

Σημαντικές οδηγίες για τη σωστή εκτίμηση των αποτελεσμάτων από τα τεστ αντισωμάτων σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ

Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) εξέδωσε πρόσφατα οδηγίες που αφορούν τα τεστ αντισωμάτων. Τα αποτελέσματα από τα τεστ ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 στο αίμα (λέγονται και ορολογικά τεστ) θα συνεισφέρουν σημαντικά στη δημόσια υγεία, βοηθώντας στον έλεγχο και την παρακολούθηση της εξέλιξης της πανδημίας. Μέσω αυτών θα μπορέσουμε σύντομα να κατανοήσουμε την εξάπλωση και την επιδημιολογία του ιού στο γενικό πληθυσμό και κυρίως να εντοπίσουμε ομάδες με υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης. Θα μπορέσουμε επίσης, μέσω μελέτης των δημογραφικών και γεωγραφικών προτύπων που θα προκύψουν, να προσδιορίσουμε κοινότητες με υψηλότερα ποσοστά λοίμωξης και άρα, υψηλότερες πιθανότητες να έχουν αναπτύξει «ανοσία της αγέλης», που ενδεχομένως τους προστατεύει από επαναλοίμωξη από τον νέο κορωνοϊό.

Κάποια στοιχεία που πρέπει να είναι σαφή σε όλους για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων των τεστ αντισωμάτων συνόψισαν οι Καθηγήτριες και οι Καθηγητές του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ουρανία Τσιτσιλώνη** (Τμήμα Βιολογίας), **Εύη Λιανίδου** (Τμήμα Χημείας), **Ευστάθιος Καστρίτης** (Ιατρική Σχολή), **Ευάγγελος Τέρπος** (Ιατρική Σχολή) και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ).

- 1) **Τα τεστ αντισωμάτων είναι έμμεσα**, δηλαδή ανιχνεύουν μόρια που παρήγαγε το ανοσοποιητικό σύστημα ως απόκριση στη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 και βοηθούν στην αναγνώριση ατόμων που μολύνθηκαν σχετικά πρόσφατα ή στο παρελθόν, ακόμα και αν δεν παρουσίασαν κανένα σύμπτωμα. Αντίθετα, τα μοριακά τεστ είναι άμεσα, δηλαδή ανιχνεύουν τον ίδιο τον ιό, και ταυτοποιούν άτομα που βρίσκονται σε φάση οξείας και ενεργού λοίμωξης. Επομένως, οι δύο τύποι τεστ ΔΕΝ υποκαθιστούν ο ένας τον άλλον.
- 2) Τα τεστ αντισωμάτων είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για την επιλογή ατόμων τα οποία έχουν υψηλό τίτλο αντισωμάτων και που πληρούν τις προϋποθέσεις **για δωρεά πλάσματος**, που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία ασθενείς με σοβαρή COVID-19.
- 3) Τα τεστ αντισωμάτων που κυκλοφορούν ανιχνεύουν 3 τύπους αντισωμάτων, τα IgM, IgG και IgA. Τα **IgM και IgG είναι αυτά που προτείνονται** για την εκτίμηση της απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού. Οι πληροφορίες σχετικά με την χρησιμότητα των αντισωμάτων IgA για την εκτίμηση της ανοσολογικής απόκρισης είναι ελλιπέστατες (η IgA είναι σημαντικό αντίσωμα για την ανοσία των βλεννογόνων και βρίσκεται κυρίως σε βλεννώδεις εκκρίσεις όπως το σάλιο).
- 4) Η απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος στον SARS-CoV-2 έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Τα αντισώματα IgM και IgG εμφανίζονται σχεδόν ταυτόχρονα, περίπου 2-3 εβδομάδες **μετά** την έναρξη των συμπτωμάτων. Η ανίχνευση IgM έναντι του SARS-CoV-2 χωρίς ταυτόχρονη ανίχνευση και IgG δεν είναι συχνό φαινόμενο. Έτσι, **δεν έχει σημασία αν το τεστ που χρησιμοποιείται ανιχνεύει IgG ή IgG με IgM ή ολικό αντίσωμα**.
- 5) Δεν είναι γνωστό για πόσο διάστημα μετά την μόλυνση τα αντισώματα IgM και IgG παραμένουν ανιχνεύσιμα.
- 6) **Η παρουσία αντισωμάτων στο αίμα δεν εξασφαλίζει την πλήρη και μακροχρόνια προστασία** του ατόμου από επαναλοίμωξη με τον ίδιο ιό. Προς το παρόν, τα περισσότερα τεστ που κυκλοφορούν είναι ποιοτικά (δηλαδή δίνουν αποτέλεσμα είτε θετικό ή αρνητικό ή ασαφές). Δεν γνωρίζουμε, τουλάχιστον μέχρι τώρα, ποια πρέπει να είναι η συγκέντρωση των αντισωμάτων (ο τίτλος) ώστε το άτομο να είναι προστατευμένο.
- 7) **Τα υπάρχοντα τεστ δεν μπορούν να αξιολογήσουν την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων** (δηλαδή αυτών που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό του ιού και σκοτώνουν τον ιό). Τα εξουδετερωτικά αντισώματα, όπως και σε άλλα λοιμώδη νοσήματα, σχετίζεται με

την προστασία του ατόμου από μελλοντική λοίμωξη. Ο FDA δεν έχει ακόμη εγκρίνει τη χρήση τεστ ανίχνευσης ειδικών εξουδετερωτικών αντισωμάτων για τον SARS-CoV-2. Τα τεστ αυτά είναι αρκετά πολύπλοκα, και περιλαμβάνουν επώαση του ορού ή του πλάσματος με τον ζωντανό ιό, ακολουθούμενη από μόλυνση και επώαση συγκεκριμένου τύπου κυττάρων. Προφανώς για να γίνουν αυτά τα τεστ απαιτούν εργαστήρια αυξημένης βιολογικής ασφάλειας (BSL-3 ή BSL-2, ανάλογα με τη μορφή του SARS-CoV-2 που χρησιμοποιείται).

- 8) Η ευαισθησία και η ειδικότητα των τεστ αντισωμάτων σχετίζονται απόλυτα με τη αξία των αποτελεσμάτων τους. Στην πανδημία από τον SARS-CoV-2, **προτιμώνται τεστ με τη μέγιστη δυνατή ειδικότητα** (δηλαδή με μικρή πιθανότητα δώσει θετικό αποτέλεσμα όταν αυτό δεν υπάρχει στην πραγματικότητα), γιατί η παρουσία αντισωμάτων στους περισσότερους πληθυσμούς πιθανά είναι χαμηλή (υπολογίζεται από <5% έως 25%). Για παράδειγμα, αν ένα τεστ με ευαισθησία 90% και ειδικότητα 95% εφαρμοστεί σε πληθυσμό όπου ο επιπολασμός (δηλαδή η διασπορά του ιού) είναι 5%, θα δώσει πραγματικά θετικά για αντισώματα αποτελέσματα σε ποσοστό 49% (το 51% των ατόμων θα είναι ψευδώς θετικά). Αν το ίδιο τεστ γίνει σε πληθυσμό με επιπολασμό πάνω από 52%, τότε λιγότερα από ένα στα 20 άτομα (περίπου 5%) με θετικό αποτέλεσμα θα είναι ψευδώς θετικά. Συνεπώς, επιλέγοντας τεστ με πολύ υψηλή ειδικότητα, ίσως 99,5% ή μεγαλύτερη, η πιθανότητα ανίχνευσης των πραγματικά θετικών ατόμων σε πληθυσμούς με επιπολασμό περίπου 5% είναι σαφέστατα μεγαλύτερη.
- 9) Μια προτεινόμενη στρατηγική **για την αύξηση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων** είναι να σχεδιαστεί ένας αλγόριθμος δοκιμασιών που θα μεγιστοποιήσουν τη συνολική ειδικότητα διατηρώντας ταυτόχρονα τη μέγιστη ευαισθησία. Με βάση τον αλγόριθμο αυτό, άτομα που βρέθηκαν αρχικά θετικά, ελέγχονται ξανά με ένα δεύτερο τεστ. Για παράδειγμα, σε πληθυσμό με επιπολασμό 5%, το ποσοστό των αληθώς θετικών ατόμων μπορεί να αυξηθεί σημαντικά, έως και 95%, εάν τα αρχικά θετικά δείγματα ελεγχθούν με ένα δεύτερο τεστ που έχει επίσης 90% ευαισθησία και 95% ειδικότητα.
- 10) Ορισμένα τεστ αντισωμάτων μπορεί να παρουσιάζουν **διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με άλλους κορωνοϊούς**, όπως αυτούς που προκαλούν το κοινό κρυολόγημα, οδηγώντας σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Επίσης, μερικά άτομα μπορεί να μην αναπτύξουν ανιχνεύσιμα αντισώματα μετά από λοίμωξη με το νέο κορωνοϊό, ενώ σε κάποιους υπάρχει πιθανότητα τα επίπεδα αντισωμάτων να μειωθούν με την πάροδο του χρόνου σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα. Έτσι, τα αποτελέσματα των ορολογικών τεστ ΔΕΝ δείχνουν με απόλυτη βεβαιότητα την παρουσία ή απουσία πρόσφατης ή προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2.
- 11) Τέλος, εξαιρετικά σημαντικό είναι ότι πρέπει να προτιμώνται **τα ορολογικά τεστ που έχουν λάβει εξουσιοδότηση/άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης (EUA)** για την εκτίμηση της δημόσιας υγείας ή για κλινική χρήση, δεδομένου ότι τα χαρακτηριστικά τους και τα αποτελέσματα των δοκιμών τους έχουν ελεγχθεί από το FDA.

Το CDC εξέδωσε και συστάσεις για άτομα με θετικό αποτέλεσμα στο τεστ αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2. Ειδικότερα:

- Τα ασυμπτωματικά άτομα που δεν έχουν πρόσφατο ιστορικό νόσησης συμβατής με COVID-19, έχουν μικρή πιθανότητα να έχουν ενεργό λοίμωξη και θα πρέπει να ακολουθούν τις γενικές οδηγίες για την προφύλαξή τους από τον κορωνοϊό, και μπορούν να συνεχίσουν τις φυσιολογικές δραστηριότητές τους (πχ. εργασία).
- Τα άτομα που είχαν νόσο συμβατή με COVID-19 ή επιβεβαιωμένα νόσησαν από COVID-19, θα πρέπει να ακολουθούν τις ειδικές οδηγίες σχετικά με την επιστροφή τους στις φυσιολογικές τους δραστηριότητες, συμπεριλαμβανομένης της επανόδου τους στο χώρο εργασίας τους.
- Για τους εργαζομένους στον τομέα της υγείας, ειδικά όσους εργάζονται στην πρώτη γραμμή αντιμετώπισης των ασθενών με COVID-19, δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην κλινική πρακτική ή στη χρήση ατομικού προστατευτικού εξοπλισμού (PPE).