Expert: Až 40% pozitivních výsledků může být falešných. A doplnil srozumitelně popsané vysvětlení odborných a technických aspektů – INFO!!!

- CZ24 News | 6. října 2020

ČESKO: Ředitel Fakultní nemocnice Motol Miloslav Ludvík pregnantně formuloval dnes často a nejen u nás kladenou otázku, nakolik positivní výsledek molekulárního testu (RT-PCR) na čínský koronavir znamená onemocnění Covid-19. Přitom zásadní podotázka je po falešně positivních nálezech, na což odpověď není vůbec triviální. Pokusím se vnést trochu světla do této problematiky, a popsat odborné a technické aspekty zjednodušeně a snad srozumitelně.

Viry nejde běžně, ve velkém a levně pěstovat jako bakterie na agaru v Petriho miskách, jejich kultivace v tkáňových kulturách je pro každý druh viru specifická, technicky a časově náročná, finančně nákladná, a často i neúspěšná. I z tohoto důvodu je získání čistého izolátu viru velmi obtížné, většina publikovaných analytických prací o viru SARS-CoV-2 udává, že analyzovaly nečištěné vzorky (a v diskusi autoři přiznávají, že to není „nejčistší“ řešení). Ani Robert-Koch-Institut v Berlíně ani čínské ústavy neměly čistý izolát viru k dispozici a diagnostický PCR test v lednu 2020 navrhli z dílčích, tehdy dostupných dat sekvencí virové RNA na počítači (ostatně to samé v té době dělala i dr. Peková, jako jedna z prvních, u nás). Dnes existuje ve světě přes 200 PCR testů komerčních výrobců, postavených na různých principech, které mají různé parametry a různou kvalitu.

Diagnostické testy se před uvedením na trh validují tím, že se provedou řady vyšetření na zaslepených (t.j. pro laboratoř nepopsaných) vzorcích obsahujících resp. neobsahujících daný mikrob. To jde právě snadno s bakteriemi, které si umíme nakultivovat a vzorky pro validaci připravit, ale pro viry nemáme vzorky čistých izolátů. Validační testy na SARS-CoV-2

se nejdříve nekonaly, i z důvodů pochopitelné časové tísně, pak se konaly na vybraných uměle vytvořených sekvencích nukleotidů. Přitom ke zjištění, v jaké míře daný PCR test udává falešně positivní nález, by bylo stačilo vyšetřit staré patřičně zakonzervované vzorky z doby dostatečně dlouho před Covidem, které by měly být u ideálního testu ve 100 procentech negativní. Nestalo se nebo takové vzorky nebyly k dispozici.

Pro posouzení spolehlivosti diagnostických testů je rozhodující míra falešně negativních a falešně positivních výsledků. Míra falešně negativních výsledků PCR testu nasálních výtěrů znamená, že test má nízkou sensitivitu, množství viru ve vzorku bylo příliš malé (u počínající infekce) nebo okolostojíčnosti testování nebyly příznivé (neodborný odběr vzorku, degradace viru nedostatečným chlazením během transportu do laboratoře, chybné zpracování v laboratoři před samotným provedením testu, záměna výsledků – asi nečasté a nechvalné, ale při dnešní zátěži laboratoří pochopitelné), nebo se pacient nakazil jinou cestou než přes dýchací orgány (nejčastěji přes trávicí trakt infikovanou potravou, u těchto pacientů onemocnění začíná střevními symptomy a až poté se přidají problémy s dýcháním). Opakování poprvé negativního testu u pacienta s vyvíjejícími se prozatím lehkými symptomy virózy buď potvrdí diagnózu Covid, nebo má pacient jiné virální onemocnění (rhinoviry, influenzu), které se v rané fázi klinicky moc nerozliší.

Problematika interpretace positivních výsledků PCR testů na SARS-CoV-2 má dvě roviny. Test určuje přítomnost jenom malé specifické části genomu z cca 30 000 párů nukleotidů viru (u tzv. multiplexních testů ze dvou nebo více malých segmentů genomu), ale neříká explicitně, jestli je celá RNA viru vůbec přítomna a jestli je vir životaschopný, tzn. schopný proniknout do hostitelské buňky (v přesném slova smyslu jsou viry životaschopné jen v buňkách hostitele). Situaci, kdy test je funkční, ale identifikuje jen zlomky již deaktivovaného viru (viral debris), které náhodně vdechnuty se nacházejí v nose testovaného, nebo po prodělání onemocnění, bych nazval falešně positivní v širším slova smyslu. Tyto případy nejsou infekční a neonemocní, ale od infekčních nebo onemocnělých s minimálními symptomy je (zatím) neumíme odlišit. To je náš současný problém, na který upozornil Ludvík. Přitom procentuální podíl těchto případů je nezanedbatelný, odhadl bych jej podle publikovaných čísel Ministerstva zdravotnictví ČR na cca 20 % positivně testovaných.

Falešně positivní výsledky ve vlastním slova smyslu jsou způsobeny nestoprocentní specifitou testu nebo okolostojíčnostmi testování (kontaminace vzorku virem při odběru, během transportu nebo v laboratoři), nebo, spíše zřídka, zkříženou reakcí s jiným virem. V literatuře se udávají hodnotou něco pod 1 % testovaných (resp. specifitou přes 99 %) u kvalitních testů. Tato hodnota se může jevit malá, avšak v širokozáběrovém screeningu obyvatelstva má zásadní roli. Ve statistickém vyhodnocení screeningu totiž hraje roli tzv. prevalence onemocnění v dané lokalitě, čím nižší prevalence, tím více se tento nedostatek testu projeví. Tak např. při v této epidemii pozorované prevalenci 3 % populace bez symptomů při realistické sensitivitě PCR testu 95 % a specifitě 99,5 % bude 19 ze 100 positivně testovaných osob falešně positivních (tedy 19 %) . Při použití kvalitativně o dost horšího testu se sensitivitou 70 % a specifitou 95 % na téže populaci bude již 70 % positivně testovaných falešně positivních! To už je ale vyšší matematika, která se od politiků a jim spřízněných odborníků nedá očekávat. Přesto, zákony matematiky se nedají ošálit.

Korunu všem těmto úvahám nasadila v těchto dnech se rozvíjející debata o legitimitě používání PCR testů k diagnostickým účelům vůbec. Velké kanceláře právníků v USA a různě po světě se snaží podat hromadnou žalobu (class action) u amerických a kanadských soudů na politiky a rozhodovatele různých organizací pro finanční poškození firem a jednotlivců hospodářským lock-downem na základě necertifikovaných testů. Vycházejí přitom z označení na obalu PCR testů na SARS-CoV-2 znějící v českém překladu Pouze Pro Výzkum resp. Nepoužívat pro diagnostické účely (“For Research Use Only (RUO)” a “NOT for Use in diagnostic procedures” – viz např. foto na Wikipedii) a ze skutečnosti, že testy patrně nikdy nebyly pro potvrzení diagnózy Covid-19 certifikovány. Je pravděpodobné, že výrobci testů si nedokonalostí testů byly/jsou vědomi a tímto varováním na obalu

testu se chtějí krýt před případnými žalobami.

Souhrnem se dá říci, že podle kvality PCR testu je 20 až 40 % positivních výsledků testu jen zdánlivě (falešně) positivních. Toto číslo se nebezpečně blíží 50 %, kdy v jednotlivém případě si positivně testovaný může hodit korunou, jestli je opravdu nakažen nebo jen za to považován. O stigmatizaci i jen zdánlivě positivních osob jejich okolím se netřeba rozepisovat. Ze statistického hlediska je potřeba brát počet případů onemocnělých (cases), jak jsou uváděny ve všech námi všemi sledovaných statistikách, s dostatečnou mírou skepse, toto číslo je určitě o 30 až 50 % nafouknuté nahoru, hlavně pak v zemích, které používají jen nekvalitní testy.

Z epidemiologického a lékařského hlediska je však situace jiná – protože se u Covidu jedná o těžce probíhající až smrtelné onemocnění, které i u středně těžkých forem může zanechat celoživotní následky, jsou epidemiologická opatření k ochraně osob oslabených (stářím a preexistujícími chorobami) a osob silně exponovaných (zdravotnictví, policie, služby s přímým kontaktem se zákazníky) nutná, a to i při vší skepsi k interpretaci výsledků testů. Tento přístup mohou změnit jenom nové, exaktnější metody testování.

Tento příspěvek by určitě neměl vyznít jako bagatelizace onemocnění Covid-19. Podle poslední zprávy Amnesty International ze 3. září t.r. zemřelo celosvětově na Covid již přes 7000 pracovníků ve zdravotnictví, od lékařů, psychologů, sester, záchranářů přes administrátory, uklízečky, řidiče a další povolání, až na výjimky všechno osoby v předdůchodovém věku.

Autor: MUDR. JAN KAŇA

Zdroj: https://echo24.cz/