

11.06.2021

เกณฑ์ขั้นต่ำสำหรับการตรวจหาแอนติเจนซาร์โคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็ว ตามมาตรา 1 วรรค 1 ประโยคที่ 1 แห่งระเบียบข้อบังคับการตรวจสอบตามกฎหมาย (Minimum Criteria for Rapid SARS-CoV-2 Antigen Tests Pursuant to Section 1 para 1 Sentence 1 TestVO (Statutory Test Regulation): Rapid Antigen Tests)

การตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็ว หรือที่บางครั้งเรียกว่า point-of-care tests (POCTs) นั้น สามารถดำเนินการนอกห้องปฏิบัติการได้ โดยที่ผู้ป่วยมีความรู้สึกไม่สะดวกไม่สบายตัวน้อยที่สุด และเป็นวิธีการตรวจที่รวดเร็วกว่าการตรวจโดยวิธี PCR (polymerase chain reaction) อย่างมากคือใช้เวลา 15-30 นาที ด้วยเหตุนี้การตรวจหาแอนติเจนซาร์โคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วที่เหมาะสมจึงอาจจะมีบทบาทสำคัญในสถานการณ์ต่าง ๆ ที่ต้องการทราบผลการตรวจอย่างรวดเร็ว และในกรณีที่มีการติดเชื้อจำเป็นต้องได้รับการประเมินอย่างรวดเร็วในพื้นที่

เนื่องจากความไว (sensitivity) ของวิธีการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วในปัจจุบันต่ำกว่าความไวของวิธีการตรวจโดยวิธี PCR (polymerase chain reaction) / NAT (Nucleic Acid Amplification Testing) อย่างมาก ดังนั้นวิธีการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วจึงมีความเหมาะสมสำหรับผู้ที่มีปริมาณไวรัสสูง (ไวรัสจีโนมมีค่า range 10^6 ต่อ 1 mL ของตัวอย่างส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจ) ซึ่งเป็นสิ่งที่เกิดขึ้นในระยะก่อนที่ผู้ป่วยจะปรากฏอาการ (ประมาณ 1-3 วันก่อนเริ่มมีอาการ) และในช่วงแรก ๆ ที่เริ่มมีอาการของโรคภายใน 5-7 วันแรก ก่อนที่จะเริ่มมีการสร้างแอนติบอดีขึ้น ดังนั้นการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วจึงสามารถมีส่วนในการหยุดการแพร่กระจาย โดยการแยกกักตัวผู้ที่ติดเชื้อและบุคคลที่สัมผัสใกล้ชิด ในผู้ที่ติดเชื้อมานานกว่า 7 วันแล้ว ปริมาณไวรัสในระดับต่ำและผลการตรวจเป็นลบแบบลวง ๆ ที่เกิดจากสาเหตุนี้แนวโน้มที่จะเกิดขึ้นได้มากในการตรวจหาแอนติเจน¹

นอกเหนือจากวิธีการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วแล้ว ยังมีวิธีการตรวจหาแอนติเจนในห้องปฏิบัติการ ซึ่งจำเป็นจะต้องมีโครงสร้างพื้นฐานสำหรับห้องปฏิบัติการและอุปกรณ์เครื่องมือที่เหมาะสม โดยทั่วไปแล้วการตรวจหาแอนติเจนในห้องปฏิบัติการมีความไวในการตรวจหาเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส 2 สูงกว่าวิธีการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วโดยพื้นฐานของเทคโนโลยี อีกทั้งยังใช้เวลาในห้องปฏิบัติการน้อยกว่าการตรวจแบบ PCR วิธีต่าง ๆ มากมาย ดังนั้นการตรวจหาแอนติเจนในห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมจึงควรได้รับการพิจารณาเช่นกัน ในฐานะที่เป็นทางเลือกหนึ่งนอกเหนือจากการตรวจแบบ PCR โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ขาดแคลนน้ำยาสารเคมีสำหรับใช้ในการตรวจทางชีวโมเลกุล

การตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วจะต้องเป็นไปตามข้อกำหนด (ข้อกำหนดขั้นต่ำ) ที่กำหนดไว้ข้างล่างนี้:

เกณฑ์ขั้นต่ำต่อไปนี้ใช้กับการใช้งานภายใน **TestVO**:

(a) ตัวชี้วัดสมรรถนะ (Performance indicators)

ข้อกำหนดในด้านสมรรถนะสำหรับการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็ว ซึ่งมีการอ้างสิทธิ์ตามมาตรา 1

(1) ประโยค 1 ของ TestVO สะท้อนถึง "วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี" ในปัจจุบัน (กลางเดือนตุลาคม พ.ศ. 2563)

ข้อกำหนดเหล่านี้จะต้องได้รับการจัดปรับให้เข้ากับการเปลี่ยนแปลง

ใด ๆ ของวิทยาการและเทคโนโลยีในอนาคต การจัดปรับเหล่านี้จะต้องมีการประกาศอย่างทันที่ ณ ปัจจุบันเกณฑ์ขั้นต่ำสำหรับความไว

(sensitivity) และความจำเพาะเจาะจง (specificity) (ดูข้างล่าง) ได้รับการปฏิบัติตามจากการตรวจหาแอนติเจนซาร์โคโรนาไวรัส 2

ข้อกำหนดเบื้องต้นในการประมาณความไว (Prerequisites for estimating sensitivity)

ข้อจำกัด

- (1) สำหรับในการกำหนดตัดสินความไวเชิงวิเคราะห์ มีมาตรฐานระหว่างประเทศขององค์การอนามัยโลกสำหรับอาร์เอ็นเอเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส (20146, NIBSC, UK) แต่มาตรฐานการอ้างอิงระหว่างประเทศสำหรับแอนติเจนเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส 2 ยังอยู่ระหว่างการเตรียมการจัดทำ ยังไม่มีการประกาศใช้โดยองค์การอนามัยโลก
- (2) ถึงแม้ว่าค่า Ct ของระบบ PCR จะมี points of orientation สำหรับความเข้มข้นของไวรัสพื้นฐาน แต่ค่า CT ก็แค่เพียงเปรียบเทียบได้กับขอบเขตอันจำกัดระหว่างการตรวจแบบ PCR วิธีต่าง ๆ กัน เนื่องจากว่าปริมาณของตัวอย่างที่ใช้ในการสกัด (extraction) สัดส่วนของปริมาตรอีลูชัน (elution volume) ในการตรวจแบบ PCR รวมทั้งประสิทธิภาพในการ extraction การ elution และการ amplification อาจจะมี ความแตกต่างกันระหว่างโปรโตคอลของการตรวจแบบ PCR วิธีต่าง ๆ กัน มาตรฐานระหว่างประเทศขององค์การอนามัยโลก ในฐานะที่เป็นแหล่งอ้างอิงที่ไว้ร่วมกันสำหรับการตรวจโดยวิธีการต่าง ๆ กันทำให้สามารถรายงานผลการตรวจในหน่วย IU ต่อ ml

การกำหนดความไวในการตรวจวินิจฉัย (Determination of the diagnostic sensitivity)

วิธีการ: การตรวจสอบแบบคู่ขนานในการตรวจวินิจฉัยแบบ PCR และการตรวจหาแอนติเจนในผู้ป่วยจำนวนอย่างน้อย 100 ราย ที่มีการของโรคโควิด 19 ภายใน 7 วันหลังจากเริ่มมีอาการ

เกณฑ์ในการตรวจหาแอนติเจน: มากกว่า 80% ของตัวอย่างที่มีผลการตรวจโดยวิธี PCR เป็นบวกที่ไม่ถูกเลือกจำนวนอย่างน้อย 100 ตัวอย่าง มีผลการตรวจหาแอนติเจนเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วเป็นบวก

ในการตรวจโดยวิธี PCR เพื่อเปรียบเทียบกัน มีการใช้ตัวอย่างส่งตรวจการการป้ายคอ (จากการป้ายที่หลังโพรงจมูกหรือการป้ายที่คอ) อยู่เสมอ ในขณะที่ตัวอย่างส่งตรวจสำหรับการตรวจหาแอนติเจนมีการจัดเก็บตามที่มีการระบุในคำแนะนำในการใช้ของชุดตรวจนั้น ๆ จึงควรมีการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวอย่างส่งตรวจที่มีผลการตรวจหาแอนติเจนเป็นบวก/ผลการตรวจโดยวิธี PCR เป็นบวก กับตัวอย่างส่งตรวจที่มีผลการตรวจหาแอนติเจนเป็นลบ/ผลการตรวจโดยวิธี PCR เป็นลบ ที่มีค่า Ct หรือ IU ต่อ ml ของการตรวจโดยวิธี PCR นอกจากนี้ควรมีการอธิบายเกี่ยวกับโปรโตคอลในการตรวจด้วยวิธี PCR นั้น ๆ และควรมีการกำหนดค่า Ct หรือค่า IU ต่อ ml เฉลี่ย สำหรับตัวอย่างส่งตรวจที่มีผลการตรวจหาแอนติเจนเป็นบวกนั้นด้วย ในการประเมินอีกครั้งหนึ่ง ควรมีการสังเกตอัตราการตรวจพบเชื้อของวิธีการตรวจหาแอนติเจน (ตัวอย่างเช่น อัตราการตรวจพบเชื้อมากกว่า 90%) ที่สัมพันธ์กันกับค่า Ct หรือ IU ต่อ ml อย่างไรก็ตามควรทราบว่าค่า Ct มีการผันแปรระหว่างการตรวจแบบ PCR วิธีการต่าง ๆ ในกรณีของความเข้มข้นของอาร์เอ็นเอเป้าหมาย (target RNA) นั้น ๆ

ความจำเพาะ (Specificity)

การกำหนดความจำเพาะในการตรวจวินิจฉัย (Determination of the diagnostic specificity)

วิธีการ: การตรวจในผู้ที่ไม่มีอาการจำนวนอย่างน้อย 100 ราย ที่มีความเสี่ยงที่เป็นรูปธรรมต่อการรับสัมผัสเชื้อในการตรวจหาแอนติเจนเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็ว การอธิบายถึงความกระจ่างสำหรับตัวอย่างส่งตรวจใด ๆ ที่มีปฏิกิริยาโดยวิธีการตรวจแบบ PCR

เกณฑ์ในการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็ว: ค่าความจำเพาะมากกว่า 97%

ปฏิกิริยาข้ามกัน (Cross-reactivity)

วิธีการ: การตรวจจากตัวอย่างส่งตรวจซึ่งรวมทั้งตัวอย่างส่งตรวจที่มีความเข้มข้นของโคโรนาไวรัสในมนุษย์ที่เกี่ยวข้องสูง (เช่น โคโรนาไวรัสในมนุษย์ 229E โคโรนาไวรัสในมนุษย์ OC43 โคโรนาไวรัสในมนุษย์ NL63 และโคโรนาไวรัส MERS)

รายละเอียดเกี่ยวกับ marker ต่าง ๆ และข้อบ่งชี้ของการเกิดปฏิกิริยาข้ามกันใด ๆ ที่มีการค้นพบและระบุไว้แล้ว มีการรวบรวมไว้ในเอกสารใบแทรก (package leaflet)

การแทรกแซงรบกวน (Interference)

วิธีการ: ควรมีการตรวจตัวอย่างส่งตรวจที่มีผลการตรวจหาเชื้อเป็นบวกด้วย คือตัวอย่างส่งตรวจที่มีเชื้อที่สามารถก่อให้เกิดอาการที่คล้ายคลึงกัน (เช่น ใช้หัววัดใหญ่สายพันธุ์ A หรือ B ไวรัส RSV) หรือที่อาจจะแทรกแซงรบกวนหลักการของการตรวจ (เช่น protein A-positive)



รายละเอียดเกี่ยวกับ marker ต่าง ๆ และข้อบ่งชี้ของการแทรกแซงรบกวนที่มีการค้นพบและระบุไว้แล้ว มีการรวบรวมไว้ในเอกสารใบแทรก (package leaflet)

(b) รายละเอียดรูปแบบการตรวจ (Details on the test design)

ผู้สมัครจะต้องให้รายละเอียดเกี่ยวกับโปรตีนเฉพาะของซาร์โคโรนาไวรัส 2 (แอนติเจน) ที่จะถูกค้นหาและระบุโดยการตรวจนั้น ๆ ข้อมูลที่เหมาะสมเกี่ยวกับวิธีการทำงานของการตรวจจะต้องรวมไว้ในเอกสารใบแทรก (package leaflet) ซึ่งจะต้องสอดคล้องกับรายละเอียด (specifications) ที่อยู่ในคำแนะนำ สำหรับอุปกรณ์ในการตรวจวิเคราะห์นั้น (IVD Directive)

เมื่อการตรวจหาแอนติเจนตรวจพบ surface protein “หรือ spike” ของซาร์โคโรนาไวรัส 2 จะต้องเสนอหลักฐานว่าการกลายพันธุ์ (mutations) ของซาร์โคโรนาไวรัส 2 ซึ่งนำไปสู่รูปแบบต่าง ๆ ของ spike antigen (เช่น “UK variant”) ได้รับการตรวจพบอย่างน่าเชื่อถือได้

(c) ความพร้อมใช้งานสำหรับการตรวจในเยอรมนี (Availability of tests in Germany)

ผู้สมัครจะต้องยืนยันว่าจะจัดหาชุดตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วที่มีความเหมาะสมต่อสถานการณ์การติดเชื้อให้แก่ผู้ใช้ในเยอรมนีจำนวนหนึ่ง นอกจากนี้ จะต้องจัดหาชุดตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วจำนวน 120 ชุด ภายใน 2 สัปดาห์เพื่อใช้ในการประเมินเชิงเปรียบเทียบใด ๆ ตามที่ได้รับการร้องขอ (ดูข้อ d)

(d) ผลการประเมินเชิงเปรียบเทียบ ถ้าหากใช้ประโยชน์ได้ (Results of comparative evaluations, if applicable)

ข้อมูลเกี่ยวกับสมรรถนะอาจจะได้รับการตรวจสอบในการประเมินเชิงเปรียบเทียบโดยสถาบันต่าง ๆ ในเยอรมนี (เช่น สถาบัน Robert Koch-Institut สถาบัน Paul-Ehrlich-Institut ห้องปฏิบัติการอ้างอิงสำหรับโคโรนาไวรัส (reference lab for coronaviruses) และสถาบันจุลชีววิทยาแห่งกองทัพบกสหพันธ์เยอรมนี (Institute for Microbiology of the German Army (Bundeswehr)) ซึ่งใช้ sample panel อย่างเดียวกัน

ถ้าหากสถาบัน Robert Koch-Institut / สถาบัน Paul-Ehrlich-Institut สรุปว่าวิธีการตรวจหาแอนติเจนซาร์โคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วไม่เป็นไปตามสถานะของเทคโนโลยี โดยอ้างอิงผลการประเมินเชิงเปรียบเทียบนั้น จะถือว่าไม่ผ่านเกณฑ์ขั้นต่ำ

การเรียกร้องสิทธิ์ต่อการเข้าร่วมในการประเมินเชิงเปรียบเทียบนี้อาจจะกระทำไม่ได้

แหล่งข้อมูล (Sources)

<https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays>