniczają ryzyko uzyskania wyników fałszywie ujemnych.

Multipleksowanie diagnostycznych testów RT-PCR w celu umożliwienia wykrywania innych patogenów wirusowych jest dobrodziejstwem dla lekarzy. Z uwagi na fakt, że wirus SARS-CoV-2 wywołujący chorobę COVID-19 powoduje te same objawy, co wirus syncytialny nabłonka oddechowego oraz wirusy grypy typu A i B (co przedstawiono na Ilustracji 5), właściwa diagnostyka w kierunku COVID-19 może stanowić wyzwanie, zwłaszcza w sezonie wirusowych zakażeń dróg oddechowych. Multipleksowy test RT-PCR, wykrywający i rozróżniający wirusy powodujące choroby dróg oddechowych w miejscu opieki umożliwi właściwe zarządzanie pacjentem oraz podejmowanie szybkich decyzji klinicznych dotyczących sposobu leczenia.

Ilustracja 5: Objawy zakażenia wirusem SARS-CoV-2, wirusem syncytialnym nabłonka oddechowego i wirusem grypy



Źródła: <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm>, <https://www.cdc.gov/rsv/about/symptoms.html>, Wyrób został dopuszczony do użytku w warunkach ratowania życia przez amerykańską agencję FDA

Wniosek

Eksperti ds. zdrowia zgodnie uznają, że światowa społeczność musi zachować czujność, ponieważ poziom wyszczepienia przeciwko COVID-19 wzrasta powoli, a niechęć do szczepionek się utrzymuje. Zapewnienie dostępności bardzo dokładnych i szybkich testów RT-PCR wykonywanych w miejscu opieki w laboratoriach, gabinetach lekarskich i na oddziałach ratunkowych będzie krokiem naprzód, umożliwiającym pracownikom służby zdrowia wiarygodne odróżnianie choroby COVID-19 od innych chorób dróg oddechowych oraz podejmowanie właściwych działań w celu szybkiego ograniczenia rozprzestrzeniania się zakażeń. Będzie to stanowić ekonomiczne narzędzie do rutynowych badań przesiewowych dla placówek wysokiego ryzyka, a skalowalność tego rozwiązania umożliwi jego wdrażanie zgodnie z zapotrzebowaniem społeczności.

Złożoność i nieefektywność procesów w środowisku opieki klinicznej — od placówek opieki podstawowej po oddziały ratunkowe — znacznie wzrosła w świecie zmagającym się z chorobą COVID-19. Wykonywanie testów „w pobliżu pacjenta” z wykorzystaniem technologicznie zaawansowanej platformy, takiej jak testy RT-PCR wykonywane w miejscu opieki, w sposób istotny zmniejsza złożoność, skraca czas do uzyskania wyników i ogranicza niepokój pacjentów. Poprawia ono również efektywność procesów dla świadczeniodawców, prowadząc do większego poziomu zadowolenia pacjentów oraz zwrotu z inwestycji. Jest również bardziej prawdopodobne, że rozwiązanie to uzyska większą akceptację płatników, w opinii których ograniczenie „rzeczywistych kosztów diagnostyki” jest główną zaletą testów RT-PCR wykonywanych w miejscu opieki. Jest to zgodne z interesami wszystkich segmentów ekosystemu, a jednocześnie pomaga osiągnąć ważniejszy cel polegający na ograniczeniu skutków pandemii COVID-19.

Skalowalne i multipleksowe testy RT-PCR mogą ułatwić wdrażanie zrównoważonych rozwiązań diagnostycznych na oddziałach ratunkowych, w gabinetach lekarskich oraz w innych placówkach pozaszpitalnych, jednocześnie ograniczając „rzeczywiste koszty diagnostyki” ponoszone przez pacjenta, placówki kliniczne i całe społeczeństwo.

Przypisy końcowe

- 1 World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Accessed July 20, 2021. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- 2 Centers for Disease Control and Prevention. Variant Proportions. Accessed July 20, 2021. https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-proportions.html#variant-proportions
- 3 Salim MSA, Adebisi MK. Past, present and future of pandemics (COVID-19). *J Infect Dis Epidemiol.* 2020; 6:119.
- 4 Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Accessed July 20, 2021. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- 5 Centers for Disease Control and Prevention. Antigen Test Algorithm. Accessed June 21, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/Antigen_Testing_Algorithm_2020-12-14_v03_NO_DRAFT_SPW_508.pdf
- 6 Valera E, Jankelow A, Lim J, et al. COVID-19 point-of-care diagnostics: present and future. *ACS Nano.* 2021;5: 7899-7906.
- 7 World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: Interim guidance. Published March 2, 2020. Accessed June 21, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
- 8 Infectious Disease Society of America. IDSA guidelines on the diagnosis of COVID-19: molecular diagnostic testing. Published December 23, 2020. Accessed June 21, 2021. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
- 9 Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2. Accessed August 10, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-testsguidelines.html#evaluating-test-results>
- 10 Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, van Belkum A, Koslakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Microbiol.* 2021; 19(3):171-183.
- 11 Peeling RW, Olliaro PL, Boeras DI, Fongwen N. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *Lancet Infect Dis.* 2021; S1473-3099(21)00048-7.
- 12 Welch DF. Point-Counterpoint: Role of Rapid Immunochromatographic Antigen Testing in Diagnosis of Influenza A Virus 2009 H1N1 Infection. *Journal of Clinical Microbiol.* 2020; 48(1): 22-25.
- 13 U.S. Food & Drug Administration. SARS-CoV-2 viral mutations: impact on COVID-19 tests. Updated June 3, 2021. Accessed June 21, 2021. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/sars-cov-2-viral-mutations-impact-covid-19-tests>

F R O S T  S U L L I V A N

Rozwój jest podróżą. My jesteśmy Twoim przewodnikiem.

Od ponad sześćdziesięciu lat firma Frost & Sullivan dostarcza korporacjom, organizacjom rządowym i inwestorom analizy umożliwiające podejmowanie decyzji, które przekładają się na szereg innowacyjnych możliwości rozwoju pozwalających na maksymalizowanie potencjału ekonomicznego, wykorzystywanie nowych megatrendów i kształtowanie przyszłości w oparciu o zrównoważony rozwój.

Skontaktuj się z nami: rozpocznij dyskusję

Zawartość tych stron jest chroniona prawem autorskim © 2021 Frost & Sullivan.