

A specifikus IgM- és IgG-antitesteket detektáló gyors tesztek értéke a SARS CoV-2 vírusfertőzés kimutatásában

Vásárhelyi Barna dr.¹ ■ Kristóf Katalin dr.¹ ■ Ostorházi Eszter dr.²
Szabó Dóra dr.² ■ Prohászka Zoltán dr.³ ■ Merkely Béla dr.⁴

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Kutatólaboratórium, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Rektori Hivatal, Budapest

Bevezetés: 2020. március végén a SARS-CoV-2-vírusfertőzöttség (COVID-19-betegség) diagnosztizálására megjelentek Magyarországon a vírussal szembeni specifikus antitestek jelenlétét kimutató gyors tesztek.

Célkitűzés: Munkánkban két gyors teszt, az Anhui és a Clungene teszt diagnosztikai teljesítményét értékeltük a fertőzés kimutatásában arany standardnak számító 'real-time' (valós idejű) PCR (a továbbiakban: PCR) vizsgálati eredmények alapján.

Módszer: 2020. március 16. és április 14. között intézetünk 20 120, COVID-19-fertőzéssel kapcsolatos rekordot küldött be az országos adatszolgáltató rendszeren keresztül. Ebben 4140 személynél csak IgM és IgG jelenlétét kimutató gyors tesztvizsgálat történt; 3210 személynél csak PCR-teszt, 1654 személynél pedig PCR- és gyors tesztvizsgálat (Anhui: 625, Clungene: 1029) végzésére maximum 3 nap eltéréssel is sor került. PCR-pozitívnak azt a személyt tekintettük, akinél bármikor PCR-pozitivitás fordult elő, illetve antitestpozitívnak azt, akinél IgM- és/vagy IgG-pozitivitást észleltünk. (Megjegyzés: a Clungene tesztet Lungene néven is forgalmazzák.)

Eredmények: A 4864, PCR-rel vizsgált személy közül 308 volt PCR-pozitív (a PCR-pozitivitás prevalenciája 6,3% volt). A PCR alapján az Anhui gyors teszt szenzitivitása 33,3%, specifikitása 72,85%; a Clungene gyors teszt szenzitivitása 35,48%, specifikitása 85,02% volt. 6%-os PCR-pozitivitási prevalencia esetén a pozitív és a negatív prediktív érték az Anhui gyors teszt esetében 7,28%, illetve 94,48%, míg a Clungene gyors teszt esetében 13,13%, illetve 95,38% volt.

Következtetés: Az aktuális fertőzöttségi prevalencia melletti alacsony pozitív prediktív értékek alapján az általunk értékelt gyors tesztek jelenleg nem alkalmasak a SARS-CoV-2-vírusfertőzöttség (PCR-pozitivitás) kimutatására az általános populációban. Az Anhui és a Clungene gyors tesztek negatív eredményei a jelenlegi 6%-os prevalencia mellett mintegy 95%-os valószínűséggel jelzik a SARS-CoV-2-vírusexpozíció hiányát. Az Anhui és a Clungene – SARS-CoV-2 vírus elleni IgM- és IgG-antitesteket kimutató – gyors tesztek alkalmazása a COVID-19-fertőzés differenciáldiagnosztikájában szakmailag vállalhatatlan.

Orv Hetil. 2020; 161(20): 807–812.

Kulcsszavak: COVID-19-pandémia, SARS-CoV-2 vírus, gyors teszt, 'real-time' PCR

The diagnostic value of rapid anti IgM and IgG detecting tests in the identification of patients with SARS CoV-2 virus infection

Introduction: At the end of March, 2020, rapid tests detecting the presence of antiviral IgM and IgG antibodies against SARS-CoV-2 virus were introduced in Hungary for the identification of SARS-CoV-2 infection (COVID-19 disease).

Aim: We evaluated two rapid tests (Anhui and Clungene) in comparison with those of real-time PCR tests considered as the gold standard in the detection of infection.

Method: Between 16, March and 14, April, 2020, we performed rapid IgM and IgG detecting tests without PCR; PCR without rapid tests; and PCR WITH rapid tests in 4140, 3210 and 1654 patients, respectively. (Out of these 1654 patients, Anhui and Clungene tests were used for testing in 625 and 1029 patients, respectively.) Patients were considered as positive in PCR and rapid tests when PCR positivity and IgM or IgG positivity occurred at any time, respectively. (Note: Clungene test is also marketed as 'Lungene'.)

Results: The prevalence of PCR positivity in 4864 patients tested with PCR was 6.3%. The sensitivity and specificity of Anhui and Clungene tests were 33.3% and 72.85%, and 35.48% and 85.02%, respectively. At 6% PCR positivity, the positive and negative predictive values of Anhui and Clungene were 7.28%, 94.48%, 13.13%, and 95.38%, respectively.

Conclusion: The low positive predictive values indicate that Anhui and Clungene rapid tests detecting the presence of anti-IgM and anti-IgG against SARS-CoV-2 virus infection are not suitable for screening SARS-CoV-2 virus infection in the general population. These results strongly support that Anhui and Clungene rapid tests detecting IgM and IgG antibodies against SARS-CoV-2 virus should not be used in the differential diagnosis of infection.

Keywords: COVID-19 pandemia, SARS-CoV-2 novel coronavirus, rapid tests, real-time PCR

Vásárhelyi B, Kristóf K, Ostorházi E, Szabó D, Prohászka Z, Merkely B. [The diagnostic value of rapid anti IgM and IgG detecting tests in the identification of patients with SARS CoV-2 virus infection]. *Orv Hetil.* 2020; 161(20): 807–812.

(Beérkezett: 2020. április 17.; elfogadva: 2020. április 19.)

Rövidítések

C = kontroll; CE = (Conformité Européenne) európai megfelelés; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; IgG = immunglobulin-G; IgM = immunglobulin-M; IVD = *in vitro* diagnosztika; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; PPV = pozitív prediktív érték; RNS = ribonukleinsav; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; taj = társadalombiztosítási azonosító jel; VTM = vírustranszport-médium

A SARS-CoV-2-vírusfertőzés laboratóriumi kimutatására Magyarországon a klinikai gyakorlat számára két lehetőség van.

Arany standard a vírus örökítőanyagának kimutatása ún. valós idejű, vagy 'real-time' polimeráz-lánreakcióval [1] (a továbbiakban: PCR). Az eljárás szakaszai az RNS kivonása a légúti (alsó légúti vagy orr- és garat-) mintából, ennek amplifikálása PCR-módszerrel és az amplifikáció valós idejű kimutatása [2]. Ez a folyamat a ma rutinszerűen Magyarországon használt módszerekkel több órán át tart. A vírus közvetlen kimutatása eszköz-, szaktudás- és munkaigényes. A módszer további korlátja, hogy – mivel világszerte kiterjedten ezzel mutatják ki a vírust – a reagens- és fogyóanyag-gyártó cégek aktuálisan nem mindig tudnak időben reagenst szállítani. Egy vizsgálat önköltségi ára kb. 20 ezer Ft. (Szintén a vírus RNS-ét mutatják ki molekuláris biológiai módszerekkel egyes, betegágy melletti rendszerek [3]. Ezeket a tesztek jelenleg dinamikusan fejlesztik, az általános gyakorlatba még nem kerültek be.)

Világszerte széles körben alkalmaznak szerológiai gyorseszteket, amelyek vérmintában mutatják ki a vírussal szemben a szervezetben képződött SARS-CoV-2 vírusra specifikus, IgM- és IgG-típusú ellenanyagokat.

Ezek jellemzően 'lateral flow immunoassay' tesztek, melyek előnye, hogy használatukhoz nem kell különösebb szaktudás, az eredmény 15 percen belül rendelkezésre áll. Önköltségi áruk 5000 Ft alatt van. Korlátjuk, hogy az antitestek megjelenéséig tartó, kb. 5–7 napos ablakperiódusban nem jelzik a fertőzést, negatív eredményt adnak [4], és nem elhanyagolható mértékben szolgáltathatnak álpozitív eredményt (például keresztreakció más infekció vagy gyulladáshoz való válaszreakció miatt).

Az aktuálisan zajló COVID-19-járvány kapcsán több, döntően kínai vállalat kezdett el nagy mennyiségben forgalmazni antitest-kimutatásra való gyorseszteket. A gyorsesztek diagnosztikai értékére, a PCR-rel kimutatott eredményhez való viszonyukra, illetve az eredmények értékelését zavaró tényezőkre vonatkozóan csak nagyon kevés, kizárólag ázsiai mintán szerzett információ áll rendelkezésre.

Munkánk során azt a célt tűztük ki, hogy összevessük a laboratóriumunkban 2020. március 28. és április 14. között COVID-19-fertőzés kimutatására elvégzett gyorsesztevizsgálatok eredményét a PCR-vizsgálatok eredményével, és megállapítsuk a gyorsesztek diagnosztikai értékét COVID-19-fertőzésben.

Betegek és módszer

A vizsgálati minták a vizsgálati időszakban a Semmelweis Egyetem dolgozóitól, az itt kezelt betegektől, valamint fővárosi, illetve Pest megyei és Fejér megyei egészségügyi intézményekben dolgozó vagy ott kezelt személyektől érkeztek laboratóriumunkba.

A PCR-hez a légúti mintát transzportközeget tartalmazó VTM- (vírustranszport-médium) csőbe vették le, melyet 24 órán belül eljuttattak laboratóriumunkba. A tárolás és a szállítás 4–6 °C-on történt.

Az RNS-kivonáshoz és a 'real-time' PCR-amplifikációhoz szükséges reagensek kereskedelmi forgalomban kapható CE-IVD minősítésűek voltak. Az amplifikálási és detektálási lépések LightCycler 480 készüléken (Roche, Bazel, Svájc) történtek. Pozitívnak akkor tekintettünk egy mintát, ha kevesebb, mint 39 ciklusszámon belül jellegzetes amplifikáció következett be mindkét vírusspecifikus mérési csatornán. Negatívnak akkor tekintettünk egy mintát, ha vírusspecifikus amplifikáció nem következett be, és az RNS integritását jelző belső kontroll pozitív jelet adott. Minden egyes futtatás során pozitív és negatív kontroll alkalmazására is sor került. Logisztikai problémák miatt a folyamat során a PCR-vizsgálat egyes elemeihez felhasznált reagensek gyártói, beszállítói változtak. (Kérésre a mérési jegyzőkönyveket és a pontos reagensspecifikációkat a járvány vége után az érdeklődők számára betekintésre megmutatjuk.)

Laboratóriumunkban kétféle gyorsteszt alkalmazására került sor: 2020. március 28. és április 2. között Anhui (gyártó: Anhui Deep Blue Medical Technology Co., Ltd., Kína), ezt követően Clungene (Lungene néven is forgalmazott) (gyártó: Hangzhou Clongene Biotech Co., Ltd., Kína) típusú, SARS-CoV-2-specifikus IgM és IgG kimutatására alkalmas kitet használtunk. A méréshez natív vérből nyert szérumot használtunk. Mindkét teszt esetében a műanyag lapocskán lévő vajúlatba csepentettünk 10 mikroliter szérumot, majd 2 csepp (50–70 mikroliter) puffer hozzáadása után a tesztmezőben megjelenő csíkok alapján olvastuk le, jelen van-e a szervezetben specifikus IgM- és/vagy IgG-izotípusú ellenanyag. A teszt eredményét akkor fogadtuk el validnak, ha a kontroll (C)-csík megjelent: látható kontrollcsík esetén az IgM-mezőben megjelenő bármilyen erősségű csík esetén SARS-CoV-2 elleni anti-IgM, az IgG-mezőben megjelenő bármilyen erősségű csík esetén SARS-CoV-2 elleni anti-IgG jelenlétét állapítottuk meg.

Egyeseknél több alkalommal is történt PCR-vizsgálat. Ha ezekből bármelyik PCR-eredmény pozitív volt, akkor azt a beteg PCR-pozitívnak tartottuk.

Több személynél több alkalommal történt gyorsteszt-vizsgálat. Ezek eredményei közül az első alkalommal kapott eredményt használtuk. Pozitívként soroltuk be a személyt akkor, ha akár IgM-, akár IgG-pozitivitást jelzett a gyorsteszt.

A személyek azonosítását taj szám alapján egy munkatárs (V. B.) végezte, a társítást követően az azonosítókat irreverzibilisen törölte.

A gyorsteszt diagnosztikai teljesítőképességét a PCR-eredményekhez (fertőzőképesség) viszonyítottuk. A PCR alapján valós pozitív és valós negatív, illetve álpozitív és álnegatív eredmények száma alapján meghatároztuk a gyorsteszt szenzitivitását és specificitását. Emellett különböző teoretikus prevalenciaértékek esetében kiszámoltuk a gyorsteszt adjuszta pozitív és negatív prediktív értékét a világhálón elérhető segédeszközzel [5].

1. táblázat | A SARS-CoV-2 elleni IgM-et és IgG-t kimutató Anhui és Clungene gyorsteszt eredményeinek és a vírusnukleinsav direkt kimutatását végző 'real-time' PCR-eredményeknek az összehasonlítása

Anhui gyorsteszt	PCR-negatív	PCR-pozitív
IgM-negatív, IgG-negatív	440	14
IgM-pozitív, IgG-negatív	92	5
IgG-pozitív, IgM-negatív	10	0
IgM-pozitív, IgG-pozitív	62	2
Összes mérés	604	21

Clungene gyorsteszt	PCR-negatív	PCR-pozitív
IgM-negatív, IgG-negatív	840	20
IgM-pozitív, IgG-negatív	88	2
IgG-pozitív, IgM-negatív	44	4
IgM-pozitív, IgG-pozitív	26	5
Összes mérés	998	31

Megjegyzés: Egyeseknél több alkalommal is történt PCR-vizsgálat. Ha ezekből bármelyik PCR-eredmény pozitív volt, akkor azt PCR-pozitívnak tartottuk.

IgG = immunglobulin-G; IgM = immunglobulin-M; PCR = polimeráz-láncreakció; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

Eredmények

A vizsgált időszakban 20 120 rekord került beküldésre a laboratóriumi mikrobiológiai informatikai rendszeren keresztül. Egy rekord egy személyhez rendelve egy eredményt tartalmaz. (Minden egyes PCR- vagy IgM- vagy IgG-eredmény külön rekordon jelenik meg.)

A vizsgált rekordok alapján 4140 személynél csak IgM és IgG jelenlétét kimutató gyorstesztvizsgálat történt; 3210 személynél csak PCR-vizsgálat, 1654 személynél pedig PCR- és gyorstesztvizsgálat (Anhui: 625, Clungene: 1029) végzésére maximum 3 nap eltéréssel is sor került.

A gyorsteszt- és a PCR-eredményeket az Anhui, illetve a Clungene tesztek esetében az *1. táblázat* mutatja.

A PCR-eredményekhez viszonyított gyorsteszt-szenzitivitási, -specificitási értékeket, illetve a SARS-CoV-2-vírusfertőzés egyes becsült prevalenciaértékei melletti pozitív és negatív prediktív értékeket a *2. táblázat* összegzi. Összességében megállapítható, hogy az aktuális hazai vírusfertőzöttség prevalenciaérték melletti pozitív prediktív értékek rendkívül alacsonyak mindkét gyorsteszt esetén, és ezt a hátrányt az sem kompenzálja, hogy a negatív prediktív értékek 90% felettek.

A *2. táblázatban* az is látható, hogy az Anhui és Clungene tesztek szenzitivitása és specificitása nagyon alacsony (33%, illetve 35% és 73%, illetve 85%).

Laboratóriumunkban a 4864, PCR-rel vizsgált összes személy közül 308 volt PCR-pozitív (a PCR-pozitivitás prevalenciája 6,3% volt). Az 1654, PCR-rel és gyors-

2. táblázat | Az Anhui és a Clungene tesztekkel észlelt, SARS-CoV-2 elleni IgM- és/vagy IgG-pozitivitás prediktív értéke PCR-pozitivitásra

Az Anhui teszt esetében

Számolt paraméter	Érték	95%-os megbízhatósági tartomány
Szenzitivitás	33,33%	14,59–56,97%
Specifitás	72,85%	69,11–76,36%
Prevalencia: 6%		
Pozitív prediktív érték	7,27%	4,05–12,70%
Negatív prediktív érték	94,48%	92,65–95,88%
Prevalencia: 2%		
Pozitív prediktív érték	2,44%	1,33–4,45%
Negatív prediktív érték	98,17%	97,53–98,64%
Prevalencia: 10%		
Pozitív prediktív érték	12,00%	6,84–20,21%
Negatív prediktív érték	90,77%	87,86–93,04%
Prevalencia: 30%		
Pozitív prediktív érték	34,47%	22,08–49,42%
Negatív prediktív érték	71,83%	65,24–77,60%

A Clungene teszt esetében

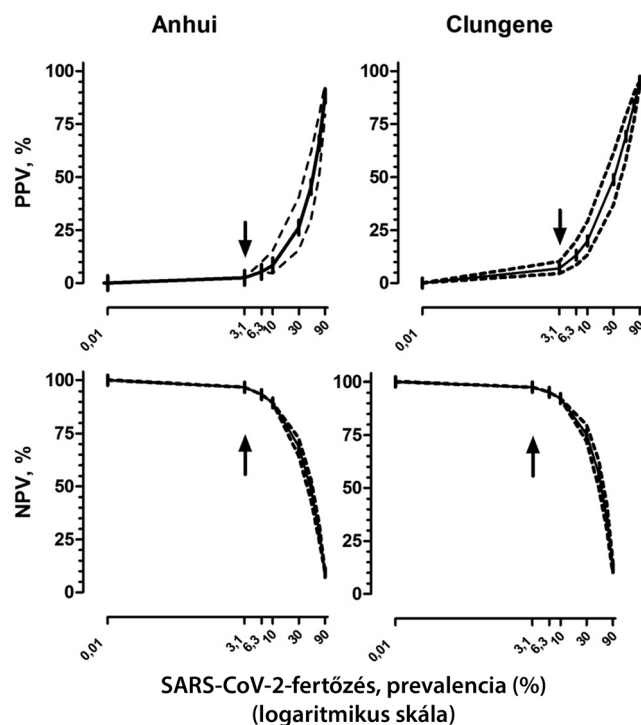
Számolt paraméter	Érték	95%-os megbízhatósági tartomány
Szenzitivitás	35,48%	19,23–54,63%
Specifitás	85,02%	82,64–87,19%
Prevalencia: 6%		
Pozitív prediktív érték	13,13%	8,42–19,91%
Negatív prediktív érték	95,38%	94,08–96,41%
Prevalencia: 2%		
Pozitív prediktív érték	4,61%	2,86–7,36%
Negatív prediktív érték	98,47%	98,03–98,82%
Prevalencia: 10%		
Pozitív prediktív érték	20,84%	13,80–30,21%
Negatív prediktív érték	92,22%	90,12–93,91%
Prevalencia: 30%		
Pozitív prediktív érték	50,38%	38,17–62,54%
Negatív prediktív érték	75,46%	70,28–79,99%

IgG = immunglobulin-G; IgM = immunglobulin-M; PCR = polimeráz-láncreakció; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

teszttel is vizsgált beteg esetében ugyanez az arány 3,1% volt.

6%-os PCR-pozitivitás mellett az Anhui teszt pozitív és negatív prediktív értéke <10%, illetve 94,48%. A Clungene teszt esetében ugyanezek az értékek 13%, illetve 95,38%.

Az Anhui és a Clungene tesztek esetében az egyes prevalenciáértékek mellett számolt pozitív és negatív prediktív értékeket és konfidenciaintervallumokat az 1. ábra összegzi.



1. ábra

A SARS-CoV-2 elleni IgM/IgG-t kimutató gyorsesztek negatív és pozitív prediktív értéke a 'real-time' PCR-negativitásra és -pozitivitásra a fertőzés prevalenciájának függvényében

A SARS-CoV-2 hazai populációs prevalenciáját (1652/10 millió, kerekítve 0,01%) a 2020. április 16-án a koronavirus.gov.hu honlapon közölt adatok alapján számítottuk; a vizsgálatunk során elemzett mintáink adatai alapján számolt prevalenciaadatok 3,1%-nak és 6,2%-nak adódtak (a részleteket ld. a szövegben); a prediktív értékek változásának modellezésére ábráztoltuk a 10%, 30%, 50%, 70% és 90% hipotetikus prevalencia mellett várható értékeket is. A negatív prediktív érték (NPV) ebben az esetben a következő kérdést válaszolja meg: a gyorseszteszt negatív (IgM- és IgG-) eredménye milyen arányban tartozik PCR-negatív (nem fertőzőképes) személyhez? A pozitív prediktív érték (PPV) ebben az esetben a következő kérdést válaszolja meg: a gyorseszteszt pozitív (IgM- és/vagy IgG-) eredménye milyen arányban tartozik PCR-pozitív (fertőzőképes) személyhez? (A cikkben bemutatott és elemzett vizsgálati mintába (1654 fő) azok a személyek kerültek be, akiknél a gyorseszteszt végzéséhez képest maximum 3 nap eltéréssel került sor a PCR teszt elvégzésére)

IgG = immunglobulin-G; IgM = immunglobulin-M; NPV = negatív prediktív érték; PCR = polimeráz-láncreakció; PPV = pozitív prediktív érték; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

Megbeszélés

A SARS-CoV-2-vírusfertőzöttség és -fertőzőképesség kimutatása járványügyi szempontból kiemelkedő jelentőségű. Az érintett személyek izolálása segíthet késleltetni a járvány terjedését [1].

A fertőzőképesség kimutatására egyértelmű választ adhat a vírusnukleinsav és/vagy -antigének kimutatása. A vírusantigének szerológiai kimutatására intenzíven fejlesztenek tesztek, ezek azonban még nem érhetőek el a klinikai gyakorlat számára. Jelenleg a kimutatásra arany standard módszer a vírusnukleinsav kimutatása valós idejű PCR-rel. Ennek feltétele a megfelelő módon és tech-

nikával történő légúti mintavétel (ha ez nem szakszerűen történik, akkor a fertőzőképes személyeket sem detektálják [2]).

Irodalmi adatok alapján a fertőzés kezdete után egy héten belül a betegek <40%-ánál, 15 nappal utána viszont már 94,3%-ánál, illetve 79,8%-ánál jelennek meg a specifikus IgM- és IgG-antitestek a SARS-CoV-2 vírussal szemben [6]. A gyors tesztek ezeket detektálva a fertőzés következtében kialakuló immunválasz kimutatására tehát elvileg alkalmasak lehetnek.

A tesztek fejlesztése, a technológiai problémák, az interferenciát okozó tényezők azonosítása, illetve megfelelő engedélyeztetése, minőség-ellenőrzése összetett és hosszú, esetenként több évig tartó eljárás. A piacra kerülő, Magyarországon aktuálisan beszerezhető, antitest-kimutatáson alapuló, SARS-CoV-2-vírusfertőzést kimutató gyors tesztek esetében erre egyértelműen nem volt elég idő, az erre vonatkozó adatok rendkívül szegényesek. A tesztekhez mellékelt 1-2 oldalas leírás pontos részleteket nem tartalmaz, nem jelzi például az antitestek esetében a kimutatási értékhatárokat sem.

Munkánkban tapasztalataink alapján értékeltük a gyors tesztek diagnosztikai teljesítményét az elvégzett PCR-vizsgálatok eredményei alapján.

A számolt szenzitivitási és specifikitási értékek a vizsgált két teszt esetében gyakorlatilag vállallhatatlanok. Ez a gyakorló klinikus számára azt jelenti, hogy 100 fertőző/fertőzésen átesett betegből az Anhui teszttel 33, a Clungene teszttel 35 személyt lehet azonosítani. Egyben 100 nem fertőző/fertőzésen még át nem esett személyből tévesen érintettséget jeleznek 27, illetve 15 esetben. Ezek az arányok egyértelműen jelzik, hogy a gyors tesztek a betegség kimutatására, az aktuális fertőző állapot szűrésére alkalmatlanok.

A tesztek nagyon alacsony teljesítményjellemző-értékei mögött nem feltétlenül a gyártó alkalmatlansága áll. A vírus replikációs rátája óriási, ennek megfelelően a strukturális plaszticitása miatt nem lehetetlen, hogy a kínai szerológiai kitek részben vagy teljesen más vírusantigéneket tartalmaznak, mint amelyek az európai/hazai fertőzésekben jelen vannak. Ez ahhoz vezethet, hogy az itteni antitestek ezekkel nem vagy nem megfelelően reagálnak, és emiatt ezek az ázsiai gyártmányú tesztek a hazai használatra alkalmatlanok.

Másik lehetőség, hogy az antitestek megjelenéséig eltelt idő hossza a betegek jelentős részénél a 14 napot is elérheti. Ezért érdemes lenne olyan utánkövetéses vizsgálatokat végezni, melyek esetében a PCR-eredmény után 2 héttel is elvégzésre kerülne a gyors tesztvizsgálat.

Egy diagnosztikus teszt által adott információ értékét a szenzitivitás és specifikitás mellett alapvetően meghatározza a betegség előfordulási gyakorisága. Ha a betegség lényegében nem fordul elő, a közel 100%-os szenzitivitású és specifikitású tesztek pozitív eredménye is minden esetben álpozitív lesz.

Azt, hogy egy pozitív eredmény milyen valószínűséggel jelez valódi érintettséget az adott populációban, a

pozitív prediktív érték (PPV) jelzi. Ez az általunk értékelt tesztek esetében és az általunk észlelt 6%-os átfertőzöttség (PCR-pozitivitás) mellett 7%, illetve 13% körüli volt. Azaz jelenleg 100 Anhui-, illetve Clungene-gyors teszt-pozitív eredmény közül 7, illetve 13 esetben áll fenn PCR-pozitivitás, vagyis aktuális fertőzőképesség. Ennek alapján ma a gyors tesztek nem alkalmasak a fertőzöttek kimutatására. A pozitív eredmény interpretálása során felvetődő kérdések csak további feszültséget okoznak, illetve anyagi és humánerőforrás-ráfordítást igényelnek.

Azt, hogy egy negatív teszteredmény milyen valószínűséggel jelzi a fertőzöttség hiányát a vizsgált csoportban, a negatív prediktív érték jelzi. Ez az általunk értékelt tesztek esetében 6%-os átfertőzöttség mellett 95% körüli. Azaz jelenleg 100 Anhui-, illetve Clungene-gyors teszt-negatív eredmény közül 95 esetben nem áll fenn PCR-pozitivitás. Ezek az értékek akár még magasnak is tűnhetnek, és felvetik, hogy a gyors tesztek helye a diagnosztikában a PCR-negatív status (fertőzésmentesség) jelzése lehet. Azt viszont nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy 6%-os prevalencia esetén 94%-os negatív prediktív értéke van annak a tesztnek is, amelyik a csoport minden tagjánál ugyanazt a negatív eredményt adja.

A pozitív és a negatív prediktív értékeket egyértelműen meghatározza a vizsgált populációban a prevalencia. A prevalencia egyrészt idővel (esetünkben a járvány terjedésével), másrészt a vizsgált populáció megválasztásával, azaz előszűrésével változik. Az utóbbi azt jelenti, hogy ha a gyors teszttel olyan személyeket vizsgálnak, akiket tünetek, anamnézis, kontaktkutatók kapcsán előszűrték, akkor – mivel esetünkben nagyobb a prevalencia – a teszt pozitív prediktív értéke emelhető (például a Clungene teszt esetében akár már 50%-ra, 30%-os prevalencia esetén). Kérdéses, hogy ennek van-e értéke a napi klinikai gyakorlatban. Célszerű ezért a kapott eredményt a klinikai adatok, a tünetek és a képalkotó vizsgálatok fényében értékelni. (A nagy rizikójú betegekkel kapcsolatos diagnosztikus kérdéseket lásd itt: [7]).

A gyors tesztek IgM- és IgG-típusú antitesteket egyaránt kimutatnak. Az általános vélekedés az IgG jelenlétét egyértelműen a védettséghez társítja. Fontos viszont megjegyezni, hogy erre vonatkozóan a gyors teszt nem ad információt. Csupán kvalitatív értékelést ad, az IgG-szintek és az esetleges védőhatás ismerete nélkül. Erre vonatkozóan adatokat olyan tesztek végzésével kaphatunk, melyek az immunglobulinszintek kvantitatív meghatározására lesznek alkalmasak. Ezek várhatóan hamarosan forgalomba is kerülnek [8].

Adataink értékelése kapcsán számos korlátozó tényezőt kell megemlítenünk:

1. A betegek anamnézisére, klinikai állapotára és tüneteire vonatkozóan nem álltak rendelkezésre adatok. Ezért nem lehet megmondani, hogy a gyors teszt (illetve a PCR-vizsgálat) eredményeivel ezek milyen kapcsolatban lehetnek. A kórtörténet, a PCR- és gyors tesztered-

mények együttes, követéses vizsgálata lesz szükséges a jövőben annak megválaszolására, hogy melyik teszt pontosan milyen klinikai kérdésre adhat választ.

2. A PCR-pozitivitást a gyorsteszt végzését megelőző vagy azt követő 3 napon belül végzett PCR-teszt eredménye alapján definiáltuk. A gyorsteszteredmény és a PCR-pozitivitás közötti temporális kapcsolat pontos definiálására nem volt elég adatunk.

3. Vizsgálataink nem reprezentatívak az országra. A nálunk észlelt 6%-os PCR-pozitivitás valószínűleg nagyobb, mint az általános magyar populációban. A vizsgált betegek között döntően a fővárosi és Pest megyei kórházak és a Semmelweis egyetem dolgozói, betegei és kontaktjai szerepeltek. Ugyanakkor ezzel a kényelmi mintavételezéssel történt elemzésünknek a célja a gyors adatközlés elősegítése volt. Ezért a 2. táblázat az aktuálisan reálisabbnak tűnő alacsonyabb prevalencia melletti prediktív értékekre vonatkozóan is ad becslést.

4. A gyorstesztvizsgálatokat sérumból végeztük. Teljes (kapilláris) vérmintára vonatkozóan nincsenek adataink, bár a tesztek leírása szerint ekvivalens eredményt kell(ene) adniuk a kétféle minta esetén.

5. Bár a vizsgálat célja a gyorsteszt és a PCR-eredmények összehasonlítása volt, ettől függetlenül fontos lenne az egyes (individuális) mintáknál kapott értékeket a kétféle gyorsteszt esetében egybevetni. Ez további vizsgálatok tárgya.

Következtetés

Vizsgálataink eredményét összefoglalva megállapítottuk, hogy a 2020. április elejei becslést, kb. 2%-os fertőzöttségi prevalencia mellett az általunk vizsgált, magyarországi forgalomba három hete került, COVID-19 IgM/IgG antitestet kimutató gyorstesztet alkalmatlanok a COVID-19-fertőzött, aktuálisan fertőző személyek kimutatására. (Hasonló megfigyelést tett egy olasz munkacsoport a VivaDiag SARS-CoV-2 IgM/IgG gyorsteszt használata során 110 személy bevonásával [9]). Bár a Clungene tesztekkel nagy valószínűséggel utólag ki lehet zárni a korábbi fertőzöttséget, a jelenlegi prevalenciaadatok mellett ennek klinikai értéke kérdéses.

Összességében az általunk értékelt SARS-CoV-2 elleni anti-IgM/IgG-t kimutató, kínai gyártmányú gyorstesztet használatát a mai magyar gyakorlatban a diagnosztikai érték szempontjából nem tekintjük kellően megalapozottnak.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a PCR-vizsgálatokban és a gyorsteszt végzésében részt vevő önkénteseknek és a Laboratóriumi Medicina Intézet munkatársainak.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. B.: A vizsgálat megtervezése, adatelemzés, a közlemény megírása, klinikai következtetések. K. K., Sz. D., O. E.: Vizsgálatok végzése, a közlemény kijavítása, klinikai következtetések. P. Z.: Vizsgálatok végzése, adatelemzés, a közlemény kijavítása, klinikai következtetések. M. B.: A közlemény kijavítása, klinikai következtetések. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Váradi A, Ferenci T, Falus A. The coronavirus-induced COVID-19 pandemic. Previous experiences and scientific evidences at the end of March, 2020. [A koronavírus okozta COVID-19-pandémia. Korábbi tapasztalatok és tudományos evidenciák 2020. március végén.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 644–651. [Hungarian]
- [2] Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. Doi: 10.1515/cclm-2020-0285. [Epub ahead in print]
- [3] Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9: 747–756.
- [4] Jacobs J. Guidance on the use of COVID-19 rapid diagnostic tests. Available from: <https://www.itg.be/E/Article/guidance-on-the-use-of-covid-19-rapid-diagnostic-tests> [accessed: April 17, 2020.]
- [5] Diagnostic test evaluation calculator. MedCalc Software Ltd., Ostend, 2020. Available from: https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php [accessed: April 17, 2020.]
- [6] Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 28. Doi: 10.1093/cid/ciaa344. [Epub ahead in print]
- [7] Korsós A, Kupcsulik Sz, Lovas A, et al. Diagnostic consideration and bedside estimation of the prognosis in COVID-19 patients. [Diagnosztikus lépések és a betegség prognózisának a becslése COVID-19-fertőzött betegeken.] *Orv Hetil.* 2020; 161; 667–671. [Hungarian]
- [8] Vashist SK. *In vitro* diagnostic assays for COVID-19: recent advances and emerging trends. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: 202. Doi: 10.3390/diagnostics10040202.
- [9] Cassaniti I, Novazzi F, Giardina F, et al. Performance of Viva-Diag COVID-19 IgM/IgG rapid test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department. *J Med Virol.* 2020 Mar 30. Doi: 10.1002/jmv.25800. [Epub ahead in print]

(Vásárhelyi Barna dr.,
Budapest, Nagyvárud tér 4., 1089
e-mail: vasarhelyi.barna@med.semmelweis-univ.hu)