

Imunolog Karel Drbal: Podstatné je informovat a testovat, testovat, testovat!

- CZ24 News | 8. dubna 2020

ČESKO: Známe identitu nepřítele, ale nevidíme jej. Je všude okolo. Neznáme jeho množství a nemáme nástroje pro jeho měření. Jediný možný výsledek v případě, že se nepřítel chová nepředvídatelným způsobem, je prohra. Zní to jako ze scénáře katastrofického filmu. Tak zlé to v případě SARS-CoV-2 ovšem není. Podstatné je informovat – testovat, testovat, testovat – izolovat pouze SARS-CoV-2 infikované a rizikovou skupinu, abychom mohli léčit co nejmenší počet těžkých pacientů s COVID-19!

Podívejme se na stav testování koronaviru SARS-CoV-2 u nás a ve světě. Důležitost naší zásadní a vlastně jediné technologické zbraně proti viru nikdo nezpochybňuje. Technologie máme, znalosti také. Celosvětově vynakládáme na vědu v oboru biotechnologií nemalé prostředky. Schopné odborníky máme také. Jsme na tom dobře a nyní nastal jejich čas. Oni mohou být naši hrdinové. Informace o identitě viru máme tři měsíce – od 5. ledna 2020. Rychlost šíření infekce testuje naši schopnost reagovat s vývojem detekčních testů a spolupracovat na všech úrovních – vědecké, řídicí i klinické. Virus nás obnažuje až do morku kostí – naše kapacity, kvalitu testů, schopnost spolupráce a sdílení dat a informací. Sledujeme vyrovnaný boj, někde vítězíme, jinde prohráváme. Každý stát aktivuje svojí testovací armádu. Jaký je výsledek v poločase?

Jaký je ideální scénář testování?

Testy se provádějí na dvou úrovních: pro detekci viru (zde RNA) a pro detekci naší imunitní odpovědi (zde protilátek). Obě fáze – produkce viru a protilátek – probíhají při normálním průběhu následně, prolínají se v čase, ale nemusí být současně vidět. Proto musíme testovat každého jedince oběma testy. A to opakovaně u každého člověka, který patří do ohrožené nebo rizikové skupiny (senioři, zdravotníci, kriticky nemocní s COVID-19). Následně je musíme izolovat. Ano, především je, nikoli většinovou populaci. Ta slouží jako nárazník pro oslabení a eliminaci viru. Imunitní systém většiny z nás bude virus likvidovat včas, a to bez poškození plic.

Klíčová je izolace rizikové skupiny. Znamená to, že k ní nesmíme pustit nikoho, kdo není DŮKLADNĚ otestovaný. Nestačí nám pouze JEDEN pozitivní RNA test. Uvnitř této skupiny musíme stále testovat a dále izolovat pozitivní na RNA. Ideální by bylo do seniorské izolace propustit pouze vyléčeného člověka po prodělané infekci SARS-CoV-2. Ten musí být pozitivní na protilátky (seropozitivní po prodělané infekci), ale negativní na RNA (neprodukuje virus). Je velice riskantní, kdyby se to provedlo pouze na úrovni testů na protilátky, jak sdělil na střeční tiskové konferenci ministr Vojtěch.

Jak probíhá infekce SARS-CoV-2?

Pro pochopení smyslu testování je nutné nejdřív pochopit jak infekce a imunitní odpověď vlastně probíhá. Po setkání s virem se virus pomalu množí v našem těle po několik hodin až dní (nevíme o tom) a až poté se uvolňuje do prostředí ve větším a větším množství. Naše tělo funguje pro virus jako inkubátor. V tomto období ještě necítíme nemoc. Přirozená imunita se po několik hodin aktivuje. Reagujeme tak proti každému viru, ať by zmutoval sebevíc, tedy i proti SARS-CoV-2. Umíme to přirozeně, každý z nás. Těm, kteří projdou touto fází říkáme asymptomatictí (bezpriznakoví) jedinci a je jich naprostá většina. Buď byla dávka viru nízká nebo přirozená imunita zareagovala extrémně

dobře.

Přirozená imunita začíná poté informovat druhou linii obrany, takzvanou adaptivní imunitu. Ta začne po 7-10 dnech produkovat protilátky, které jsou velice specifické pro koronaviry obecně, a tedy i pro SARS-CoV-2. Protilátky jsou nástroje pro totální eliminaci viru v těle a zabránění jeho dalšímu šíření. K tomu dochází vždy po prodělání mírné infekce. Výsledkem je, že jako populace vystavíme viru stopku svojí kolektivní imunitou, takzvanou imunitou stáda. Virus se už nemůže dál šířit. Tato druhá linie obrany potřebuje více dnů, a proto jde o souboj nejen s virem, ale i s časem.

Pokud se virus se dál množí, dávka viru v těle překročí schopnost přirozeného imunitního systému odolat virové náloži, která se dostala do těla. U některých jedinců dochází k onemocnění. V případě viru SARS-CoV-2 to jsou mírné příznaky sezonní respirační choroby. V této fázi jde již o onemocnění COVID-19, ale ještě se nemusí odehrát nic dramatického. Posloucháme naše tělo a víme, že souboj s nemocí probíhá. Bolí nás hlava, oči, svaly, klouby, může se zvednout teplota, později se objeví kašel, někdy rýma. Můžeme ztratit chuť nebo čich, virus totiž napadl naše smyslové buňky. Pokud chcete zjistit, jak na tom z hlediska svých příznaků a parametrů nemoci jste, můžete použít [CovApp.charite.de](https://covapp.charite.de).

Aktivace imunitního systému pokračuje ještě několik dní. Teprve teď jde do tuhého boje, kdo z koho. Produkujeme více viru do okolního prostředí, ale po pár dnech už začínáme produkovat protilátky. Vyhráno máme tehdy, když je virus obalený protilátkami, neutralizovaný a přestává být infekční, přestože ho ještě několik dní ve velké míře vylučujeme a jsme stále pozitivní na přítomnost virové RNA. Virus je už téměř neškodný, jak pro infikovaného, tak pro jeho okolí.

V případě, že se výše popsany scénář naplní, žádné nebezpečí nám nehrozí. Hrozí nám jen tehdy, když je některý z výše popsanych kroků nevyvážený nebo přijde v jiném čase. Příkladem může být vysoká virová nálož při prvním setkání s virem, a tím pádem jeho rychlý postup do plicních sklípků s následným zánětem.

Jaké možnosti testování teď máme a jaká je jejich kvalita?

Když pominu technologické detaily, tak máme 2 možnosti. Detekce nukleové kyseliny viru (RNA) je proveditelná od 30 do 120 minut za cenu do 500,- Kč. Testy staršího typu, které jsou v ČR nasazené (klasická RT-qPCR technologie), jsou nejpomalejší a nejdražší. Dnes už existují modernější testy, na kterých je založena současná diagnostika v USA.

Detekce proteinů (protilátek z našeho těla, ale třeba i virových proteinů) je mnohem rychlejší. Může trvat pouze pár minut a kvalitní test stojí do 300,- Kč, rychlotest v nižší kvalitě do 100,- Kč. Velká výhoda takzvaného rychlotestu je, že si jej můžete provést sami doma. Rychlotestů na SARS-CoV-2 se ve zrychleném procesu vyvíjí mnoho, ale jejich kvalita nebyla dostatečně ověřena. Vývoj kvalitních testů trvá minimálně čtyři měsíce, za předpokladu že jde vše snadno. Velká většina rychlotestů, které se u nás používají nyní, pochází z Číny. Jejich skutečná kvalita je výrazně horší, než deklaruje čínský výrobce. Jejich reálná citlivost (senzitivita deteguje každý pozitivní případ) a specifita (nedetegujeme žádnou falešnou pozitivitu) se pohybuje hluboko pod 50 %. Španělsko a Turecko již zásilky vrátily a další budou následovat. To už Vám vyjde lépe hodit si korunou.

Každý informovaný profesionál ví, co se skrývá za vývojem testu, který splní vysoké nároky na senzitivitu a specifitu testu. To není záležitost na měsíc, ani na dva. Proč je senzitivita a specifita důležitým faktorem? Protože když nebude mít test senzitivitu (citlivost) alespoň 95 %, potom špatně přiřadíme 5 % RNA-pozitivních lidí omylem do kategorie neinfikovaných. Pozitivní jedinec bude označený za negativního! Přesně naopak to platí pro specifitu testu, ale to je mnohem méně závažný omyl. Na druhé straně není vůbec myslitelné, aby testy vykazovaly 100 % senzitivitu a specifitu, jak

uvádí u svých komerčních produktů některé české firmy.

Nižší hodnoty senzitivity a specifity testů než 90-95 % nemůžeme v současné situaci akceptovat. Ale i kvalitním testem je nutné testovat opakovaně, a to lépe nezávislými testy. Testovat, testovat, testovat! Ohroženou a rizikovou část populace především. Tak je to prováděné například ve Švédsku. Budou-li testy dostačovat, pak bude možné testovat každého dalšího člověka, který chce být informovaný a spolupracovat.

Vzpomínám si na vědecká sdělení pro veřejnost, že si zanedlouho budeme kupovat testy na chřipku u benzínové stanice a než načerpáme benzín, otestujeme se. Zatím je to v oblasti sci-fi.

Jde nám o čas

Test musí být proveden rychle – maximálně během několika málo hodin po odběru a potenciální nosič viru musí dostat zprávu o výsledku okamžitě, aby mohl spolupracovat. Protože chceme, aby spolupracoval! Zásadní je v této fázi důvěra v instituce a v řízení, které nám poskytuje správné informace.

Pro každého RNA-pozitivního jedince (ideálně potvrzeného nezávislým testem) to znamená – izolovat se ihned, v řádu hodin, ne v řádu dní. Ideálně by měl znát také informaci o množství viru, a ještě lépe o infekčnosti viru, který produkuje. To je pro zdravotníky důležité číslo. My sice měříme kvantitativní informaci ve vzorku, ale nikde ji nereportujeme. Skončí na počátku informačního řetězce – v přístroji, který vzorek změřil. Ztrácíme tak důležitá data ve vztahu ke klinickému stavu jedince.

Po 7-10 dnech by měl být pozitivní jedinec otestovaný na protilátky, a ještě následně ihned poté, co prodělal mírné onemocnění, případně se mu vrátila chuť a čich. Pokud prodělal COVID-19 musí být pozitivní na protilátky, protože jeho imunitní systém virovou infekci zvládl, a to bez protilátek nelze. Nemá již příznaky a nemá ani virus v těle. Ideální by bylo provést zároveň test na neutralizační funkci protilátek, které jsou zodpovědné za likvidaci viru. A znovu několik testů na virovou RNA.

Nakonec tyto uzdravené jedince zařadíme jako vhodné dárce krve do registru. Jsou totiž ideálním zdrojem krve pro léčbu těžkých případů COVID-19. Léčebný efekt takzvaných ochranných „konvalescentních“ sér je u virových onemocnění velmi dobrý, a i nejtěžší pacienti COVID-19 se propouští do domácí péče po dvou až třech týdnech. Bez tohoto systému včasného testování vyléčených nám séra budou v následujících 3 týdnech chybět. Na celém světě dnes je evidováno již čtvrt milionu vyléčených z milionu SARS-CoV-2 infikovaných. U nás se uvádí minimum vyléčených (78), a to je právě z důvodu pomalého testování. Zabránit úmrtí u pacientů s vážným průběhem lze hlavně masivním testováním, získáním kolektivní imunity pro zabránění šíření viru a odběrem sér vyléčených osob, které lze využít pro léčbu.

Výkon testování a výkon ekonomik

Žijeme v jednadvacátém století. Je to éra „knowledge-based“ ekonomik. Víme proč a co děláme, víme také, jak to dělat efektivně. Nyní je jen otázka, zda to uděláme včas a v jakém objemu. Podívejme se, jak odpovídá výkonnost ekonomik schopnosti testovat SARS-CoV-2.

Vidíme jasnou korelaci mezi objemem financí, který jde do výzkumu na jedné straně a počtem a kvalitou SARS-CoV-2 testů na straně druhé. Lídry zde jsou: Izrael, Jižní Korea, Japonsko, Skandinávie, Švýcarsko, Rakousko, Německo a USA (OECD Factbook 2015-2016). ČR se nachází v průměru. Uvidíme, jak se nakonec umístíme v této testovací soutěži. Důležité bude také hodnocení, zda nebylo rozumnější rozhodnutí Švédska testovat pouze ohrožené a rizikové skupiny, ale zato

důkladně.

Dostupnost testů aneb jsme národ bastlířů a domácích kutilů?

Po počátečních chybách oznámila americká administrativa na páteční tiskové konferenci, že urychlí testování skutečně raketovým způsobem. Zapnula motory všech hráčů – velké firmy, malé biotechnologické firmy, akademická pracoviště. Stalo se tak sice až po sérii přešlapů a dvouměsíčního otálení včetně uvedení špatně navrženého testu federální agenturou CDC (Centers for Disease Control and Prevention), ale ta síla je teď skutečně neuvěřitelná. Všechny testy budou v USA zdarma pro testování RNA i protilátek, stejně tak jako léčba pro všechny nemocné. Uvidíme, zda se tato očekávání naplní. V ostatních částech světa jsou na čele testování Německo a Jižní Korea. Jejich nízké statistiky úmrtí a vysoké počty vyléčených tomu odpovídají.

Je to návod pro ČR? Jsme toho schopní? Zatím jsme nepřesvědčili nákupem čínských testů s nízkou senzitivitou a specifitou, které si navíc ještě budeme sami validovat na pouhých 30 pacientech, jak nám ve středu sdělil profesor Prymula. To není možné! V době, kdy se vyspělý svět snaží testovat maximální část své populace, v ČR se plánuje na příští týden vydání metodiky na experimentální otestování pár tisíc lidí na protilátky jako sondu pod povrch. Víme, kdy se nám to skutečně povede? Následně začne každá laboratoř vyvíjet svoje testy v malém. Regulátor jim to nepovolí, budeme se handrkovat. A čas letí.

Vědecká komunita již delší dobu zkoumá alternativy standardního testování tradičních patientských vzorků, pro které nebudeme muset vyvíjet diagnostické testy. Logikou zde je, že čím více hodnot změříte, tím lepší úsudky a předpovědi můžete udělat. Z toho následně pramení i vysoká senzitivita takových testů. Jednou z velice nadějných metod je iniciativa Michaela Snydera ze Stanfordské univerzity, kde se kontinuálně sbírají data o základních fyziologických funkcích našeho těla z chytrých hodinek. Z nich pak určují diagnózu s vysokou přesností a včas. Jeho tým, stejně jako další týmy na Stanfordu, se zapojily i do kampaně COVID-19. Brzy budeme znát výsledky.

Informovanost ze strany státu a součinnost obyvatel

Jsme všichni na jedné lodi. Vyžaduje to správné informace z řídicího centra a na druhé straně disciplínu a odhodlání občanů, kteří vědí, co mají dělat. Systémy fungují jen tak dobře, jak kvalitní informace dostává každý jeho článek, každý občan, a jaká důvěra v systému panuje. Není to nic nového pod sluncem. Příkladem dobré praxe informovanosti o dostupných testech budiž příprava na náraz viru SARS-CoV-2 u protinožců na Novém Zélandu: <https://www.pmcsa.ac.nz/what-we-do/publications/>. Srovnání si může každý udělat sám. Budeme nuceni v Česku řešit kritickou situaci navzdory státnímu systému? Každý po svém?

Jak tedy na to?

Cílem je maximalizovat záchyt SARS-CoV-2 pozitivních jedinců. Proto musíme testovat oběma testy (RNA i protilátky), opakovaně a přednostně všechny ohrožené a rizikové skupiny (seniory, zdravotníky, těžce nemocné). Ty jedince, kteří se pohybují mezi infekční a neinfekční skupinou (zdravotníci a pečovatelé v domovech pro seniory) musíme testovat denně a informovat je ihned po provedení testu.

Musíme maximalizovat skupinu vyléčených. Ti se mohou pohybovat bez omezení a mohou darovat krev pro léčbu kriticky nemocných. K dnešnímu datu jich máme pouze 78, protože netestujeme

dostatečně! Německo má 26400 vyléčených. Tohoto čísla lze dosáhnout pouze výrazným každodenním navýšením vysoce kvalitních testů.

Právě získáním kolektivní imunity ochráníme rizikovou skupinu seniorů. Podle údajů střeďečného vyjádření vlády (šíření viru kleslo na $R_0=1,1$) se blížíme potřebné míře kolektivní imunity pro tuto úroveň. Následovat by mělo postupné uvolnění většiny omezení pro neinfikované jedince, s výjimkou centrálních shromaždišť.

Základní podmínkou pro úspěšné zvládnutí pandemie je kvalitní testování, ale to tu reálně neprobíhá.