

## Gyorsteszték értéke a SARS-CoV-2-fertőzés kimutatásában

Tisztelt Szerkesztőség!

Az *Orvosi Hetilap* internetes megjelenésű, 161/20. számában olvasható, „*A specifikus IgM- és IgG-antitesteket detektáló gyorssteszték értéke a SARS CoV-2 vírusfertőzés kimutatásában*” című cikkel kapcsolatban az alábbiakról tájékoztatom Önöket.

A Hangzhou Clongene Biotech cég által gyártott, a SARS-CoV-2 vírus ellen termelő antitestek kimutatására szolgáló Clungene szerológiai gyorsstesttel kapcsolatban az *Orvosi Hetilap*ban közölt szakcikkben bemutatott vizsgálat megítélésünk szerint több szempontból is megkérdőjelezhető módon lett elvégezve, következtetései megalapozatlanok, és elfogultnak tűnnek. Terjedelmi okokból az összes problematikus pontra nem áll módunkban kitérni, ám szükségesnek látjuk a leginkább aggályosnak mondható eljárások, kijelentések és következtetések ismertetését.

1. Bár nemzetközi szinten is elfogadott gyakorlat a valós idejű PCR-teszteteket „arany standardnak” tekinteni és a szerológiai gyorssteszték teljesítőképességét azokkal összevetve megállapítani, *súlyos hiba 100%-os megbízhatóságúnak beállítani a PCR-teszteteket*. Számos tudományos cikk igazolta, hogy a vírus örökítőanyagának kimutatására épülő eljárás még a teszt elvégzése szempontjából legmegfelelőbb időintervallumban is csupán 80%-ban megbízható. A két módszer által kapott eredményeket kizárólag a szerológiai gyorssteszték hibájaként interpretálni olyan elvi hiba, mely már önmagában is megkérdőjelezhetővé teszi a következtetéseket.

2. Noha a cikk közölte, hogy az elemzés tárgyát 16 362 fő egészségügyi munkatársától és páciensától vett 20 120 db minta képezte, *semmilyen információt nem szolgáltatott számos, a vizsgálat eredményeit döntően befolyásoló tényezőről*. Nem derült ki, hogy a minták milyen arányban oszlottak meg a két említett csoport között, illetve hogy a páciensek mekkora hányada volt feltételezett vagy igazolt SARS-CoV-2-fertőzött. Nem közölték, hogy ez utóbbiaknál a tünetek megjelenéséhez képest mikor, milyen tünetek mellett vették a mintát. Annak szempontjait sem fedték fel, mi alapján döntöttek arról, hogy mely személyeknél végzik el többször is az egyik vagy a másik tesztet. Tekintve, hogy maga a cikk is elismerte, hogy „*kényelmi szempontból*” döntöttek e véletlenszerűnek semmiképpen nem mondható mintavételezési módszer mellett, ezeket az adatokat mindenképpen nyilvános-

ságra kellett volna hozni. A tény, hogy a vizsgált személyek azonosító adatait törölték, ellehetetleníti annak későbbi azonosítását, hogy mely teszteredmények tartoztak ugyanazon személyekhez – így az eredmények későbbi felülvizsgálatát, illetve más kutatások céljából történő felhasználását is.

3. A vizsgálat lefolytatása, illetve kiértékelése során a kutatócsoport több olyan komoly elméleti hibát is elkövetett, amely miatt a kapott eredmények nem tekinthetők hitelesnek.

- Ha egy személynél több PCR-tesztet végeztek, az eredményt pozitívnak tekintették, ha azok bármelyike pozitív lett. Ezzel szemben a gyorsstesztéknél mindig az első eredményt vették figyelembe.
- Azon 1654 személynél, akinél mind PCR-, mind gyorsstestvizsgálatot végeztek, e kettőre maximum 3 nap eltéréssel került sor. Ez az eljárás figyelmen kívül hagyta azt a tényt, hogy a gyorsstesztéknek létezik egy olyan úgynevezett „ablakperiódusuk”, amikor még nem mutatják ki a vírus ellen termelt antitesteket – a PCR-teszt viszont ugyanekkor már pozitív eredményt adhat a vírusra nézve. Érthetetlen, miért nem a nemzetközi protokollban is javasolt módszert használták. Ez alapján a *gyorsstesttel való vizsgálatra a PCR-tesztet, illetve a tünetek megjelenését követően meghatározott időpontokban* – például 3, 7 vagy 14 nappal később, esetleg több alkalommal is – *kellett volna sort keríteni*.

- A PCR-tesztet annak ellenére fogadták el 100%-os megbízhatóságúnak, hogy a vizsgálat során – ahogy azt a szerzők megemlítették – *nem sikerült biztosítani a körülmények állandóságát*: a teszteléshez felhasznált reagensek gyártói és beszállítói logisztikai problémák miatt változtak. Mivel a hozzáférhető tesztek és az azok elvégzéséhez használt anyagok (például az RNS extrakciójához alkalmazott kitek) minősége változó, e tényező ellehetetleníti a vizsgálat reprodukálhatóságát is.

4. A kiértékelés során is több szempontból érthetetlen módon jártak el a szerzők. Csak a legfontosabb problémákra szorítkozva a következők állapíthatók meg. Az általuk megfigyelt – a magyarországi helyzetet a cikk állítása szerint sem tükröző – prevalencia a csak PCR-teszteltekkel vizsgált személyeknél 6,3%-nak, míg a mindkét módszerrel tesztelteké 3,1%-nak adódott. *A szignifikáns eltérésre a szerzők semmilyen magyarázatot nem adtak, annak okát meg sem kísérelték kivizsgálni*. A gyorsstesztékkel foglalkozó szakcikk többsége a hamis negatív eredmények magas arányát tartja problémának, míg a szerzők által elvégzett vizsgálat alapján a hamis pozitív eredmények száma magas. Ennek ellenére *nem ké-*

*pezte további elemzés vagy értelmezés tárgyát, minek lehet köszönhető a más szakcikkekben megfogalmazottakkal ellentétes következtetés.*

5. A cikk úgy állítja be a gyorssteszteteket, mintha azokat a COVID-19-betegség diagnosztizálásának önmagukban alkalmazandó eszközeiként hozták forgalomba, illetve mintha azok alkalmasak volnának a PCR-teszt kiváltására. *A Clungene gyorsstest gyártója nem tett ilyen kijelentést, az interneten is hozzáférhető leírások éppen az ellenkezőjére hívják fel a figyelmet*. A cikk ugyanakkor teljesen megfélekedett arról a közismert tényről, hogy a korábban lezajlott vírusfertőzés kimutatására a PCR-teszt nem, a gyorsstest viszont alkalmas, ami az előbbieknél egy, az „arany standard” módszer által nem biztosított felhasználási módját jelenti.

Érthetetlen, hogy egy nagy gyakorlattal rendelkező kutatócsoport miként volt képes ilyen szintű hibákat elkövetni a vizsgálat megtervezése és kivitelezése során, mint ahogy az is, hogy mindezek ismeretében még sem kérdőjeleződött bennük a kapott eredmények és az azokból levont következtetések hitelessége. Mindez tudományos szempontból igencsak meglepőnek mondható – ha nem egyenesen elfogadhatatlannak.

Rényi Gábor dr.

Tisztelt Doktor úr!

Köszönöm, hogy időt szakított munkánk értékelésére és kritikai észrevételeinek elküldésére. Az Ön által felvetett pontokra a hivatkozott dolgozat levelező szerzőjeként az alábbiakat válaszolom.

1. Ahogy az a közlemény teljes egésze, illetve az összefoglaló elolvasása alapján egyértelmű, a munka célja a gyorssteszték eredményének az összevetése a PCR-vizsgálatok eredményével. A PCR-eljárást tekintik a szakmai irányelvek az egyetlen hiteles módszernek arra, hogy a koronavírus-fertőzöttséget kimutassák. Egyetértünk azon megállapítással, hogy a PCR-vizsgálatoknak is vannak korlátai, illetve ezek kapcsán is előfordulnak ún. álnegatív eredmények, jelenleg azonban nincs a kereskedelmi forgalomban elérhető, azonos minőségű alternatív eljárás.

A PCR-vizsgálati kapacitás szükségessége miatt országszerte általános az igény gyors választ adó tesztekre, melyek kiválthatnák a PCR-vizsgálatokat. Gyorsstestforgalmazóként bizonyára Önök is tisztában voltak azzal, hogy 2020. március-április hónapban a gyorsstesztéktől a szakma és a laikus közönség is általánosan NEM a védettség/immunizáltság kimutatását, hanem a fertőzés diagnosztizálását várta el. A gyorssteszték pozitív eredményére alapozva azonban

járványügyi intézkedést nem lehetett fogantatosítani, ugyanis a pozitív gyorsteszt-eredmények után végzett PCR-vizsgálatok szinte kivétel nélkül negatív eredményt adtak.

A cikkben közölt részletes adatok alapján vontuk le azt a következtetést, hogy a gyorstesztetek nem alkalmasak a PCR-vizsgálatok kiváltására, ezáltal a fertőzőképesség kimutatására. Cikkünk ennél nem mond többet vagy kevesebbet.

**MEGJEGYZÉS.** A gyártó által kiadott, világhálón elérhető tesztleírásban (<https://www.provenpharma.com/wp-content/uploads/2020/04/Clungene-SARS-CoV-2-IgGIGM-Rapid-Serology-Test-PI-1.pdf>) szerepelnek a PCR-hez viszonyított teljesítményadatok. Ez a korlátozott számú és válogatott kínai beteg esetében 87%-os szenzitivitásértéket ad meg (ami egyébként jóval magasabb az általunk talátnál), ami alapján a jelenlegi <1%-os prevalenciaadatok mellett önmagában is nagyon alacsony lenne a pozitív prediktív érték (kb. 30%). Ha nem teszünk semmi mást, csak az elérhető tesztleírás alapján becsüljük a pozitív prediktív értéket, már akkor is a cikkben közölt konklúzióra juthatunk volna. Ennek ellenére elvégeztük az elemzést.

2. és 3. A közleményben jelzett módszertani észrevételekkel kapcsolatban:

- A betegek adatainak (foglalkozásának, lakóhelyének, klinikai állapotának) értékelésére nem volt lehetőségünk. Hatályos etikai engedélyünk kizárólag anonimizált betegrekordok alapján nyert vizsgálati eredmények értelmezését teszi lehetővé.
- A kényelmi mintavételezés kifejezés cikkünkben arra utalt, hogy csak a Semmelweis Egyetem Központi Mikrobiológiai Diagnosztikai Laboratóriumába küldött mintákkal dolgoztunk, más laboratóriumok mintáit, adatait nem vontuk be a vizsgálatba. Ugyanakkor a vizsgált periódusban az összes elérhető beteg adatát értékeltük, akitől PCR- és gyorsteszt-eredmények rendelkezésre álltak. A klinikusok döntése volt, hogy kinek az esetében kerül sor mindkét vizsgálatra, erre a közlemény szerzőinek nem volt ráhatásuk és rálátásuk. Tekintettel arra, hogy vizsgálati kérést nem utasítottunk el, és a vizsgálatra küldött minták összességének az elemzését végeztük el, eredményeink reprezentatívnak tekinthetők a laboratórium működése által lefedett területre (Budapest, Pest megye és Fejér megye).
- A Nemzeti Népegészségügyi Központ érvényes COVID-19-esetdefiníciója (a nemzetközi gyakorlatot követve) egyebek mellett PCR-vizsgálati eredményekhez köti a fertőzés fennállásának kimondását és a felszabadítást is, mindent annak ellenére, hogy a PCR-vizsgá-

latoknak is vannak korlátaik. Ezen esetdefiníciókkal kapcsolatban a hazai és a nemzetközi ajánlások nem építenek a szerológiai gyorstesztetek alkalmazására.

- Nem a PCR-vizsgálatok körülményei változtak (mint ahogy levelében említi), hanem a reagensek beszállítói. Minden egyes vizsgálati mintából izolált RNS-nek a minőségét ellenőriztük a gyártói protokolloknak megfelelő belső kontrollokkal, és csak azokat a mintákat használtuk fel SARS-CoV-2-nukleinsav kimutatására, amelyekben igazoltan jelen volt jó minőségű RNS. Jól látja, és igaza van abban, hogy munkánkban ez volt a legnehezebb része, azonban a változó beszállítók és reagensek ellenére március 16. és április 14. között minden egyes nap biztosítani tudtuk, hogy a napi több száz PCR-eredmény csak ellenőrzött, megfelelő minőségű RNS alapján szülessen meg. Az RNS-kivonás és a PCR-tesztetek technológiai kivitelezése a laboratórium minőségirányítási rendszerében rögzített, külső minőségbiztosítási tanúsítvánnyal igazolt kritériumoknak megfelelően történt. A Nemzeti Népegészségügyi Központ a tanúsítvány rendelkezésre állása alapján választotta ki laboratóriumunkat az egyik budapesti vizsgálóközpontnak, a napi epidemiológiai jelentéseket is ennek megfelelően küldtük be.
- A mintákhoz tartozó egyedi azonosítók abból a leválogatott adatbázisból lettek végérvényesen törölve, amelyet a kutatás céljaira, az analízishez használtunk. A diagnosztikai laboratórium adatbázisában az összes mintához tartozó adat és azonosító elérhető, az adatleválogatás és analízis bármikor megismételhető egy új lekérdezés alapján az ismert vizsgálati időszakra vonatkozóan.
- Vizsgálatunkkal egyetlen kérdést tettünk fel: alkalmasak-e a szerológiai gyorstesztetek a PCR-vizsgálat kiváltására (azaz az aktuális fertőzőképesség kimutatására)? Nem kerestük a választ arra, hogy egy pozitív PCR-tesztet követően milyen ütemben és milyen tényezők hatására alakul ki gyorstesztel is detektálható antitestválasz a SARS-CoV-2 vírus ellen, emiatt nem történt fix protokoll szerinti mintavételezés. Sok más tényező vizsgálata is megtörténhetett volna ezekkel az értékes mintákkal, ezek azonban nem a fő célkitűzés megválaszolását szolgálták volna.

4. A csak PCR-rel és a PCR szerológiai tesztekkel kombináltan vizsgált személyek esetében megállapított prevalenciaértékek közötti különbség háttérének elemzése (csakúgy, mint számos egyéb jelenség vizsgálata) nem volt a közlemény célkitűzése. Ugyanakkor az összes rendelkezésre álló

mintá és adat elemzésével és bemutatásával a lehető legteljesebb kép megadására törekedtünk a lehető legrövidebb időn belül, tekintettel a járvány gyors terjedésére.

5. Közleményünkben fel sem merült a lehetőség, hogy a gyorsteszteteket a forgalmazók a PCR kiváltására javasolnák. Levelem ezzel a pontjával maximálisan egyetértünk: sem Önök, sem mi nem gondoljuk azt, hogy a szerológiai gyorsteszt a PCR helyett alkalmazható lenne. Vizsgálatunkkal azt a 2020. március végén rapidan terjedő, a gyakorlat által feltett kérdést kívántuk megválaszolni, hogy alkalmas-e egy gyorsteszt a PCR kiváltására a COVID-19 esetén. Egyben jelezzük, hogy a közleménynek nem volt tárgya, hogy a gyorsteszt milyen mértékben lenne alkalmas a már lezajlott fertőzés kimutatására.

**MEGJEGYZÉS.** Sajnos a már lezajlott fertőzések detektálására forgalmazott ELISA, 'lateral flow' vagy az egyéb, immunanalitikai elven alapuló szerológiai tesztek egymáshoz viszonyított eredményei is nagymértékű eltérést mutatnak nem publikált eredményeink alapján. Ezen a téren egységes referenciaanyag hiányában nem lehet megmondani, hogy melyik teszt eredménye elfogadható, és melyik nem.

A Semmelweis Egyetemen a vizsgált időszak alatt a gyorstesztetek eredménye (elsősorban az IgM-pozitivitás) alapján feltételezett fertőzőképesség miatt az egészségügyi dolgozók jelentős részét kellett a betegellátás alól átmenetileg felmenteni. Az izolálás a PCR-eredmények alapján – utólag – az esetek több mint 95%-ában felesleges volt, ugyanakkor a munkatársak pótlása a betegellátásban nagy kihívást jelentett. A gyorsteszt-pozitivitás (amit az esetek túlnyomó hányadában nem igazolt vissza a PCR-vizsgálat) a betegek körében is felesleges aggodalmat, alkalmanként szélsőséges pszichés reakciókat váltott ki.

Végül meg kívánjuk jegyezni, hogy a laboratóriumi tesztek eredményének klinikai célra való használatával kapcsolatos kérdéseket optimálisan Magyarországon (is) a szakmai szervezeteknek kell tisztáznuk a tesztek megfelelő módon elvégzett értékelése alapján. Ezek az értékelések nagy segítséget jelentenek a klinikusoknak annak eldöntésében, hogy mikor és milyen teszt alapján hozzák meg a betegek életét alapvetően meghatározó döntéseiket. Bízunk benne, hogy járvánnyal nem terhelt időszakban visszatérhet a hazai szakmai gyakorlat ahhoz a hagyományhoz, amikor egy adott új laboratóriumi teszt diagnosztikus értékének megállapítása még a forgalomba hozatal előtt megtörténhet.

Üdvözlettel:

Vásárhelyi Barna dr.