

Είναι αξιόπιστα τα τεστ αντισωμάτων για τον SARS-CoV-2 και σε ποιο βαθμό;

Είμαστε ήδη στη 2^η φάση της πανδημίας από το νέο κορωνοϊό και οι συζητήσεις πλέον επικεντρώνονται όχι στα μοριακά τεστ ανίχνευσης του ίδιου του ιού, αλλά στα τεστ αντισωμάτων (ορολογικά τεστ) που καταγράφουν την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από επαφή ενός ατόμου με τον ιό. Οι έλεγχοι για την παρουσία αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 δεν περιορίζονται πλέον μόνο σε ασθενείς με COVID-19. Ξεκίνησαν να χρησιμοποιούνται **για τη σάρωση μεγάλων πληθυσμιακών ομάδων τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην Ευρώπη**. Πολλά ερωτήματα όμως παραμένουν αναπάντητα και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δικαίως εκφράζει τους προβληματισμούς του. Για παράδειγμα, σε ποιούς και πότε πρέπει να γίνεται ο έλεγχος με τεστ αντισωμάτων? πόσο αξιόπιστα είναι τα τεστ αντισωμάτων που κυκλοφορούν στο εμπόριο? ποιες είναι οι πιθανότητες το αποτέλεσμα να είναι ψευδώς θετικό ή ψευδώς αρνητικό? η παρουσία αντισωμάτων στο αίμα, μας προφυλάσσει από επόμενη λοίμωξη? και αν ναι, για πόσο χρονικό διάστημα? ποιες είναι οι ατομικές και συλλογικές επιπτώσεις στην κοινότητα, αν ψευδώς θετικά άτομα επιστρέψουν στο χώρο εργασίας τους? πόσο μεγάλος είναι ο κίνδυνος σε άτομα που θα επιδιώξουν να εκτεθούν στον ιό ελπίζοντας ότι θα αναπτύξουν αντισώματα? Αν και ακόμα οι απαντήσεις είναι αβέβαιες, είναι σαφές είναι ότι η ερευνητική προσπάθεια πολλών ομάδων έχει συμβάλει καθοριστικά στη βελτίωση της αξιοπιστίας (ειδικότητας και ευαισθησίας) των τεστ αντισωμάτων σε σύγκριση με αυτά που ήταν διαθέσιμα πριν 3 μήνες. Οι Καθηγητές του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ουρανία Τσιτσιλώνη** (Τμήμα Βιολογίας), **Ευάγγελος Τέρπος** (Ιατρική Σχολή) και **Θάνος Δημόπουλος** (Καθηγητής Θεραπευτικής και Πρύτανης ΕΚΠΑ), παρουσιάζουν επικαιροποιημένα δεδομένα σχετικά με το θέμα αυτό.

Υπάρχουν βέβαια αρκετά προβλήματα με τα τεστ αντισωμάτων, και παρόλο που κάποια τεστ έχουν καλές προδιαγραφές και χαρακτηριστικά, όλα όσα κυκλοφορούν δεν είναι αξιόπιστα. Τα προβλήματα εστιάζονται σε δύο κατευθύνσεις:

- 1) **δεν υπάρχει διαθέσιμο πρότυπο αναφοράς** για τη μέτρηση της ευαισθησίας των τεστ σε ασυμπτωματικούς ανθρώπους
- 2) η πλειονότητα των τεστ αντισωμάτων έχει δοκιμαστεί σε γνωστά δείγματα ασθενών με COVID-19 και μόνο συγκριτικά με θετικό μοριακό τεστ, οδηγώντας σε **υπερεκτίμηση της ευαισθησίας τους**.

Γι' αυτό και ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ στο οποίο έχουν κατατεθεί προς χορήγηση Άδειας Χρήσης Έκτακτης Ανάγκης (EUA) **τεστ από 200 περίπου εταιρείες**, ανέλαβε ενεργό δράση: γνωρίζοντας ότι ο επιπολασμός (δηλ. η διασπορά) του κορωνοϊού είναι ιδιαίτερα χαμηλός στους περισσότερους πληθυσμούς (κάτω του 25%), **απέσυρε** από την κυκλοφορία τεστ αντισωμάτων με αμφισβητήσιμο έλεγχο ποιότητας και απαράδεκτα υψηλά ποσοστά σφαλμάτων, και **δεν έδωσε EUA** σε τεστ αντισωμάτων με σημαντικά ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (δηλ. χαμηλή ειδικότητα) ή/και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (δηλ. χαμηλή ευαισθησία). Προς το παρόν, ο FDA ενέκρινε EUA μόνο σε 20 τεστ (δηλ. το 10% των κατατεθειμένων).

Σε πρόσφατη συνέντευξή του ο Δρ. Normal Sharpless, Διευθυντής του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI) που ανήκει στο Αμερικανικό Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH) αναφέρθηκε στους ελέγχους αξιοπιστίας των τεστ αντισωμάτων για τον SARS-CoV-2 που διενεργεί το NCI για λογαριασμό του FDA. Αξίζει να σημειώσουμε ότι το ίδιο Ινστιτούτο είχε στο παρελθόν ασχοληθεί συστηματικά και με τον έλεγχο των τεστ αντισωμάτων για τον HIV και τον HPV.

Ο Δρ. Sharpless συνόψισε τα νεότερα δεδομένα τονίζοντας τα παρακάτω:

- 1) **οι περισσότεροι άνθρωποι (περίπου το 99%) που έχουν μολυνθεί με κορωνοϊό θα δημιουργήσουν αντισώματα** σε αρκετά υψηλό επίπεδο (τίτλο) στο περιφερικό τους αίμα μέσα σε μερικές εβδομάδες από τη μόλυνση.
- 2) **πολλοί άνθρωποι με κορωνοϊό μολύνονται χωρίς να το γνωρίζουν.** Τα τεστ αντισωμάτων συνεπώς μπορούν να καταγράψουν πόσα άτομα σε μια περιοχή έχουν μολυνθεί (μελέτες οροεπιπολασμού), αλλά και να προβλέψουν την πιθανή αντίσταση-ανοσία κάποιου σε μελλοντική μόλυνση από τον κορωνοϊό. Αυτά τα στοιχεία θα προδιαγράψουν τις αποφάσεις για την ασφαλή κυκλοφορία των ατόμων στην κοινότητα.
- 3) **δεν γνωρίζουμε ακόμα αν η παρουσία αντισωμάτων όντως είναι πλήρως προστατευτική από επαναμόλυνση με το νέο κορωνοϊό.** Όπως επίσης και αν η προστασία αυτή είναι μικρής ή μεγαλύτερης διάρκειας, κάτι που θα υπαγορεύσει στο άμεσο μέλλον και τη συχνότητα χορήγησης εμβολίου όταν θα είναι διαθέσιμο.
- 4) 21 εταιρείες προσπαθούν να απομονώσουν το ένα πιο ειδικό είδος αντισώματος που εξουδετερώνει αποτελεσματικά τον κορωνοϊό. Αν αυτό επιτευχθεί, η μαζική παραγωγή αυτού του **μονοκλωνικού αντισώματος** θα είναι η επόμενη ελπιδοφόρα θεραπευτική επιλογή σε βαριές περιπτώσεις COVID-19.
- 5) σε παγκόσμιο επίπεδο, **«ανοσία της αγέλης» για τον κορωνοϊό δεν έχει επιτευχθεί.** «Ανοσία της αγέλης» (ή αλλιώς προστασία της αγέλης) σημαίνει ότι ένα σημαντικό μέρος του πληθυσμού έχει ανοσία σε ένα παθογόνο. Τότε το παθογόνο εξαφανίζεται από τον πληθυσμό γιατί απλά δεν υπάρχουν αρκετοί ευαίσθητοι στο παθογόνο άνθρωποι για να μολυνθούν και να συνεχίσουν τον κύκλο μετάδοσής του. Η επίτευξη «ανοσίας της αγέλης» σχετίζεται με τη μολυσματικότητα του ιού. Για παράδειγμα, για τον ιδιαίτερα μολυσματικό ιό της ιλαράς, το ποσοστό είναι >90%, για τον λιγότερο μολυσματικό ιό SARS-CoV ήταν 50-80%. Για τον κορωνοϊό το ποσοστό αυτό για τώρα μπορεί να υπολογιστεί μόνο θεωρητικά και μάλλον είναι της τάξης του 70%. Και για να επιτευχθεί όμως «ανοσία της αγέλης» με φυσική λοίμωξη είναι μάλλον αδύνατον. Απαιτείται η ευρεία χρήση αποτελεσματικού εμβολίου.

Ποιες είναι οι άμεσες προτεραιότητες για την αύξηση της αξιοπιστίας των τεστ αντισωμάτων:

- Ο FDA απαιτεί πλέον για κάθε τεστ που κατατίθεται προς έγκριση να παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με την κλινική ευαισθησία και ειδικότητά του.
- Τα τεστ αντισωμάτων πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο αν είναι εξαιρετικά ευαίσθητα και η ευαισθησία τους επιβεβαιωμένη σε σχέση με κλινικό πρότυπο αναφοράς.
- Τα αρνητικά αποτελέσματα ακόμη και από ένα πολύ ευαίσθητο τεστ δεν μπορούν να αποκλείσουν τη μόλυνση, κυρίως σε άτομα με τυπικά συμπτώματα και γνωστή προηγούμενη έκθεση στο νέο κορωνοϊό. Συστήνεται ταυτόχρονος ή σε δεύτερο χρόνο επανέλεγχος των δειγμάτων με διαφορετικό τεστ, για να ξεπεραστεί η περιορισμένη ευαισθησία ενός μόνο συγκεκριμένου τεστ.
- Πρέπει να τεθούν τα κατώτατα όρια για τον αποκλεισμό της λοίμωξης από SARS-CoV-2 σε σχέση με κλινικά συμπτώματα άλλων νοσημάτων.

Το αισιόδοξο μήνυμα είναι ότι καθημερινά και σε όλο τον κόσμο, οι γιατροί χρησιμοποιούν τεστ με ακρίβεια κάτω από 100%, γνωρίζοντας ότι θα υπάρχουν πάντα ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά, κρίνοντας όμως ότι **τα πιθανά οφέλη από τη σωστή διάγνωση υπερτερούν των πιθανά λανθασμένων αποτελεσμάτων.** Επιπλέον, ας μην ξεχνάμε ότι και τα τεστ αντισωμάτων πρώτης γενιάς για τον HIV είχαν ειδικότητα ανάλογου εύρους με αυτές των τεστ αντισωμάτων για τον SARS-CoV-2, σήμερα όμως η ειδικότητα των τεστ για τον HIV είναι 99,5%. Ελπίζουμε ότι σύντομα, και τα τεστ αντισωμάτων για το νέο κορωνοϊό θα φθάσουν σε αυτό το επίπεδο ακρίβειας.