



SARS-CoV-2

SARS-CoV-2

# Izvajanje hitrih antigenih testov v delovnih organizacijah v času epidemije covid-19

Avtor:

Dani Mirnik, dr. med, spec. med. dela, prometa in športa

## POVZETEK:

Hitri antigeni testi za ugotavljanje virusa SARS-CoV-2 imajo v primerjavi s klasičnimi PCR metodami dve poglaviti prednosti – široka dostopnost zaradi nižje cene in hitri rezultati. Testi bi lahko v prihodnjih mesecih odigrali pomembno vlogo ob postopnem sproščanju protiepidemijskih omejitev za ohranjanje poslovnih procesov in nemotenega delovanja delovnih organizacij v številnih sektorjih. Ob omenjenih prednostih pa se je pomembno zavedati tudi slabosti hitrih testiranj, zato je ključno, da so v proces načrtovanja in izvajanja testiranj v podjetjih vključeni za to usposobljeni strokovnjaki (specialisti medicine dela in za to pooblaščen laboratoriji).

## ANGL. POVZETEK

*Rapid antigen tests for SARS-CoV-2 diagnostics have two main advantages over conventional PCR methods - wide availability due to lower cost and fast results. These tests could play an important role in the coming months, with the gradual release of anti-epidemic restrictions to maintain business processes and the smooth operation of work organizations in different sectors. In addition, it is important to be aware of the disadvantages of rapid testing. Therefore, it is crucial that qualified experts (occupational medicine specialists and authorized laboratories) are involved in the process of planning and conducting testing in companies.*

Epidemija covid-19 se v Sloveniji trenutno umirja, vendar se bo ob postopnem sproščanju protiepidemijskih ukrepov ter odpiranju določenih dejavnosti ponovno povečalo tveganje za hitrejše širjenje virusa v populaciji. Ob tem je zaskrbljujoče dejstvo, da bo dobavljivost cepiva številnih ponudnikov občutno manjša, kot je bilo načrtovano. Ob vsem tem pa novo grožnjo predstavljajo nove variacije virusa SARS-CoV-2 (B.1.1.7 – »angleški sev«; B.1.351 – »južno-afriški sev«; P.1 – »brazilski sev«), ki glede na doslej dostopne podatke nakazujejo večjo virulenco kot tudi smrtnost ob okužbi<sup>(1-3)</sup>.

Hitri antigeni testi (HAGT) za diagnostiko covid-19 ugotavljajo prisotnost SARS-CoV-2 proteinov, ki nastajajo pri replikaciji virusa v respiratornih kužninah. So sicer manj občutljivi kot testi verižne reakcije s polimerazo (ang. polymerase chain reaction – PCR), a so rezultati na voljo v 10–30 minutah, kar ob ustrezni umeščenosti v diagnostični proces lahko pomaga pri odločanju o namestitvi in obravnavi pacientov<sup>(4)</sup>.

Ob večjih potrebah po diagnostiki SARS-CoV-2 okužb je postala PCR diagnostika v mnogih državah težavna, zato se je razvoj usmeril v hitre in cenejše diagnostične teste, ki zaznavajo antigene, specifične za SARS-CoV-2. Za zanesljivo diagnozo okužbe s SARS-CoV-2 je zlati standard še vedno PCR, ki ga uporabljamo tudi za razrešitev nejasnih rezultatov HAGT in v primerih negativnega HAGT ob utemeljenem kliničnem ali epidemiološkem sumu na covid-19<sup>(4)</sup>.

## SPLOŠNE ZNAČILNOSTI TESTOV

Za ustrezno razumevanje rezultatov testov je treba poznati osnovne pojme, ki definirajo lastnosti testa in na podlagi katerih se odločamo o njihovi kakovosti, ustreznosti ter ustrezno interpretiramo rezultate<sup>(5)</sup>.

**Senzitivnost oz. občutljivost** je verjetnost, da bo test pozitiven pri osebah, ki so resnično bolne. Test je senzitivni, če zazna bolezen, ko ta dejansko obstaja.

**Specifičnost** je merilo verjetnosti, da bo test negativen pri osebah, ki niso bolne. Gre torej za delež negativnih (na testu) med tistimi, ki resnično niso okuženi.

Senzitivnost in specifičnost sta lastnosti testa in se ne spreminjata s prevalenco bolezni v populaciji. Prevalenca bolezni pa vpliva na dva druga statistično pomembna pojma, ki jo moramo pri interpretaciji prav tako skrbno upoštevati:

- **pozitivna napovedna vrednost (PNV)** – verjetnost, da ima nekdo bolezen, ko ima znake;
- **negativna napovedna vrednost (NNV)** – verjetnost, da oseba brez simptomov nima bolezni.

S poznavanjem vseh teh pojmov in ustrezno oceno razširjenosti bolezni lahko ustrezno interpretiramo rezultate testiranja ter verjetnost za lažno negativne in lažno pozitivne rezultate <sup>(5)</sup>.

### ZNAČILNOSTI HITRIH ANTIGENSKIH TESTOV

Hitri antigeni testi (HAGT) za diagnostiko covid-19 ugotavljajo prisotnost SARS-CoV-2 proteinov, ki nastajajo pri replikaciji virusa v respiratornih kužninah <sup>(4)</sup>.

Po odvzemu vzorca iz zgornjih dihal in nanosu na testni listič lahko izvajalec testa odčita rezultat po 10–30 minutah, z ali brez posebnega aparata – čitalca. HAGT so praviloma enostavni za izvedbo, rezultati so hitro na voljo in omogočajo premik diagnostike covid-19 k pacientu. Na račun hitrosti in enostavnosti izvedbe pa so ti testi izgubili na občutljivosti v primerjavi s PCR testi. Trenutno dostopni podatki o občutljivosti in specifičnosti HAGT iz opravljenih raziskav



navajajo občutljivost do 94 %, medtem ko je specifičnost vedno visoka (>97 %).

HAGT dajejo dobre rezultate pri pacientih z visokim virusnim bremenom (Ct vrednosti  $\leq 25$  ali  $>106$  kopij virusnega genoma/mL pri PCR preiskavi), kar je navadno pri pacientih v predsptomatski in zgodnji simptomatski fazi bolezni (prvih 5–7 dni bolezni).

Pri pacientih, ki jih obravnavamo po 7. dnevu bolezni od začetka obolenja, je večja verjetnost nižjega virusnega bremena, zato je verjetnost lažno negativnega rezultata višja <sup>(4)</sup>.

### PREDNOSTI IN SLABOSTI HAGT

#### Prednosti HAGT:

- predvideni tako za laboratorijsko uporabo kot za uporabo ob pacientih,
- hitri rezultati (10–30 minut po začetku analize),
- nizki stroški testiranja,
- enostavna uporaba (pri nekaterih testih je za odčitek rezultata potreben laboratorijski
- analizator, pri drugih se analiza opravi z vizualnim odčitkom),
- zaradi časovne dostopnosti rezultatov imajo dodano vrednost pri testiranju večjih skupin.

Z uporabo hitrih antigenih testov je povezanih tudi nekaj operativnih pomanjkljivosti. Po navodilih proizvajalcev vzorci za HAGT temeljijo na brisu nazofarinksa. Dosedanji podatki kažejo, da mora biti vzorčenje izvedeno s strani usposobljenega medicinskega osebja – kar vključuje uporabo osebne zaščitne opreme med jemanjem in obdelavo vzorca. Samovzorčenje pri HAGT do sedaj ni pokazalo zanesljivih rezultatov.

#### Slabosti HAGT:

- za razliko od testov RT-PCR pri HAGT ni kontrole za potrditev ustreznosti vzorca,
- hkratna analiza večjih količin vzorcev je otežena (vsak test se obdeluje posamično),
- vzorci niso nujno poslani v nacionalne laboratorije za nadaljnjo opredelitev, npr. določanje novih variacij virusa,
- HAGT zaznajo prisotnost virusnega antigena v vzorcu brez pomnoževanja (v nasprotju z RT-PCR, ki pomnožuje tarčna zaporedja virusa),
- trenutno razpoložljivi HAGT kažejo na nižjo občutljivost v primerjavi s standardnim testom RT-PCR.

Kljub nižji občutljivosti trenutni podatki kažejo na njihovo visoko specifičnost. Poleg tega so HAGT lahko dovolj občutljivi za zaznavo primera z visokim virusnim bremenom, to so predsptomatski in zgodnji simptomatski primeri (do pet dni od začetka simptomov); ali ob nizki prazni vrednosti cikla RT-PCR (Ct < 25), ki verjetno predstavljajo znaten delež

prenosov okužb. Številne države so začele uporabljati HAGT z namenom zgodnjega odkrivanja primerov covid-19 <sup>(6,7)</sup>.

#### UPORABA HAGT V PRIMERU NIZKE IN VISOKE PREVALENCE OKUŽENIH IN POTREBA PO POTRDIŠVENIH TESTIRANJIH

V primeru **visoke prevalece** okužb imajo HAGT visoko PNV:

- pozitiven rezultat HAGT z večjo verjetnostjo kaže na dejansko okužbo, zato potrditev z RT-PCR ni potrebna (čeprav je specifičnost HAGT nižja od testa RT-PCR in je možnost za lažno pozitiven test višja);
- negativen rezultat HAGT je potrebno pri osebah s simptomi potrditi s testom RT-PCR;
- v primeru nedostopnosti testa RT-PCR je treba potrditi HAGT nekaj dni pozneje (ko se poveča virusno breme, pri lažno negativnih testih);
- v situacijah, ko je tveganje visoko in imamo opravka z ranljivo populacijo, je treba
- uporabljati izključno testiranje RT-PCR.

V primeru **nizke prevalece** okužb imajo HAGT visoko NNV in nizko PNV:

- ob pravilni uporabi v tem primeru lahko izključimo visoko infektivne primere;
- pozitiven rezultat HAGT je treba takoj potrditi s testom RT-PCR;

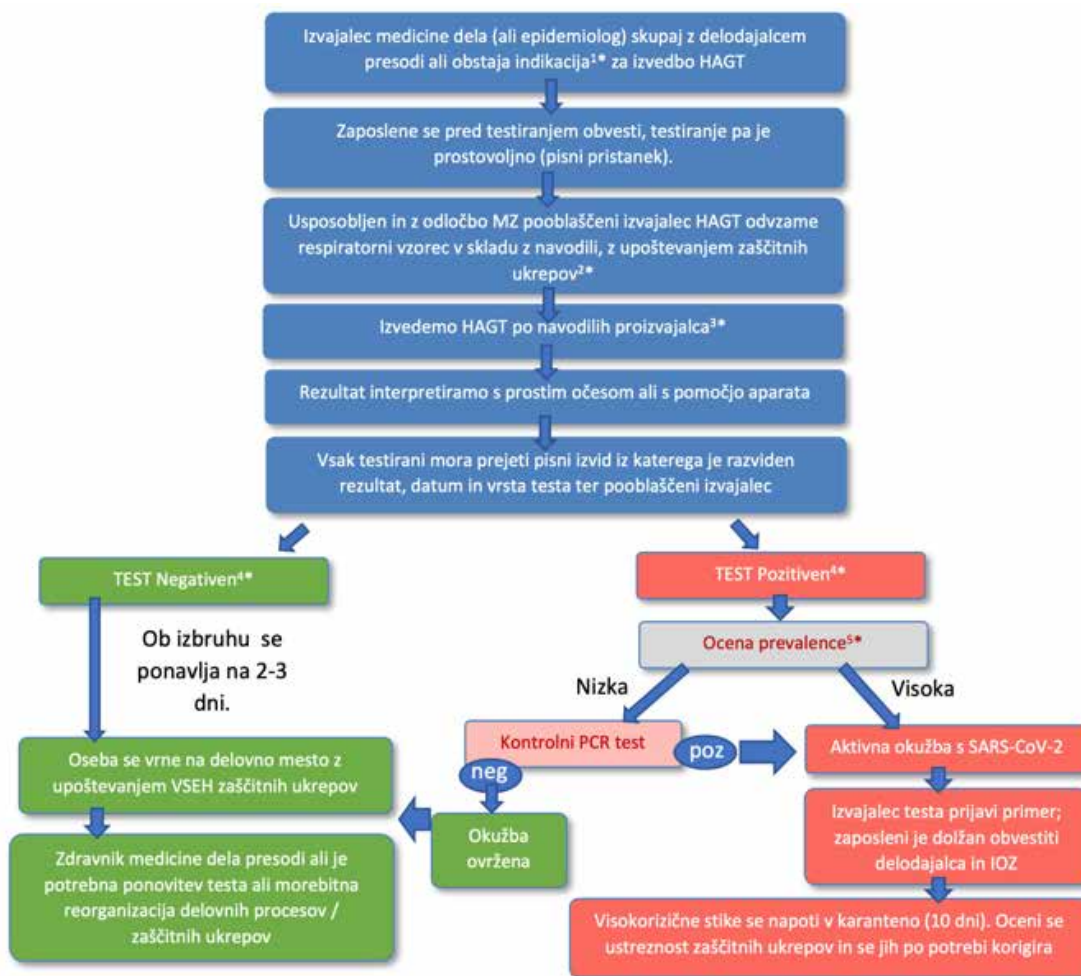
- negativen rezultat HAGT ne potrebuje nujno potrditve s testom RT-PCR;
- ponovitevna testiranja s HAGT vsake 2–3 dni s ciljem identifikacije kužnih primerov v populaciji lahko deloma ublaži nizko občutljivost testa – uporablja se v določenih primerih (npr. za testiranje zdravstvenega osebja, zaposlenih v šolstvu itd.).

#### PREDLAGAN PROTOKOL IZVAJANJA HAGT V DELOVNIH ORGANIZACIJAH

1. Delodajalec skupaj s pooblaščenim specialistom medicine dela, prometa in športa ugotovi potrebo po testiranju delavcev s HAGT za SARS-COV-2.
2. Specialist medicine dela, prometa in športa izdela protokol izvedbe skladno s priporočili za izvajanje HAGT.
3. Testiranje se izvaja skladno s pripravljenim protokolom (Slika 1).
4. Glede na rezultate testiranja delodajalec skupaj s pooblaščenim specialistom medicine dela, prometa in športa presodi, ali so potrebni dodatni preventivni ukrepi proti širjenju SARS-CoV-2 na delovnih mestih.



Slika 1: Algoritem uporabe HAGT v delovnih organizacijah



Protokol pripravila strokovna skupina MPDŠ (abecedno): Jernej Hren, Matej K. Kokot, Boris Kopilovič, Martin Kurent, Irena Manfredo, Dani Mirnik, Barbara Peče Breznik

1\* Indikacije za testiranje zdravih delavcev so predvsem:

- delavci v zdravstvu;
- delavci v ustanovah dolgotrajne oskrbe;
- pogoste okužbe v delovni organizaciji/posameznih organizacijskih enotah;
- potreba po hitrem prepoznavanju in izolaciji okuženih oseb (tvegana delovna okolja za širjenje okužbe, kritična delovna mesta, ogrožena stabilnost delovnega procesa).

2\* Zaščita izvajalca in zaposlenega (npr. organizacijski ukrepi, ki preprečijo zbiranje večjega števila na odvzemni točki).

3\* Izvajalec presodi, kateri testi so primerni za izvajanje. Odloča se glede na priloženo spremno dokumentacijo, dosedanje validacijske raziskave v Sloveniji, izkušnje drugih zdravstvenih ustanov ali uporabi spletna orodja.

4\* Izvajalec testa lahko presodi, da je rezultat nepravilen/sumljiv in test pri posamezni osebi ponovi.

5\* Ocena prevalece se poda glede na strokovno oceno izvajalca MDPŠ (ali epidemiologa), rezultate testiranja večje skupine, dosegljive statistike širšega okolja. V pomoč pri odločanju so lahko naslednje grobo ocenjene prevalece v različnih populacijah:

Populacija	Pričakovana prevalenca
Simptomatski zdravstveni delavci	Visoka do zelo visoka (10 - ≥ 30 %)
Zdravstveni delavci s pomembno izpostavljenostjo	Visoka (10 %)
Kontakti pozitivnih pacientov	Nizka do visoka (2-10 %)
Testiranje v skupnosti/ testiranje kontaktov v žariščih	Srednja do zelo visoka (5 - ≥ 30 %)
Simptomatske osebe v splošni populaciji	Nizka - visoka (2 % - > 10 %)
Asimptomatske osebe v splošni populaciji	Zelo nizka do nizka (≤ 2 %)

**KAKŠNE REZULTATE LAHKO PRIČAKUJEMO V PRAKSI?**

Cochrane sistemični pregled literature je pregledal 18 različnih študij, ki so evalvirale različne HAGT.

Deset študij je potekalo v Severni Ameriki, štiri v Evropi, dve v Južni Ameriki, ena na Kitajskem in ena v več državah<sup>(9)</sup>.

Devet študij je namerno vključevalo visok odstotek ljudi s potrjenim covid-19 ali pa samo ljudi s covid-19. Nobena od prijavljenih študij ni vključevala vzorcev ljudi brez simptomov, kar pri vseh študijah HAGT predstavlja veliko metodološko pomanjkljivost.

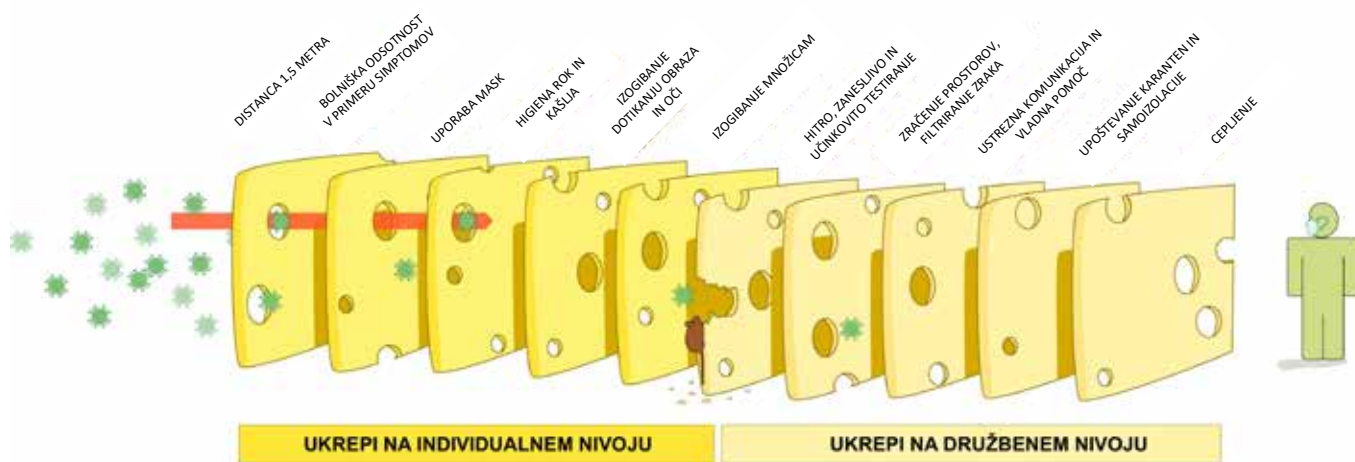
Na podlagi lastnosti testov in pridobljenih rezultatih študij je bil opravljen okvirni izračun, kakšne rezultate lahko pričakujemo ob hitrih testiranjih.

Če bi testirali 1000 ljudi in bi jih 100 (10 %) res imelo covid-19, bi rezultati HAGT pokazali:

- 105 ljudi bi bilo pozitivnih na covid-19. Od tega 10 ljudi (10 %) ne bi imelo covid-19 (lažno pozitiven rezultat).
- 895 ljudi bi bilo negativnih na covid-19. Od teh bi 5 ljudi (1 %) dejansko imelo covid-19 (lažno negativen rezultat).
- Če bi testirali populacijo brez simptomov, bi bil delež lažno negativnih rezultatov višji (do 10 % asimptomatskih, ki jih s testom ne bi zaznali).

Sistematični pregled je ob tem prikazal velike razlike med različnimi testi, zato je ob uvedbi testa ključna validacija v za to usposobljenih laboratorijih <sup>(9)</sup>.

Slika 2



## ZAKLJUČEK

Hitri testi so le eden izmed mnogih ukrepov, ki jih lahko sprejmete na nivoju vaših organizacij. Še vedno imajo prioriteto splošna priporočila o minimalnem številu zaposlenih na izmeno, organizacija dela od doma, ustrezna zaščitna oprema, prezračevanje, nadzor nad upoštevanjem ukrepov, ustrezna komunikacija in informiranje zaposlenih, dosledno upoštevanje karantenskih odločb itd. (Slika 2).

HAGT lahko pripomorejo k večji zmožnosti testiranja – njihova prednost je predvsem v krajših časih izvedbe in nižji ceni, predvsem v situacijah, ko so kapacitete za testiranje z RT-PCR zmanjšane.

Trenutno dostopni podatki kažejo, da se HAGT najboljše obnesejo v primerih, ko je začetek simptomov znan in od začetka simptomov ni minilo več kot pet dni. Po tem času je učinkovitost testiranja slabša.

Pri načrtovanju testiranja s HAGT je treba upoštevati lastnosti testa in prevalenco okužb v tarčni populaciji, saj je tveganje za lažno negativen ali pozitiven rezultat odvisno od prevalence okužb v testirani populaciji oz. podjetju. Zato je ključno, da teste načrtujejo in izvajajo za to pooblaščen laboratoriji, ki bodo znali ustrezno interpretirati rezultate testov.

## VIRI

1. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JCC, et al. Escape from neutralizing antibodies 1 by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*. 2020; 9:1.
2. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KH, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *bioRxiv*. 2021; 2020.12.31.425021.
3. Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020 - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology - *Virological* [Internet]. Dostopno na: <https://virological.org/t/spike-e484k-mutation-in-the-first-sars-cov-2-reinfection-case-confirmed-in-brazil-2020/584>
4. European Commission (2020). Commission Recommendation of 18.11.20 on the use of rapid antigen tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection [Internet]. Dostopno na: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness\\_response/docs/sarscov2\\_rapidantigentests\\_recommendation\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/sarscov2_rapidantigentests_recommendation_en.pdf)
5. Legiša P. Občutljivost in specifičnost diagnostičnega testa. *Obzornik mat. fiz.* 2020. 5;67
6. Van Walle I, Leitmeyer K, Broberg EK. Meta-analysis of the clinical performance of commercial SARS-CoV-2 nucleic acid, antigen and antibody tests up to 22 August 2020. *medRxiv*. 2020.09.16.20195917.
7. World Health Organization (WHO). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance. 2020. Geneva: WHO; 2020. Dostopno na: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays>
8. Ministrstvo za zdravje. Strokovna priporočila za uporabo hitrega antigeneskega testa za SARS-CoV-2 [Internet]. Dostopna na: <https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/Koronavirus/Priloga-4-priporocila.pdf>
9. Pray IW, Ford L, Cole D, Lee C, Bigouette JP, Abedi GR, et al. Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Testing at Two University Campuses — Wisconsin, September–October 2021;69(5152):1642–1647.