

ฉบับแปลไทย (Thai Translations)

Comparative sensitivity evaluation for 122 CE-marked SARS-CoV-2 antigen rapid tests

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.11.21257016v1>

การประเมินความไวเชิงเปรียบเทียบสำหรับชุดตรวจหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่าย และรวดเร็วที่มีเครื่องหมาย CE จำนวน 122 รายการ

บทคัดย่อ (Abstract)

วัตถุประสงค์ (Objective) เป็นการประเมินอย่างเป็นอิสระสำหรับความไวของชุดตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วที่มีเครื่องหมาย CE ซึ่งได้รับการเสนอในประเทศเยอรมนี

วิธีการ (Method) ความไวของชุดตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วจำนวน 122 รายการได้รับการจัดการแก้ไขโดยใช้พานผลการประเมินผลร่วมกัน (common evaluation panel) ค่าความไวขั้นต่ำที่ระดับ 75% สำหรับสมาชิกของพานที่มีค่า CT ต่ำกว่า 25 ถูกใช้สำหรับแยกความแตกต่างของเครื่องมือที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ในการชำระหนี้สินในระบบการดูแลสุขภาพของเยอรมนี

ผลที่ได้ (Results) ความไวของชุดตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วชนิดต่าง ๆ มีค่าแตกต่างกันอย่างมาก มีชุดตรวจจำนวน 96 รายการจากจำนวนทั้งหมด 122 รายการที่ได้รับการประเมินผ่านเกณฑ์ขีดจำกัดความไว (sensitivity limit) ที่ 75% สำหรับสมาชิกพาน (panel members) ที่มีค่า CT ต่ำกว่า 25 มีชุดตรวจจำนวน 26 รายการที่แสดงค่าความไวที่ต่ำกว่านี้ ซึ่งในจำนวนนี้มีอยู่ไม่กี่รายการที่ไม่ผ่านเกณฑ์อย่างสิ้นเชิง ชุดตรวจบางรายการแสดงค่าความไวที่สูง ยกตัวอย่างเช่น 100% สำหรับค่า CT ที่ต่ำกว่า 30

สรุปผลการศึกษาวิจัย (Conclusion) การประเมินเชิงเปรียบเทียบนี้ประสบผลสำเร็จในการแยกแยะความแตกต่างของชุดตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วที่มีความไวน้อยกว่าออกจากชุดตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วที่มีประสิทธิภาพดีกว่า ชุดตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วส่วนใหญ่ที่ประเมินมีความเหมาะสมในการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อเฉียบพลันที่เกี่ยวข้องสัมพันธ์กับปริมาณไวรัสสูง ๆ ได้อย่างรวดเร็ว การเข้าถึงชุดตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วในท้องตลาดควรจะอยู่บนพื้นฐานของข้อกำหนดขั้นต่ำ (minimal requirements) สำหรับความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity)

บทนำ (Introduction)

มีชุดตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วสำหรับเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 วางขายอยู่เป็นจำนวนมากในตลาดของประเทศต่าง ๆ ในยุโรปทั้งสำหรับใช้โดยบุคลากรวิชาชีพและใช้ตรวจเองโดยบุคคลทั่ว ๆ ไป การตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วตั้งอยู่บนพื้นฐานของหลักการอิมมูโนโครมาโตกราฟี (immunochromatography) ชนิด lateral flow ซึ่งใช้แอนติบอดีที่ติดโปรตีนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 (แอนติเจน) ที่มีอยู่ในตัวอย่างส่งตรวจจากทางเดินหายใจ ชุดตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วส่วนมากมุ่งเป้าไปที่นิวคลีโอโปรตีนของไวรัส (N) มีแค่เพียงส่วนน้อยมาก ๆ เท่านั้นที่เป็นการตรวจหาโปรตีนตรงส่วนหนาม (S) เนื่องจากเชื้อไวรัสกลายพันธุ์ที่น่ากังวล (viral variants of concern หรือ VOC) ได้รับการอธิบายรายละเอียดสำหรับอิน S เป็นส่วนใหญ่ ทำให้ชุดตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วส่วนมากไม่ได้รับผลกระทบ แต่อย่างไรก็ตามชุดตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วจำนวนเล็กน้อยที่อยู่บนพื้นฐานของการตรวจหาโปรตีนตรงส่วนหนามก็ควรได้รับการตรวจสอบเป็นระยะ ๆ สำหรับความบกพร่องที่เป็นไปได้ ในขณะที่การตรวจวิธี PCR ยังคงเป็นการตรวจมาตรฐานสำหรับการตรวจหาไวรัส แต่ก็มีหลักฐานเพิ่มมากขึ้นว่าความสามารถในการติดเชื้อ (infectivity) จากสารคัดหลั่งของทางเดินหายใจมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับปริมาณเชื้อไวรัสสูง ๆ ที่มีอยู่ในระยะแรกของการติดเชื้อ เช่น ก่อนและหลัง (วันที่ 0-10) เริ่มมีอาการ ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วจึงทำให้สามารถวินิจฉัยผู้ที่ติดเชื้อเฉียบพลันและมีความเป็นไปได้ที่จะทำให้เกิดการติดเชื้อได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นการเอื้ออำนวยความสะดวกให้มีการตัดสินใจได้อย่างรวดเร็วเกี่ยวกับการจำกัดความคุ้มครองการแพร่กระจายของเชื้อไวรัส การดูแลรักษาผู้ป่วย การแยกกักตัวและการติดตามผู้ที่ติดต่อสัมผัสใกล้ชิด นอกจากนี้แล้วการตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วยังอาจจะช่วยลด

น้ำยาที่มีอยู่จำกัดที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยด้วยเทคนิคทางด้านอณูพันธุศาสตร์ที่มีความไวมากกว่าเพื่อตอบสนองความจำเป็นด้านการตรวจวินิจฉัยอื่น ๆ เช่น การบริหารจัดการโรคหรือการยืนยันผลการตรวจจากวิธีการตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็ว

ในสหภาพยุโรปข้อกำหนดต่าง ๆ ตามกฎระเบียบสำหรับอุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 ในหลอดทดลองได้รับการกำหนดโดยคำสั่งว่าด้วยอุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยในหลอดทดลอง (IVD Directive 98/79/EC หรือ IVDD) และต้องได้รับการแถลงจากบริษัทผู้ผลิตก่อนที่จะเข้าถึงตลาดร่วมของสหภาพยุโรป อย่างไรก็ตามการรับรอง (เครื่องหมาย CE) สำหรับอุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 ในขณะนี้จะกระทำโดยทางบริษัทผู้ผลิตเองเท่านั้น (self-certification) โดยที่ไม่มีการแทรกแซงจากบุคคลที่สาม ข้อยกเว้นก็คือการตรวจหาซาร์สโคโรนาไวรัส 2 ด้วยตัวเองซึ่งบุคคลผู้ที่ได้รับแจ้ง จะต้องประเมินการตรวจโดยบุคคลทั่วไปที่ไม่ใช่ผู้ชำนาญการ อย่างไรก็ตามเนื่องจากความเร่งด่วนของสถานการณ์เชื้อไวรัสโคโรนา หลักการเลี่ยงหรือระงับการปฏิบัติของประเทศ (national derogation) อาจจะสามารถได้รับการเห็นพ้องยอมรับจากเจ้าหน้าที่ผู้มีอำนาจบริหารกฎหมายของประเทศ (national Competent Authority) ยกตัวอย่างเช่น อ้างอิงตามประสิทธิภาพ (performance) ของการตรวจที่เหมือนกันสำหรับการใช้งานโดยผู้เชี่ยวชาญ ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2565 เป็นต้นไป คำสั่งว่าด้วยอุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยในหลอดทดลอง (IVD Directive 98/79/EC หรือ IVDD) จะถูกแทนที่ด้วยระเบียบข้อบังคับว่าด้วยอุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยในหลอดทดลอง (IVD Regulation (EU) 2017/746 หรือ IVDR) ซึ่งในระเบียบข้อบังคับนี้การแบ่งประเภทของอุปกรณ์การแพทย์ต่าง ๆ ในการตรวจวินิจฉัยในหลอดทดลอง (IVDs) ซึ่งจัดแบ่งประเภทตามความเสี่ยง (risk-based) จะเป็นพื้นฐานหลักเกณฑ์สำหรับการตรวจสอบการประเมิน (1) อุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยในหลอดทดลองสำหรับเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 จะถูกจัดอยู่ในประเภทอุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยในหลอดทดลองที่มีความเสี่ยงสูง (class D) ภายใต้ระเบียบข้อบังคับว่าด้วยอุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยในหลอดทดลอง (IVDR) นี้ซึ่งบังคับให้ต้องมีหน่วยงานผู้ที่ได้รับแจ้ง (Notified Body) ทำหน้าที่ทั้งในการรับรอง (certification) ระบบการบริหารงานด้านคุณภาพ (quality management system) ของบริษัทผู้ผลิต และในการตรวจพิจารณาประเมินเอกสารทางเทคนิคของอุปกรณ์นั้น นอกจากนี้ห้องปฏิบัติการอ้างอิงของสหภาพยุโรป (EU reference laboratories หรือ EURL) จะต้องรับผิดชอบในการจัดให้มีการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการที่เป็นอิสระสำหรับอุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยในหลอดทดลองที่มีความเสี่ยงสูง (class D) เพื่อตรวจสอบยืนยันคุณสมบัติต่าง ๆ ในการทำงานของอุปกรณ์นั้นและรับรองความสม่ำเสมอของอุปกรณ์ที่ผลิตแต่ละครั้งของการผลิต (batch to batch consistency) อย่างไรก็ตาม ณ เวลานี้ส่วนใหญ่ก็ไม่ได้มีการประเมินวัดผลที่เป็นอิสระสำหรับอุปกรณ์การตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วที่มีการสรุปผลการทำงานของอุปกรณ์นั้นแต่อย่างใด

ในสถานการณ์ขณะนี้ซึ่งไม่มีข้อกำหนดที่เข้มงวดสำหรับอุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 ในหลอดทดลองส่วนใหญ่ ทางกระทรวงสุขภาพของประเทศเยอรมนีได้ตัดสินใจในการเชื่อมโยงการชำระเงินคืนสำหรับการตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วเข้ากับการแสดงหลักฐานของคุณสมบัติทางด้านคุณภาพที่สำคัญของชุดตรวจเหล่านี้ หลักฐานนี้ประกอบด้วย 2 ส่วนคือ

1) การแสดงหลักฐานโดยบริษัทผู้ผลิตในการปฏิบัติตามเกณฑ์ขั้นต่ำ และ 2) การประเมินทางห้องปฏิบัติการที่เป็นอิสระซึ่งประสบความสำเร็จ เกณฑ์ขั้นต่ำสำหรับความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ได้รับการกำหนดขอบเขตร่วมกันโดยสถาบัน Paul-Ehrlich-Institut (PEI) และสถาบัน Robert Koch Institut (RKI) ซึ่งเป็นองค์กรภาครัฐสองหน่วยงานในเยอรมนี (2) บริษัทผู้ผลิตหรือผู้จัดจำหน่ายชุดตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วจัดทำเอกสารสำหรับการปฏิบัติตามเกณฑ์ขั้นต่ำเหล่านี้ของชุดตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วแต่ละชุดนั้น ก่อนที่อุปกรณ์นั้นจะได้รับการลงรายการว่ามีสิทธิ์สำหรับการรับชำระเงินคืนในหน้าเว็บของสถาบัน Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ซึ่งเป็นองค์กรภาครัฐอีกหน่วยงานหนึ่ง (3)

ชุดตรวจต่าง ๆ ได้รับการคัดเลือกจากบัญชีรายชื่อของสถาบัน Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) สำหรับการประเมินเชิงเปรียบเทียบซึ่งดำเนินการโดยสถาบัน Paul-Ehrlich-Institut (PEI) / สถาบัน Robert Koch Institut (RKI) จุดมุ่งหมายของการประเมินเชิงเปรียบเทียบนี้ก็คือเพื่อทั้งวัดความไว (sensitivity) ที่มีความ “ทันสมัยสูงสุด” ของอุปกรณ์และแยกแยะชุดตรวจที่ไม่ผ่านระดับความไวขั้นต่ำตามที่กำหนดต่อจากนั้นชุดตรวจที่มีความไวต่ำกว่า “ระดับความทันสมัยสูงสุด” จะได้รับการถอนออกจากบัญชีรายชื่อของสถาบัน Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ในขณะที่ชุดตรวจทั้งหมดที่มีผลการประเมินวัดผลที่มีความสำเร็จได้รับการเผยแพร่ออกสู่สาธารณะทางหน้าเพจของสถาบัน Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ในระหว่างนี้มีชุดการตรวจวินิจฉัยหาแอนติเจนเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วจำนวนมากกว่า 120 รายการที่ได้รับการประเมินโดยการเปรียบเทียบโดยตรงซึ่งใช้ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจเดียวกัน ผลที่ได้และข้อสรุปจากการศึกษาวิจัยนี้ได้รับการสรุปไว้ในเอกสารผลงานการศึกษาวิจัยนี้แล้ว

เครื่องมือและวิธีการ (Materials and Methods)

พานผลการประเมินผล (Evaluation panel)

ลักษณะของพานผลการประเมินผลโดยละเอียดมีการอธิบายไว้ในการศึกษาวิจัยของ Puyskens และคณะ ในผลงานการศึกษาวิจัยที่ตีพิมพ์เผยแพร่ตีคู่ไปกับการศึกษาวิจัยนี้ กล่าวโดยย่อๆ คือมีการเตรียมตัวอย่างสิ่งส่งตรวจแบบรวมตัวอย่าง (pool) จากตัวอย่างที่เก็บจากเยื่อหุ้มด้านหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal swab) และตัวอย่างที่เก็บจากคอคอหอยส่วนปาก (oropharyngeal swab) เป็นของผสมแบบสุ่ม (random mixture) ซึ่งได้มาจากตัวอย่างสิ่งส่งตรวจจำนวนสูงถึง 10 swabs ในขณะที่ swabs แบบแห้ง (dry swabs) ถูกแยกออกโดยการละลายล้าง (eluted) โดยตรงในสารละลาย phosphate buffered saline (PBS) ปริมาณน้ำยานำส่งสิ่งส่งตรวจสำหรับเชื้อไวรัส (VTM) ที่ตกค้างอยู่ใน swab แบบเปียก (moist swab) จะถูกทำให้เจือจางในสารละลาย PBS และมีการระมัดระวังไม่ให้น้ำยานำส่งสิ่งส่งตรวจสำหรับเชื้อไวรัส (VTM) ที่มีส่วนประกอบของสาร guanidinium ซึ่งทำให้โปรตีนถูกปรับเปลี่ยนโครงสร้าง

ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจแบบรวมตัวอย่างแต่ละ pool ประกอบด้วยตัวอย่างที่มีความเข้มข้นของเชื้อไวรัสโคโรนาไวรัส 2 โกล์เดียวกันซึ่งแสดงออกในรูปของค่า cycle threshold (CT) ของการทำ semiquantitative PCR โดยเบ็ดเสร็จแล้วมี pool ต่าง ๆ กันจำนวนทั้งสิ้น 50 pools ที่ได้รับการกำหนดให้เป็นสมาชิก (member) ของพานผลการประเมินผลและถูกจัดเก็บเป็น aliquots ที่มีปริมาณ 500 ไมโครลิตรที่อุณหภูมิ -80°C ค่า CT ของแต่ละสมาชิกในพานผลจากการตรวจวิธี PCR และจำนวนชุดของอาร์เอ็นเอ (RNA copies) ที่อนุมานได้รับการคำนวณโดยความช่วยเหลือจากการเตรียมอ้างอิง (reference preparations) ซึ่งแจกจ่ายโดย INSTAND e.V. (5) ซึ่งเป็นผู้ให้บริการด้านการประเมินคุณภาพจากภายนอก (external quality assessment หรือ EQA) ของประเทศเยอรมนี นอกจากนี้การมีอยู่ของไวรัสที่ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ซึ่งสามารถตรวจพบโดยการ propagation ใน Vero cell culture ก็ได้รับการค้นหาและระบุสำหรับแต่ละ pool ด้วย

พานผลการประเมินผลทั้งหมดอาจแบ่งย่อยออกเป็น 3 กลุ่มย่อยด้วยกัน คือ สมาชิกของพานผล (panel members) ที่มีไวรัสในปริมาณสูงมาก (CT 17-25; จำนวน 18 pools) ที่มีไวรัสในปริมาณสูง (CT 25-30; จำนวน 23 pools) หรือที่มีไวรัสในปริมาณปานกลาง (CT 30-36; จำนวน 9 pools) ในระหว่างการประเมินเชิงเปรียบเทียบนี้มี 4 สมาชิกของพานผลดั้งเดิม (original panel) ที่จำเป็นต้องได้รับการทดแทน ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยขององค์ประกอบกลุ่มย่อย ๆ ในพานผลเวอร์ชัน 2 คือมีจำนวน 17 pools ที่ cover ช่วงค่า CT ระหว่าง 17-25, จำนวน 23 pools ที่ cover ช่วงค่า CT ระหว่าง 25-30 และจำนวน 10 pools ที่ cover ช่วงค่า CT ระหว่าง 30-36

ความเสถียรของแอนติเจน (antigen stability)

ความเสถียรของแอนติเจนแบบ real-time ในสมาชิกของพานผลได้รับการตรวจวิเคราะห์โดยใช้วิธี quantitative SARS-CoV-2 ELISA Lumipulse G SARS-CoV-2 Ag (Fujirebio Inc., Shinjuku-ku, Tokyo, Japan) สมาชิกของพานผลได้รับการตรวจสอบหลังจากการ initial thawing และตลอดการ incubation ที่อุณหภูมิ 4°C เป็นเวลาหนึ่งสัปดาห์ นอกจากนี้ผลกระทบที่เป็นไปได้ของ freeze/thaw cycle เพิ่มเติมก็ได้รับการจัดการแก้ไข

การประเมินผลเชิงเปรียบเทียบ (Comparative evaluation)

ในตอนเริ่มต้นของการประเมินผลเชิงเปรียบเทียบนี้มีห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ที่เข้าร่วมในการประเมินผลเชิงเปรียบเทียบได้แก่สถาบัน Robert Koch-Institute สถาบัน Paul-Ehrlich-Institute ห้องปฏิบัติการ Nationales Konsiliarlaboratorium für Coronaviren (Charité) สถาบัน Bundeswehr Institute of Microbiology สถาบัน Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin รวมทั้งห้องปฏิบัติการอีกหลายแห่งของสมาคม ALM (Akkreditierte Labors in der Medizin) ในช่วงต่อมาการประเมินผลดำเนินการต่อโดยสถาบัน Paul-Ehrlich-Institut (PEI) และสถาบัน Robert Koch Institut (RKI) เป็นหลักเนื่องจากปริมาณงานที่เพิ่มขึ้นเป็นอย่างมาก พานผลได้รับการขนส่งโดยใช้น้ำแข็งแห้งสำหรับการรักษาความเย็น (on dry ice) และทันทีที่ (ปล่อยให้) ละลาย (thawed) ก็ได้รับการเตรียมเป็น aliquot ในปริมาณ 50 ไมโครลิตรเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4°C และใช้ภายใน 5 วันโดยไม่มีการ freeze และ thaw อีกต่อไป สำหรับชุดตรวจหา

แอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วแต่ละชุดตรวจและแต่ละสมาชิกของพานอล aliquot ปริมาณ 50 ไมโครลิตรถูก absorbed อย่างสมบูรณ์โดยใช้อุปกรณ์สำหรับเก็บตัวอย่างส่งตรวจ เช่น ก้านเก็บตัวอย่าง (swab) ที่มาพร้อมกับชุดตรวจแต่ละชุดนั้น จากนั้นตัวอย่างก็ถูก eluted ในบัฟเฟอร์ที่จำเพาะสำหรับการตรวจ (test-specific) นั้น โดยการทำตามคำแนะนำในการใช้ (instructions for use - IFU) อย่างเคร่งครัด หลังจากป้ายหาสารละลายของตัวอย่าง/บัฟเฟอร์ลงบนคลิบทดสอบและ incubation แล้ว ก็มีการอ่านผลจาก control line และ target line โดยนักเทคนิคการแพทย์ 2 คนซึ่งต่างคนต่างอ่านอย่างเป็นอิสระต่อกัน ซึ่งก็อาจจะมีความเป็นไปได้ในการอ่านผลแตกต่างกันซึ่งในเบื้องต้นแปลผลว่า “ไม่ชัดเจน มีสองนัย (equivocal)” เพื่อเป็นการสนับสนุนชุดตรวจที่ได้รับการประเมิน ผลที่ได้ทั้ง “reactive” และ “equivocal” สำหรับ target line สุดท้ายแล้วก็ได้รับการให้คะแนนว่าเป็น “positive” ที่สถาบัน Paul-Ehrlich-Institut (PEI) คลิบทดสอบได้รับการ scan ทันทีโดยใช้ซอฟต์แวร์ BLOTriX Reader R2L (BioSciTec GmbH) และวิเคราะห์โดยใช้ซอฟต์แวร์ BLOTriX 4 Cubos (B4C) software (BioSciTec GmbH) สำหรับการประเมินที่หน่วยอื่น ๆ ผลการตรวจได้รับการบันทึกหลักฐานโดยใช้ภาพถ่าย ชุดตรวจบางชุดก็มีเครื่องอ่านผลมาด้วยและอ่านผลตามคำแนะนำในเอกสารคู่มือที่มีมาให้

ชุดตรวจได้รับการคัดเลือกจากบริษัทผู้ผลิตดั้งเดิม (original manufacturer) เท่าที่มีข้อมูลอยู่ บ่อยครั้งที่พบว่ามีเวอร์ชันซ้ำซ้อนกันของชุดตรวจที่เหมือนกันทุกประการเพียงแต่วางตลาดในชื่อใหม่ บริษัทผู้ผลิตรายใหม่ หรือผู้จัดจำหน่ายรายใหม่ การทดสอบซ้ำกับเวอร์ชันซ้ำซ้อนกันเหล่านี้ได้รับการหลีกเลี่ยงเท่าที่มีความเป็นไปได้ เพื่อที่จะรับมือกับความหลากหลายของอุปกรณ์ในการตรวจวิธีต่าง ๆ ที่มีอยู่อย่างมากมาอยู่แล้วในตลาดร่วมสหภาพยุโรป (EU Common Market)

ผลที่ได้ (Results)

ลักษณะของพานอลประเมินผล (Characterization of the evaluation panel)

สมาชิกของพานอล (panel members) ประเมิน CT range ระหว่าง 17 ถึง 36 ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่มีความเข้มข้นของอาร์เอ็นเอของไวรัสโคโรนาไวรัส 2 ที่กำหนดไว้ที่ 106 ชุดใน 1 มิลลิลิตร (RNA copies/ml) ซึ่งได้รับการจัดหาให้โดย INSTAND (ผู้ให้บริการด้านการประเมินคุณภาพจากภายนอกของประเทศเยอรมนี) สอดคล้องตรงกันกับค่า CT ที่เท่ากับ 25 จากการที่อนุมานว่าความแตกต่างของค่า CT ที่เท่ากับ 1 สอดคล้องตรงกันกับ concentration factor ที่เท่ากับ 2 และจากการพิจารณาว่าแต่ละสมาชิกของพานอล cover ช่วง CT range จาก 17 ถึง 36 ปริมาณอาร์เอ็นเอของไวรัสโคโรนาไวรัส 2 ในพานอลจะ cover ช่วง concentration range จากสูงกว่า 108 ถึงต่ำกว่า 103 copies/ml ตามลำดับ ค่า CT ที่เท่ากับ 20 หรือ 30 ก็จะสอดคล้องตรงกันกับความเข้มข้นของอาร์เอ็นเอของไวรัสโคโรนาไวรัส 2 โดยประมาณอยู่ที่ 3×10^7 หรือ 3×10^4 copies/ml ตามลำดับ การทำ propagation ของไวรัสโคโรนาไวรัส 2 โดยการทำให้ cell culture ให้ผลเป็นบวกสำหรับตัวอย่างส่งตรวจมากมายตัวอย่างที่มีค่า CT ต่ำ ๆ / ค่าใดเตอร์สูง ๆ ซึ่งบ่งชี้ถึงปริมาณของเชื้อไวรัสที่สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อได้ทั้ง ๆ ที่มีขั้นตอนการเตรียมต่าง ๆ มากมาย (รายละเอียดมากกว่านี้อยู่ในการศึกษาวิจัยของ Puyskens และคณะในผลงานการศึกษาวิจัยที่ตีพิมพ์เผยแพร่ตีคู่ไปกับการศึกษาวิจัยนี้)

ความเสถียรของแอนติเจนไวรัสโคโรนาไวรัส 2 ที่ต้องการวิเคราะห์ในสมาชิกทั้งหมดของพานอลได้รับการศึกษาภายใต้สภาวะเงื่อนไขต่าง ๆ กันโดยใช้การตรวจวิธี quantitative ELISA ในขณะที่ยังคงมีการ freeze/thaw เพิ่มเติมมีผลเชิงลบ (negative effect) ต่อความเสถียรของสารที่ต้องการวิเคราะห์ (analyte stability) แต่ก็ไม่มีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อปริมาณของแอนติเจน (antigen content) หลังจาก aliquots ของเหลวที่มีปริมาณ 50 ไมโครลิตรถูกเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4°C นานถึง 7 วัน (ไม่ได้แสดงข้อมูล) จาก 1 aliquot ที่มีปริมาณ 500 ไมโครลิตรซึ่ง thaw แล้ว aliquot ที่มีปริมาณ 50 ไมโครลิตร จำนวน 9 ถึง 10 aliquots ได้รับการเติมทันทีและใช้ภายใน 5 วันสำหรับชุดตรวจจำนวน 9 ถึง 10 ชุดที่สอดคล้องตรงกันซึ่งเป็นการรับประกันว่าไม่มีประเด็นปัญหาเรื่องความเสถียร

การประเมินเชิงเปรียบเทียบ (Comparative evaluation)

ชุดตรวจหาแอนติเจนของเชื้อไวรัสโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วจำนวน 122 รายการได้รับการประเมินโดยการเปรียบเทียบโดยตรงซึ่งใช้พานอลในการประเมินผล โดยที่มีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อยระหว่างพานอลเวอร์ชันที่ 1 และเวอร์ชันที่ 2 ซึ่งมีความเกี่ยวข้องสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิด สำหรับสมรรถนะของชุดตรวจหาแอนติเจนของเชื้อไวรัสโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วที่สามารถยอมรับได้กำหนดไว้ว่าจะต้องมีค่าความไวขั้นต่ำเท่ากับ 75% สำหรับกลุ่มย่อยของสมาชิกพานอล (panel member subgroup) ที่มีความเข้มข้นของเชื้อไวรัสโคโรนาไวรัส 2 ในระดับที่สูงมาก (ค่า CT ต่ำกว่า 25 และปริมาณอาร์เอ็นเอของ

ซาร์สโคโรนาไวรัส 2 ราว ๆ 10^6 ชุดในหนึ่งมิลลิเมตรหรือสูงกว่า) เกณฑ์ข้อนี้สอดคล้องตรงกันกับการตรวจที่มีผลเป็นบวกในกลุ่มย่อย (subgroup positives) จำนวนอย่างน้อย 14 รายการจาก 18 รายการในพาเนลเวอร์ชัน 1 (18 สมาชิกที่มีค่า CT ต่ำกว่า 25) หรือ 13 รายการจาก 17 รายการ (17 สมาชิกที่มีค่า CT ต่ำกว่า 25 ในพาเนลเวอร์ชัน 2) ตามลำดับ

ในบรรดาชุดตรวจหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วจำนวน 122 รายการที่ได้รับการประเมินนี้ 96 รายการ (78.7%) มีความไวสูงกว่า 75% สำหรับสมาชิกพาเนลที่มีปริมาณไวรัสสูง ๆ (CT ต่ำกว่า 25; ตารางที่ 1) และ 26 รายการ (21.3%) มีความไวต่ำกว่าเกณฑ์ (ตารางที่ 2) ในบรรดา 96 รายการ ที่มีความไวผ่านเกณฑ์มีอยู่ 58 รายการ (60.4%) ที่ตรวจพบสมาชิกพาเนลทั้งหมดของกลุ่มย่อยที่มีค่า CT ต่ำกว่า 25 (ความไวกลุ่มย่อย 100%) และอีก 17 รายการ (17.7%) แสดงความไวกลุ่มย่อยของแต่ละกลุ่มสูงกว่า 90% นอกจากนั้นมีอยู่ 19 รายการ (19.8%) ที่แสดงค่าความไวที่สูงกว่า 75% แม้แต่ในช่วงค่า CT ระหว่าง 25 ถึง 30

No.	Manufacturer	Test name	Sensitivity			
			CT <25	CT 25-30	CT >30	CT 17-34
1	Apex Rapid Diagnostics, Jena, GmbH	Parvus COVID-19 Ag Rapid Test Device (NASOPHARYNGEAL)	100.0%	80.0%	0.0%	84.0%
2	ACCOR Biotech (Shanghai) Co., Ltd	Fluorescein SARS-CoV-2 Antigen-Schnelltest (Nasopharyngeal)	94.1%	4.0%	0.0%	94.0%
3	Amelco Diagnostics GmbH	Amelco Rapid SARS-CoV-2 Rapid Test	82.4%	17.4%	0.0%	96.0%
4	Alfredia	TestKits® COVID-19 Antigen	100.0%	47.8%	0.0%	98.0%
5	Anomay Biotech (Shanghai) Co., Ltd	Centhis-Covid-19 Ag Vermögensgegenstand Teststreifen (Kollidial Gold)	76.0%	8.7%	0.0%	90.0%
6	Armeda Laboratories GmbH	ARF Rapid Test SARS-CoV-2 Ag	100.0%	79.0%	0.0%	79.0%
7	Amoribiot (Kamen) Biotechnology Co., Ltd	COVID-19 Antigen Rapid Test Kit (Colloidal Gold)	100.0%	87.0%	30.0%	80.0%
8	Arbio (Kamen) Biotechnology Co., Ltd	Rapid Covid-19 Antigen Test (Colloidal Gold)	100.0%	92.0%	0.0%	98.0%
9	Arku Diagnostics Medical Technology Co., Ltd	COVID-19 (SARS-CoV-2) Antigen Test Kit (Colloidal Gold)	100.0%	39.0%	0.0%	92.0%
10	AGIN PHARMA LTD.	Agin Easy Test COVID-19 Ag	100.0%	89.0%	0.0%	98.0%
11	Atlas Link Technology Co., Ltd	Nova Test SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Kit	100.0%	80.0%	0.0%	82.0%
12	Aurion	Kamelli SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test	94.1%	13.0%	0.0%	98.0%
13	AXIOM Gesellschaft für Diagnostica und Biochemie mbH	Axon Diagnostica COVID-19 Ag Schnelltest	100.0%	92.0%	0.0%	98.0%
14	Azure Biotech Inc.	Da Bure Covid-19 Antigen Rapid Test Device (Nasopharyngeal/Oropharyngeal Swab)	76.0%	13.0%	20.0%	96.0%
15	Becton Dickinson	BD Veritor™ System for Rapid Detection of SARS-CoV-2	83.0%	8.7%	0.0%	94.0%
16	Beijing Beer Bioengineering Co., Ltd	Covid-19 Antigen Schnelltest	77.8%	0.0%	0.0%	28.0%
17	Beijing Huiden Biotech Co., Ltd	Novel Coronavirus 2019-nCoV Antigen Test (Colloidal gold)	100.0%	47.8%	0.0%	98.0%
18	Beijing Luye Medical Technology Co., Ltd	SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Kit	100.0%	26.0%	0.0%	49.0%
19	Beijing Tigris Diagnostics Co., Ltd	Tigris COVID-19 Saliva Antigen Rapid Test	100.0%	87.0%	30.0%	80.0%
20	BIOSENCA Inc.	COVID-19-Antigen-Schnelltest (Nasopharyngeal/Abstrich)	100.0%	36.4%	0.0%	49.0%
21	BIONOTE	NovCheck® COVID-19 Ag Test	100.0%	85.0%	0.0%	88.0%
22	BioReaper GmbH	Covid-19 Antigen Schnelltest	100.0%	79.0%	0.0%	79.0%
23	BIOSENCE BIOSIS SA	BIOSENCE COVID-19 Ag R&D	100.0%	79.0%	11.0%	74.0%
24	BTNX, Inc. (Biosense) Chemabion GmbH	Rapid Response COVID-19 Rapid Test Device	94.1%	13.0%	10.0%	40.0%
25	Chit Tiao Med. Sci. Tech. Co., Ltd (UK)	COVID-19 Antigen Schnell Test (Nasopharyngeal / Oropharyngeal Tapfer Kassette)	100.0%	80.0%	0.0%	82.0%
26	Care Technology Co., Ltd	Care COVID-19 Antigen Schnelltest	88.2%	26.0%	0.0%	42.0%
27	DNA Diagnostics AG	Covid-19 Antigen Detection Kit	100.0%	39.0%	10.0%	94.0%
28	Edinburgh Genetics Limited	Edinburgh Genetics Antigen Rapid COVID-19 Antigen Complete Testing Kit	100.0%	94.0%	0.0%	98.0%
29	Eurobio Scientific	EBS SARS-CoV-2 Ag Rapid Test	94.1%	34.0%	0.0%	49.0%
30	Fujiresta Inc. (M&D Diagnostics GmbH)	ESPLINER SARS-CoV-2	100.0%	21.0%	0.0%	49.0%
31	Genius Biotech Inc.	Genius SARS-CoV-2 Antigen Test Kit (Colloidal Gold)	94.1%	96.0%	0.0%	98.0%
32	GenScript Biotech Inc.	GenScript COVID-19 Ag Rapid Test Kit	94.1%	13.0%	0.0%	94.0%
33	GenScript Biotech Inc.	One Step Test for SARS-CoV-2 Antigen (Colloidal Gold)	100.0%	82.4%	0.0%	72.0%
34	Green Cross Medical Science Corp. (Wako Pharma GmbH)	Genedia W Covid-19 Ag	83.0%	8.7%	0.0%	94.0%
35	Guangdong Inven Scientific, Inc.	2019-nCoV Antigen Test Kit (Colloidal gold method)	82.4%	13.0%	0.0%	94.0%
36	Guangdong Inven Biotech Co., Ltd	COVID-19 Ag Test Kit	100.0%	92.0%	11.0%	82.0%
37	Guangzhou Kinwell Biotech Co., Ltd	Kinwell SARS-CoV-2 Antigen Test (Lateral Flow Method)	88.2%	0.0%	0.0%	30.0%
38	Hangzhou Changene Biotech Co., Ltd	Changene COVID-19 Antigen Rapid Test	94.4%	34.8%	0.0%	90.0%
39	Hangzhou Immune Biotech Co., Ltd	AMANDOR SARS-CoV-2 Antigen Schnelltest (COVID-19 Ag)	88.2%	13.0%	0.0%	96.0%
40	Hangzhou Lihua Biotech Co., Ltd, Suzhou G (GmbH)	Lihua Novel Coronavirus (COVID-19) Antigen Test Kit (Colloidal Gold)	94.4%	17.4%	0.0%	42.0%
41	Hangzhou Luyin Biotechnology Co., Ltd	Luyin COVID-19 Antigen Rapid Test Device (Colloidal Gold)	100.0%	79.0%	0.0%	79.0%
42	Hangzhou Tevbio Biotechnology Co., Ltd	TeVbioSchnell-Rapid Test Kit COVID-19 Antigen Test Cassette	100.0%	47.8%	0.0%	98.0%
43	Hanweixi Co., Ltd	Hanweixi COVID-19 Ag Test	88.2%	21.0%	0.0%	40.0%
44	HVC Phagen Institute	Selfcheck COVID-19 Ag	94.4%	26.0%	0.0%	49.0%
45	Jiangsu Diagnostics Biotechnology Co., Ltd	COVID-19 Antigen Rapid Test Cassette (Colloidal Gold)	100.0%	79.0%	0.0%	88.0%
46	Jiangsu Medicon Medical Technology Co., Ltd	SARS-CoV-2 Antigen Testkit (LFA)	94.1%	21.0%	0.0%	42.0%
47	Jintaro Biomedical Technology Co., Ltd (GV care inputs Vertrieb)	COVID-19 Antigen Schnelltest (Colloidal Gold)	100.0%	80.0%	0.0%	84.0%
48	Laborvision Technologies, Inc.	Laborvision SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Kit (Immunochromatography)	94.1%	17.4%	0.0%	40.0%
49	Lumigen (Bioscience) Co., Ltd	Phosia SARS-CoV-2 Antigen Schnelltest Set (PhosiaSens Gold)	100.0%	85.0%	0.0%	98.0%
50	LuminaQuick Diagnostics, Inc.	QuickPhosia Covid-19 Antigen Test Card	100.0%	91.0%	20.0%	80.0%
51	LuminaCX	LuminaCX SARS-CoV-2 Ag Test	100.0%	92.0%	0.0%	80.0%
52	MEDIAN GmbH	MEDIAN SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test	100.0%	47.8%	0.0%	98.0%
53	Martin Biomedical (Kamen) Co., Ltd	SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Cassette	100.0%	92.0%	0.0%	72.0%
54	Mitab GmbH	mitab-screen Corona Antigen Test	100.0%	47.8%	0.0%	98.0%
55	MP Biomedicals Germany GmbH	Rapid SARS-CoV-2 Antigen Test Card	100.0%	43.0%	0.0%	94.0%
56	nat von novon gmbh	NACAL COVID-19 Ag Schnelltest	83.0%	13.0%	0.0%	96.0%
57	Nanjing Normen Biological Technology Co., Ltd	Novel Coronavirus (2019-nCoV) Antigen Testing Kit (Colloidal Gold)	94.1%	26.0%	0.0%	94.0%
58	NordBio Inc.	INNOVENT COVID-19 Ag	88.2%	8.7%	0.0%	94.0%
59	Nantong Diagon Biotechnology Co., Ltd	COVID-19 Antigen Saliva Test Kit (Colloidal Gold)	100.0%	98.0%	0.0%	80.0%
60	New Gene (Hangzhou) Bioengineering Co., Ltd	Covid-19 Antigen-Testkit	100.0%	87.0%	30.0%	78.0%
61	Novatech T880 Chai Chuan San, 18 F&A.S	Novatech-Ag SARS-CoV-2 Covid-19 Antigen Rapid Test	94.1%	21.0%	0.0%	42.0%
62	Oncochem OncoSign System San, 18 F&A.S	CA7 Antigen Covid Rapid Test	94.1%	25.4%	0.0%	40.0%
63	PCL, Inc.	PCL COVID-19 Ag Gold Saliva	100.0%	92.0%	0.0%	98.0%
64	PerGene BioTech Development Co., Ltd	SARS-CoV-2 Antigen Detection Kit (Colloidal Gold Immunochromatographic Assay)	100.0%	17.4%	0.0%	42.0%
65	Prevision Biosensor Inc. (Aeon Lab AG)	Exida COVID-19-Ag	100.0%	80.0%	0.0%	84.0%
66	ProDirect Biotech	Rapid Test Ag 2019-nCoV	94.1%	65.0%	10.0%	84.0%
67	Quidel Corporation	Sofia SARS Antigen FIA	89.0%	8.7%	0.0%	96.0%
68	Qingdao Hignap Biotech Co., Ltd	Hignap SARS-CoV-2 (Covid-19) Antigen Rapid Test	100.0%	43.0%	0.0%	94.0%
69	R-diapharm AG	RDIAQUICK SARS-CoV-2 Antigen	100.0%	17.4%	0.0%	40.0%
70	Saltens Biotech (Hangzhou) Co., Ltd	Saltens COVID-19 Ag Rapid Test Kit (Swab)	100.0%	80.0%	0.0%	82.0%
71	Selity CV	selony SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Cassette (Nasopharyngeal swab)	82.4%	19.0%	0.0%	94.0%
72	Schell Biotech AG	Schell SARS-CoV-2 Quick Antigen	100.0%	91.0%	10.0%	78.0%
73	SD BIOSENSOR (Rochester Diagnostics GmbH)	SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test	89.0%	36.4%	0.0%	49.0%
74	SD BIOSENSOR	STANDARD™ G COVID-19 Ag Test	89.0%	36.4%	0.0%	49.0%
75	SD BIOSENSOR	STANDARD™ F COVID-19 Ag FIA	100.0%	65.0%	0.0%	80.0%
76	SGA Mikrobielle DAN. EG. 18ve DRE LM STI	V-Chex SARS-CoV-2 Rapid Ag Test Kit (Colloidal Gold)	94.1%	26.0%	0.0%	44.0%
77	Shenzhen Luyin Biotechnology Co., Ltd	Green Spring SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Kit (Colloidal Gold)	100.0%	95.0%	40.0%	80.0%
78	Shenzhen Mingyuan Biotech Co., Ltd	Novusens COVID-19 SARS-CoV-2 Spike Protein Test Kit (Colloidal Gold Chromatographic Immunoassay)	100.0%	47.8%	10.0%	98.0%
79	Shenzhen Waimed Medical Co., Ltd	SARS-CoV-2 Ag Diagnostic Test Kit (Colloidal Gold)	100.0%	95.0%	20.0%	96.0%
80	Shenzhen Waimed Medical Co., Ltd	SARS-CoV-2 Ag Diagnostic Test Kit (Immunofluorescence)	100.0%	80.0%	0.0%	82.0%
81	Shenzhen Zhenxi Biotech Co., Ltd	Zhenxi COVID-19 (SARS-CoV-2) Antigen Test Kits	82.4%	13.0%	0.0%	94.0%
82	Siemens Healthineers	CLINTEST® Rapid COVID-19 Antigen Test	100.0%	87.0%	0.0%	78.0%
83	Sugitech, Inc.	SDT-Rex COVID-19 Ag	100.0%	73.0%	0.0%	89.0%
84	Tate Pharma	Tate Coronavirus Ag	100.0%	95.0%	0.0%	96.0%
85	Triplex International Biosciences (China) Co., Ltd	SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Kit	100.0%	87.0%	30.0%	78.0%
86	uk med Products (Deutschland) GmbH	COVID-19 Antigen Schnelltest (Immunochromatographie)	100.0%	95.0%	30.0%	82.0%
87	Vitrosens Biotechnology Ltd, St	Rapifluor SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test (Colloidal Gold)	100.0%	92.4%	0.0%	49.0%
88	Wanhe Sheng Wanhe Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd	SARS-CoV-2 Ag Rapid Test (FIA)	100.0%	79.0%	0.0%	72.0%
89	Wuhan EasDiagnosis Biomedicine Co., Ltd	COVID-19 (SARS-CoV-2) Antigen Test Kit	100.0%	73.0%	0.0%	88.0%
90	Wuhan Life Origin Biotech Joint Stock Co., Ltd	SARS-CoV-2 Antigen Assay Kit (Immunochromatography)	100.0%	98.0%	0.0%	80.0%
91	Wuhan Phoenix Biotechnology Co., Ltd	SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Kit	99.2%	47.8%	0.0%	99.0%
92	Kamen Bioscience Co., Ltd	SARS-CoV-2 Antigen Schnelltest	100.0%	43.0%	0.0%	94.0%
93	Kamen WIZ Biotech Co., Ltd	Wobiotest SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test	89.2%	13.0%	0.0%	96.0%
94	Zet Medical Testkit Ona Ticerat Ltd, STI	sofex SARS-CoV-2 Covid-19 Antigen Test Kit	82.4%	21.0%	10.0%	40.0%
95	Zhejiang Aip Biotech Co., Ltd	reOpenTest COVID-19 Antigen Rapid Test (Colloidal Gold)	94.1%	36.4%	0.0%	49.0%
96	Zhejiang Chent Gene Biotech Co., Ltd	Coronavirus Ag Rapid Test Cassette (Swab)	100.0%	87.0%	0.0%	78.0%

ตารางที่ 1. ผลที่ได้จากการประเมินเชิงเปรียบเทียบสำหรับชุดตรวจหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วที่ผ่านเกณฑ์ความไว (sensitivity criteria)
(เรียงตามลำดับตัวอักษรของชื่อบริษัทผู้ผลิต)

No.	Manufacturer	Test name	Sensitivity			
			CT <25	CT 25-30	CT >30	CT 17-36
1	Aura Biotech Inc.	Aura COVID-19 Antigen Rapid Test	16.7%	0.0%	0.0%	8.0%
2	Akang Diagnostic Co., Ltd.	SARS-CoV-2 Antigen Test Kit (immunochromatography)	11.8%	0.0%	0.0%	4.0%
3	Beigang Seavast Biotechnology Co., Ltd.	New Coronavirus (SARS-CoV-2) N-Protein Detection Kit (Fluorescence Immunochromatography)	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
4	Celmar Biosci S. L.	GetTest SARS-CoV-2	26.4%	0.0%	0.0%	10.0%
5	Coris Bioconcept	COVID-19 Ag Rapid Strip	35.3%	0.0%	0.0%	12.0%
6	Hangzhou AITest Biotech Co., Ltd.	COVID-19 AG AITest	16.7%	0.0%	0.0%	8.0%
7	Hangzhou Boster Biotech Co., Ltd.	Lumiplex SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Cassette	26.4%	0.0%	0.0%	10.0%
8	Hangzhou Denovo Bioscience Co., Ltd.	KaBSU COVID-19 Antigen Rapid Test Device	52.0%	0.0%	0.0%	18.0%
9	Hangzhou Ready Tech Co., Ltd.	Nasal Coronavirus (SARS-CoV-2) Antigen Rapid Test Cassette (nasal)	58.8%	0.0%	0.0%	20.0%
10	Impek International Trading	Breuck medical COVID-19 Antigen Rapid Test Cassette	52.0%	0.0%	0.0%	18.0%
11	Jinmiao Biomedical Technology Co., Ltd.	COVID-19 Antigen Rapid Test (Lateral)	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
12	Juqiao (Tianjin) Biotechnology Co., Ltd.	Juqiao SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Kit (Colloidal Gold)	47.1%	4.3%	0.0%	10.0%
13	Lanxin Genet	Lanxin COVID-19 Ag Rapid Test	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
14	Mellicom Co., Ltd.	TruSight COVID-19 Ag Rapid Test	58.8%	4.3%	0.0%	22.0%
15	Messure GmbH Heidelberg	QuickTestCorona COVID-19 Antigen Schnelltest	52.0%	4.3%	0.0%	20.0%
16	nat von hofen Genet	delvotect Medical Test COVID-19 Ag plus Test	35.3%	0.0%	0.0%	12.0%
17	Reagen	Breuck COVID-19 Ag	16.7%	0.0%	0.0%	8.0%
18	Saracombi	ClearTest Coronavirus	46.7%	0.0%	0.0%	24.0%
19	Spring Healthcare Services SP a/s	SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Cassette (nasal)	26.4%	0.0%	0.0%	10.0%
20	SureScreen Diagnostics Ltd	COVID-19 Antigen Rapid Test Cassette	52.0%	0.0%	0.0%	18.0%
21	TaiDoc Technology Corp.	PDRA COVID-19 ANTIGEN RAPID TEST	27.8%	0.0%	0.0%	10.0%
22	Unicommed	Unicommed COVID-19 Rapid Antigen Test	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
23	VivaCheck Biotech (Hangzhou) Co., Ltd.	VivaCheck SARS-CoV-2 Ag Rapid Test	50.0%	0.0%	0.0%	18.0%
24	VivaCheck Biotech (Hangzhou) Co., Ltd.	VivaCheck Pro SARS-CoV-2 Ag Rapid Test	84.7%	0.0%	0.0%	22.0%
25	W.H.P.M. Inc.	First SIGN SARS-CoV-2 Antigen Test	47.1%	0.0%	0.0%	18.0%
26	Karen Zhongheng Langer Biotechnology Co., Ltd.	COVID-19 Antigen Test Cassette	11.8%	0.0%	0.0%	4.0%

ตารางที่ 2. ผลที่ได้จากการประเมินเชิงเปรียบเทียบสำหรับชุดตรวจหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วที่ไม่ผ่านเกณฑ์ความไว (sensitivity criteria)
(เรียงตามลำดับตัวอักษรของชื่อบริษัทผู้ผลิต)

ชุดตรวจจำนวน 96 รายการที่ผ่านเกณฑ์ความไวมีปฏิกิริยา (reactive) กับสมาชิกพานลระหว่าง 14 และ 41 สมาชิกในจำนวน 50 สมาชิกในพานล (ตารางที่ 1) โดยเฉลี่ยตลอดการทดสอบที่ประสบผลสำเร็จมี 27 สมาชิกในพานลที่มีปฏิกิริยา (reactive) ปฏิกิริยาโดยรวมของชุดตรวจหาแอนติเจนของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วสอดคล้องกันไปตามความเข้มข้นของสิ่งที่ต้องการวิเคราะห์ตลอดทั่วพานล ซึ่งเป็นการให้เหตุผลว่าการสรุปผลการศึกษาวิจัยนี้มีความถูกต้อง (ตารางที่ 1)

มีชุดตรวจจำนวน 26 รายการที่ไม่ผ่านเกณฑ์ความไว ไม่ว่าไม่ผ่านอย่างสิ้นเชิง (ทดสอบ 2 ครั้งโดยที่ไม่มีปฏิกิริยา) หรือมีปฏิกิริยากับสมาชิกพานลจำนวน 2 ถึง 12 สมาชิก (เฉลี่ย 6.3) และเช่นเดียวกันปฏิกิริยาก็ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสิ่งที่ต้องการวิเคราะห์ตลอดทั่วสมาชิกของพานล (ตารางที่ 2) มีอยู่ 2 รายการที่ทดสอบไม่ผ่านเพราะว่ามี background reactivity อ่าง ๆ คงที่ (constant faint) ตลอดทั่วสมาชิกทั้งหมดของพานล background reactivity นี้ยังพบเมื่อใช้ pure extraction buffer และดังนั้นจึงไม่ได้มีสาเหตุมาจากองค์ประกอบของพานล (panel composition) แต่อย่างใด (ข้อมูลไม่ได้แสดง)

การอภิปราย (Discussion)

มีหลักฐานที่น่าเชื่อถือได้ว่าความสามารถในการติดเชื้อ (infectivity) ของเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 มีความสัมพันธ์โดยตรงกับไวรัสปริมาณสูง ๆ ในตัวอย่างสิ่งส่งตรวจจากทางเดินหายใจของผู้ที่ติดเชื้อเฉียบพลัน ดังนั้นจึงมีการแนะนำให้ใช้การตรวจหาแอนติเจนในการตรวจหาความสามารถในการติดเชื้อที่เป็นไปได้ (potential infectivity) เพื่อช่วยจำกัดควบคุมการแพร่กระจายของการติดเชื้อมากกว่าเพื่อการตรวจวินิจฉัยทางคลินิก การตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วได้รับการออกแบบสำหรับการตรวจหาแอนติเจนของซาร์สโคโรนาไวรัส 2 ในตัวอย่างสิ่งส่งตรวจและได้กลายมาเป็นส่วนสำคัญของกลยุทธ์วิธีการตรวจในประเทศต่าง ๆ มากมาย นับตั้งแต่ฤดูใบไม้ร่วงของปี พ.ศ. 2563 เป็นต้นมา มีชุดตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วเป็นจำนวนมากหลายร้อยชนิดอยู่ในตลาดร่วมของสหภาพยุโรปซึ่งส่วนใหญ่มีแหล่งกำเนิดมาจากเอเชียตะวันออก เกือบจะทั้งหมดได้แถลงในเอกสารคำแนะนำในการใช้ (instructions for use - IFU) ว่ามีค่าความไวสูงกว่า 90% สำหรับตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่ได้รับการยืนยันจากการตรวจวิธี PCR ค่าแถลงเช่นนั้นไม่น่าเชื่อถือและขัดแย้งกันอย่างรุนแรงกับผลที่ได้จากการศึกษาวิจัยของเรา และจากการประเมินอย่างอิสระ พวกเขานิยามแค่เพียงว่าเป็นการคัดเลือบบื้องต้นที่แข็งแกร่ง (strong preselection) สำหรับตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่มีความเป็นบวกสูง (high-positive specimens)

การขาดการประเมินที่เป็นอิสระควบคู่กันด้วยแอลกอฮอล์ที่ไม่น่าเชื่อถือในเรื่องคุณลักษณะโดดเด่นด้านคุณภาพ (quality features) ได้นำไปสู่การที่กระทรวงสุขภาพของเยอรมนีร้องขอให้มีการประเมินเชิงเปรียบเทียบสำหรับค่าความไวของชุดตรวจต่าง ๆ ที่เสนอขายในประเทศเยอรมนี ณ เวลานี้ยังไม่มีข้อกำหนดของสหภาพยุโรปเกี่ยวกับคุณลักษณะโดดเด่นด้านคุณภาพ (quality features) สำหรับอุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยโควิด 19 ในหลอดทดลอง เช่น การกำหนดค่าความไวขั้นต่ำหรือค่าความจำเพาะขั้นต่ำ และด้วยวิธีที่ผู้ผลิตเองก็อาจจะรับรองว่าอุปกรณ์ของพวกเขาเป็นไปตามข้อกำหนดพื้นฐานของคำสั่งว่าด้วยอุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยในหลอดทดลอง (IVD Directive 98/79/EC หรือ IVDD) ด้วยเหตุนี้จึงตกเป็นภาระแก่ประเทศสมาชิกแต่ละประเทศหรือองค์กรระหว่างประเทศในการออกข้อกำหนดขั้นต่ำสำหรับการยอมรับชุดตรวจแต่ละราย

ในประเทศเยอรมนีกระทรวงสุขภาพได้ตัดสินใจที่จะเชื่อมโยงการชำระเงินคืนสำหรับชุดตรวจหาแอนติเจนซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วเข้ากับข้อกำหนดทางด้านคุณภาพ (quality requirements) ที่อุปกรณ์ซึ่งสามารถยอมรับได้จะต้องมี ข้อกำหนดขั้นต่ำได้รับการกำหนดร่วมกันโดยสถาบัน Paul-Ehrlich-Institut (PEI) และสถาบัน Robert Koch Institut (RKI) ซึ่งกำหนดค่าความไวขั้นต่ำสำหรับชุดตรวจหาแอนติเจนซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วอยู่ที่ 80% สำหรับตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่มีผลการตรวจโดยวิธี PCR เป็นบวกที่เก็บตัวอย่างภายใน 7 วันแรกหลังจากเริ่มมีอาการ ค่าความจำเพาะขั้นต่ำได้รับการกำหนดให้ต้องสูงกว่า 97% และสำหรับข้อกำหนดทั้ง 2 ข้อนี้จะต้องมีการศึกษาทดสอบกับประชากรอย่างน้อย 100 คน ข้อกำหนดที่คล้ายคลึงกันสำหรับชุดตรวจหาแอนติเจนซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วได้รับการเสนอจากองค์การอนามัยโลกสำหรับรายการการใช้ในกรณีฉุกเฉิน (emergency use listing - EUL) (6) องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration - FDA) (7) ศูนย์ควบคุมโรคแห่งสหภาพยุโรป (European Center for Disease Control - ECDC) (8) หน่วยงานภาครัฐของสวิตเซอร์แลนด์ (Swiss Authority Bundesamt für Gesundheit - BAG) (9) หรือมูลนิธิของภาคเอกชนเกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยนวัตกรรม (Foundation for Innovative New Diagnostics - FIND) (10) จากการศึกษาที่สหภาพยุโรปจะมีการบังคับใช้ระเบียบข้อบังคับว่าด้วยอุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยในหลอดทดลอง (IVDR) สำหรับชุดตรวจหาแอนติเจนซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็ว จะทำให้การกำกับดูแลกฎระเบียบเหล่านี้มีการปรับปรุงให้ดีขึ้นในอนาคตอันใกล้ ในบริบทนี้อาจจะมีความน่าสนใจตรงที่ว่าสิ่งที่เรียกกันว่า “ข้อกำหนดร่วม” (Common Specifications) ได้รับการร่างแล้วสำหรับอุปกรณ์การแพทย์ในการตรวจวินิจฉัยซาร์สโคโรนาไวรัส 2 ในหลอดทดลอง (SARS-CoV-2 IVD) ถึงแม้ว่าข้อกำหนดด้านคุณภาพ (quality requirements) ที่เป็นฉบับร่างเหล่านี้ยังคงอยู่ระหว่างการปรึกษาหารือและยังไม่มีผลบังคับ แต่ก็จะเป็นข้อกำหนดเบื้องต้นที่สำคัญสำหรับการออกเครื่องหมาย CE ของอุปกรณ์เหล่านี้ในอนาคต

ในขณะที่การเข้าร่วมที่ประสบผลสำเร็จในการประเมินเชิงเปรียบเทียบของคุณลักษณะเด่นด้านความไวของการตรวจได้รับการบรรจุเป็นเงื่อนไขเบื้องต้นอีกอย่างหนึ่งสำหรับการชำระเงินค่าชุดตรวจหาแอนติเจนซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วคืนโดยระบบดูแลสุขภาพของเยอรมัน การประเมินรอบแรกสรุปไว้ในเอกสารผลการศึกษาวิจัยนี้

ข้อกำหนดเกี่ยวกับความไวที่กำหนดไว้สำหรับผลสำเร็จในการศึกษาวิจัยการประเมินเชิงเปรียบเทียบนี้ (ค่าความไวสูงกว่า 75% สำหรับค่า CT ที่ต่ำกว่า 25) สอดคล้องกันกับข้อกำหนดระหว่างประเทศที่กล่าวถึงก่อนหน้านี้ เท่าที่ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจทางคลินิกจากผู้ติดเชื้อเฉียบพลันสามารถเปรียบเทียบได้กับสมาชิกของพานελประเมินผลของเรา เราได้ทำการติดตามการใช้ชุดตรวจเหล่านี้ตามปกติเท่าที่เป็นไปได้ รวมทั้งขั้นตอนก่อนการวิเคราะห์ (pre-analytical steps) อย่างเช่น antigen absorption ของ swab ที่จำเพาะต่อการตรวจ (test-specific swab) ตลอดจนการ elution ในสารละลายบัฟเฟอร์ที่จำเพาะต่อการตรวจ (test-specific buffer) ต่อมาภายหลังด้วย ส่วนใหญ่ของชุดตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วที่อยู่ในการศึกษาวิจัยของเรา แสดงค่าความไวที่เพียงพอตามเกณฑ์ของเรา แต่ถึงอย่างไรผลที่ได้ก็แสดงช่วงที่กว้างของค่าความไวที่แตกต่างกัน มีชุดตรวจจำนวนน้อยมากที่มีค่าความไวค่อนข้างสูง และจำนวนมากที่มีค่าความไวเพียงพอ แต่ก็มีชุดตรวจจำนวนเล็กน้อยด้วยเหมือนกันที่ไม่ผ่านเกณฑ์ขั้นต่ำ การศึกษาวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าส่วนใหญ่ของชุดตรวจหาแอนติเจนซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วตรวจพบปริมาณไวรัสระดับสูง ๆ ที่มีค่า CT ต่ำกว่า 25 (จำนวนชุดของอาร์เอ็นเอไวรัสสูงกว่า 10^6 ชุด/มิลลิลิตร) ในตัวอย่างสิ่งส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจที่ค่าความไวสูงกว่า 75% ได้อย่างถูกต้อง ซึ่งเป็นการสนับสนุนการใช้ชุดตรวจนั้นในระยะเริ่มแรกที่มีอาการของโรค อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่ามีบ่อยครั้งที่ค่าความไวลดลงที่ค่า CT สูงกว่า 25 แต่ก็มีชุดตรวจหาแอนติเจนซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วจำนวนน้อยชุดที่มีค่าความไวค่อนข้างสูงแม้แต่ 100% สำหรับค่า CT ต่ำกว่า 30 หรือสูงถึง 86% สำหรับช่วงค่า CT ครบทั้งหมด (CT 17-36) มีเอกสารการวิจัยทางด้านวิทยาศาสตร์ในการประเมินชุดตรวจหาแอนติเจนซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วซึ่งประเมินอย่างเป็นอิสระตัวต่อตัว แต่อย่างไรก็ตามก็เป็นการศึกษาจำกัดอยู่กับการเปรียบเทียบในระหว่างชุดตรวจจำนวนเล็กน้อยเท่านั้น (11-17) ข้อสรุปของแต่ละชุดตรวจซึ่งยึดตัวอย่างสิ่งส่งตรวจทางคลินิกเป็นหลักตรงกับผลที่เราได้ และอันดับของค่าความไว (sensitivity ranking) ของชุดตรวจต่าง ๆ ก็เป็นไปอย่างกว้างขวางตามผลที่เราได้ซึ่งยึดพานελประเมินผลเป็นหลัก

เนื่องจากส่วนใหญ่ของชุดตรวจหาแอนติเจนซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วที่เสนอขายในยุโรปไม่มีเครื่องอ่านผล (readout device) การตีความ/แปลผลจากภาพที่เห็น (visual interpretation) สำหรับผลการตรวจจึงเป็นสิ่งที่ขาดไม่ได้ เราอาจจะเน้นย้ำว่ามีภาระงานผลการตรวจที่แตกต่างกันจำนวน

เล็กน้อยซึ่งได้จากนักเทคนิคการแพทย์ที่มีประสบการณ์ 2 คน ท้ายที่สุดผลการตรวจที่ไม่ชัดเจน มีสองนัย (equivocal) เหล่านี้ก็ได้รับการแปลผลว่ามีปฏิกิริยา ซึ่งเป็นการเข้าข้างสนับสนุนชุดตรวจที่อยู่ระหว่างการตรวจสอบ อย่างไรก็ตามการอ่านผลจากภาพที่เห็น (visual readout) และการตีความ/แปลผลแบบอัตนัย (subjective interpretation) สำหรับ test lines ที่จาง ๆ ซึ่งมีความเป็นไปได้ที่จะมีสาเหตุมาจาก borderline concentration ของสิ่งที่ต้องการวิเคราะห์ก็เป็นความท้าทายสำหรับผู้ใช้งานที่มีประสบการณ์น้อยกว่าอย่างเช่น บุคคลทั่วไปที่ใช้ชุดตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วตรวจด้วยตัวเองที่บ้าน

ข้อจำกัดของการศึกษาวิจัยนี้คือลักษณะของการศึกษาวิจัยเองที่เป็นการสำรวจแบบสุ่มตัวอย่าง (spot check) ซึ่งไม่สามารถจัดการแก้ไขความแตกต่างแปรผัน (variations) ระหว่างแต่ละรอบ (batch) ของการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ชนิดเดียวกันหรือความแตกต่างแปรผันระหว่างสถานที่ที่ทดสอบ (test location) ที่แตกต่างกัน (ดูจากการศึกษาวิจัยของ Puyskens และคณะในผลงานการศึกษาวิจัยที่ดีพิมพ์เผยแพร่ตีคู่ไปกับการศึกษาวิจัยนี้)

โดยสรุป โดยการใช้พANELเดียวกันสำหรับชุดตรวจหาแอนติเจนซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วชนิดต่าง ๆ กันเป็นจำนวนมาก เราสามารถประเมินสมรรถนะเชิงเปรียบเทียบของชุดตรวจต่าง ๆ กันภายใต้สภาวะเงื่อนไขเดียวกัน พานอลประเมินผล (evaluation panel) ได้พิสูจน์ว่ามีความเที่ยงตรงแม่นยำสำหรับความแตกต่างในด้านความไวของชุดตรวจหาแอนติเจนซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็ว ซึ่งเป็นการแยกแยะชุดตรวจที่มีสมรรถนะดีกว่าออกจากชุดตรวจที่มีความเหมาะสมน้อยกว่า ความต่อเนื่องของการประเมินเชิงเปรียบเทียบนี้เป็นสิ่งจำเป็นในการรับมือกับการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วของตลาดที่วางจำหน่ายชุดตรวจหาแอนติเจนซาร์สโคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็ว เนื่องจากตอนนี้พANELชุดนี้ได้หมดไปแล้ว เราจะทำการประเมินต่อไปกับตัวอย่างชุดใหม่ที่มีคุณลักษณะเด่นใกล้เคียงกันและได้รับการสอบเทียบ (calibrate) อย่างเที่ยงตรงแม่นยำกับพANELก่อนหน้า