

# Doporučení ohledně používání ambulantních imunodiagnostických testů na COVID-19

Stručná vědecká zpráva ze dne 8. dubna 2020



V reakci na zesilující pandemii COVID-19 a nedostatek kapacit a reaktantů v rámci molekulárního testování v laboratořích řada výrobců diagnostických testů vyvinula a začala prodávat rychlé a snadno použitelné prostředky umožňující testování mimo prostředí laboratoře. Tyto jednoduché testovací sady jsou založeny buď na detekci proteinů z viru COVID-19 v respiračních vzorcích (např. sputum, výtěry z krku), nebo na detekci lidských protilátek v reakci na infekci v krvi nebo v séru.

WHO kvituje snahy společností vyvíjejících testy o inovaci a reakci na potřeby populace.

Než je však tyto testy možné doporučit, je třeba provést jejich validaci v rámci vhodných populací a prostředí. Neadekvátní testy mohou selhat při identifikaci pacientů s aktivní infekcí nebo nesprávně kategorizovat pacienty jako případy onemocnění, i když onemocněním netrpí, což dále naruší snahy o zvládnutí onemocnění. **V současnosti a na základě aktuálních důkazů WHO doporučuje užívání těchto nových ambulantních imunodiagnostických testů pouze v rámci výzkumu. Neměly by být používány v žádném jiném prostředí, tedy ani pro klinické rozhodování, dokud nebudou k dispozici důkazy podporující jejich použití pro konkrétní indikace.**

WHO i nadále vyhodnocuje dostupné imunodiagnostické testy na COVID-19 a tuto stručnou vědeckou zprávu bude v případě potřeby aktualizovat.

## Rychlé diagnostické testy založené na detekci antigenů

Jeden typ rychlých diagnostických testů (RDT) detekuje přítomnost virových proteinů (antigenů) exprimovaných virem COVID-19 ve vzorku z dýchací soustavy pacienta. Pokud je cílový antigen ve vzorku přítomen v dostatečné koncentraci, naváže se na specifické protilátky upevněné na papírový proužek v plastovém pouzdře a zanechá pozorovatelný signál, obvykle do 30 minut. Detekovaný antigen nebo antigeny jsou exprimovány pouze tehdy, pokud se virus aktivně replikuje, a proto jsou tyto testy nejlépe použitelné k identifikaci akutní nebo časné infekce.

Správnost fungování testu závisí na řadě faktorů včetně doby od nástupu onemocnění, koncentrace viru ve vzorku, kvality odebraného vzorku a jeho zpracování a přesné formulace reaktantů v testovací sadě. Na základě zkušeností s antigenovými RDT pro jiná respirační onemocnění, jako je chřipka, v jejímž rámci mají postižení pacienti srovnatelnou koncentraci viru chřipky ve vzorcích z dýchací soustavy jako u COVID-19, se citlivost těchto testů může pohybovat od 34 % do 80 %.<sup>1</sup>

Na základě těchto informací může být polovina nebo více pacientů nakažených COVID-19 těmito testy neodhalena, v závislosti na testované skupině pacientů. Tyto předpoklady nezbytně vyžadují další zkoumání, které by určilo, zda jsou správné. Vedle toho je možné, že se objeví falešně pozitivní výsledky – tedy test ukazující, že je osoba nakažená, i když nakažená není –, pokud protilátky na testovacím proužku rozpoznávají také antigeny jiných virů než COVID-19, jako například lidských koronavirů způsobujících nachlazení. Pokud některý z antigenových detekčních testů, které se v současnosti vyvíjejí nebo jsou uváděny na trh, bude dostatečně přesný, může být potenciálně použit jako test pro třídění a rychlou identifikaci pacientů, u nichž existuje vysoká pravděpodobnost, že mají COVID-19, což omezí nebo eliminuje potřebu drahého molekulárního potvrzovacího testování.

Na základě omezených dat, která jsou v současné době k dispozici, **WHO aktuálně nedoporučuje používání rychlých diagnostických testů detekujících antigeny k péči o pacienty, i když výzkum jejich výkonnosti a potenciální diagnostické využitelnosti je více než vítán.**

## Rychlé diagnostické testy založené na detekci protilátek hostitele

Dalším, běžnějším typem rychlého diagnostického testu uváděného na trh v souvislosti s COVID-19 je test, který detekuje přítomnost protilátek v krvi osob, u nichž se předpokládá nákaza COVID-19.<sup>2-5</sup> Protilátky se vytvoří v průběhu několika dnů až týdnů po nakažení virem. Síla protilátkové odezvy závisí na řadě faktorů včetně věku, výživového stavu, závažnosti onemocnění a některých léčiv nebo infekcí, jako je HIV, které potlačují imunitní systém.<sup>6-8</sup> U některých osob s onemocněním COVID-19 potvrzeným molekulárním testováním (např. polymerázovou řetězovou reakcí s reverzní transkripcí: RT-PCR) byly zaznamenány

slabé, pozdní nebo žádné protilátkové odezvy.<sup>6,7,9</sup> Ze studií vyplývá, že u většiny pacientů se protilátková odezva objeví až ve druhém týdnu po nástupu příznaků.<sup>2,6,7,10-14</sup> To znamená, že diagnostika infekce COVID-19 na základě protilátkové odezvy bude často možná až ve fázi zotavení, kdy byla promarněna již řada příležitostí pro klinický zásah nebo přerušeni přenosu onemocnění. Testy detekující protilátky na COVID-19 mohou rovněž křížově reagovat s jinými patogeny včetně jiných lidských koronavirů<sup>7,15,16</sup> a udávat falešně pozitivní výsledky. Konečně pak probíhají diskuze, zda RDT detekující protilátky mohou předvídat, zda je jedinec imunní vůči opakované infekci virem COVID-19. Dosud neexistují žádné důkazy, které by tuto hypotézu potvrdily.

Testy detekující protilátkové odezvy na COVID-19 v populaci budou zásadní pro vývoj vakcín a abychom mohli lépe porozumět míře infikovanosti osob, které nebyly zachyceny aktivním vyhledáváním případů a sledováním, míře napadenosti populace a míře smrtelnosti v souvislosti s nákazou. Pro účely klinické diagnostiky však tyto testy mají jen omezenou použitelnost, protože nedokážou rychle diagnostikovat akutní nákazu, a nemohou na nich tak být založeny další kroky určující průběh léčby. Někteří kliničtí pracovníci používali tyto testy na protilátkové odpovědi pro stanovení předpokládané diagnózy nedávného onemocnění COVID-19 v případech, kdy molekulární test vyšel negativně, ale byla zde silná epidemiologická vazba na nákazu COVID-19 a dvojice vzorků krve (z akutní fáze a fáze zotavení) vykazovaly zvyšující se hladinu protilátek.

Na základě aktuálních dat **WHO nedoporučuje používání rychlých diagnostických testů detekujících protilátky pro péči o pacienty, ale podporuje další práci na stanovení jejich použitelnosti pro sledování nemoci a [epidemiologický výzkum](#).**

## Další kroky

- Molekulární (např. PCR) testování vzorků z dýchací soustavy je doporučovanou metodou pro identifikaci a laboratorní potvrzení případů COVID-19. Produkty pro molekulární diagnostiku COVID-19 jsou posuzovány, pokud jde o kvalitu a bezpečnost, prostřednictvím [předběžných postupů WHO pro zařazení na seznam pro mimořádné použití](#) a na základě spolupráce s nadací Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). WHO publikovalo dokumenty zabývající se detekcí COVID-19: Pokyny WHO ohledně [laboratorního testování na COVID-19 u případů podezření na nákazu u lidí](#). Vedle toho jsou rovněž k dispozici pokyny ohledně toho, jak je možné racionalizovat testování v situaci, kdy nedostatek reaktantů nebo testovacích kapacit vede k prioritnímu testování některých populací nebo [jedinců](#).
- Pro účely zásad WHO ohledně používání imunodiagnostických rychlých testů na COVID-19 WHO spolupracuje s naší globální sítí laboratorních expertů a důsledně sleduje výsledky laboratorních a klinických studií, které plánují a provádějí referenční laboratoře, akademické skupiny a nevládní organizace.
- Cílové profily produktů pro požadovanou diagnostiku COVID-19 pro účely výzkumu a vývoje se v současné době vytvářejí.
- WHO bude i nadále spolupracovat s výzkumnými skupinami, dalšími organizacemi a členskými státy na generování a interpretaci dat, která mohou indikovat konkrétní oblasti, kde mohou být tyto testy použitelné pro klinické řízení pacientů, epidemiologii a/nebo řízení infekcí.

## Reference

1. Bruning AHL, Leeftang MMG, Vos JMBW, Spijker R, de Jong MD, Wolthers KC, et al. Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis [Internet]. 2017 Sep 15 [cited 2020 Apr 1];65(6):1026-32. Available from: <http://academic.oup.com/cid/article/65/6/1026/3829590/Rapid-Tests-for-Influenza-Respiratory-Syncytial>
2. Liu Y, Liu Y, Diao B, Ren Feifei, et al. Diagnostic indexes of a rapid IgG/IgM combined antibody test for SARS-CoV-2. medrxiv [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044883>
3. Zhang P, Gao Q, Wang T, Ke Y, et al. Evaluation of recombinant nucleocapsid and spike protein serological diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). medrxiv [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20036954v1>
4. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. medrxiv [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.20035428>
5. Li Z, Yi Y, Luo X, Xion N, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. Journal of medical virology. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25727>
6. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. medrxiv [Internet]. 2020; Available from:

- <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.02.20030189v1.full.pdf>
7. Okba N.M.A, Muller M.A., Li W, Wang C, et al. SARS-COV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. medrxiv [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038059v1>
  8. Gorse GJ, Donovan MM, Patel GB. Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies identifying coronavirus-associated illnesses. Journal of medical virology. <https://doi.org/10.1002/jmv.25715>
  9. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, et al. Evaluation of serological tests in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. medrxiv [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045153>
  10. Wölfel R, Corman V, Guggemos W, Seilmaier M, Mueller M, Niemeyer D, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature [Internet]. 2020; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
  11. Lou B, Li T, Zheng S, Su Y, Li Z, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. medrxiv [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041707v1.full.pdf>
  12. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, et al. Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. medrxiv [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035014> medRxiv preprint
  13. Zhang W, Du R, Li B, Zheng X, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerging microbes and infections. 2020; 9(1):386-389.
  14. Zhou P, Yang XL, Wang X, Hu B, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3.
  15. Wang N, Li SY, Yang XL, et al. Serological Evidence of Bat SARS-Related Coronavirus Infection in Humans, China. Virol Sin. 2018;33(1):104-107. doi:10.1007/s12250-018-0012-7
  16. Che X, Qiu L, Liao Z, Wang Y, et al. Antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus and human coronaviruses 229E and OC43. The Journal of Infectious Diseases, Volume 191, Issue 12, 15 June 2005, Pages 2033-2037, <https://doi.org/10.1086/430355>

WHO bude situaci i nadále pečlivě sledovat a zaznamenávat jakékoliv změny, které by mohly mít vliv na tyto prozatímní pokyny. Pokud se jakékoliv faktory změní, vydá WHO další aktualizaci. V opačném případě skončí platnost této stručné vědecké zprávy po uplynutí 2 let od data jejího vydání.

© Světová zdravotnická organizace 2020. Některá práva vyhrazena. Tento dokument je k dispozici na základě licence [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Referenční číslo WHO: [WHO/2019-nCoV/Sci\\_Brief/POC\\_immunodiagnosics/2020.1](https://www.who.int/publications/iitem/WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/POC_immunodiagnosics/2020.1)