

Stanovisko k použití testů na přítomnost protilátek v rámci systému TNO

V problematice doporučujeme vycházet ze stanovisek ECDC. K tématu se vyjadřuje technická zpráva ECDC: „Použití testů na přítomnost protilátek proti SARS-COV-2 v kontextu digitálních zelených certifikátů“ [1], ze které citujeme (odkazy na původní studie viz samotná zpráva):

Protilátky přetrvávají nejméně šest měsíců, přičemž rychlost poklesu se liší v závislosti na faktorech, jako je věk a závažnost předchozí infekce covid-19. Zdá se také, že přítomnost protilátek je spojena s určitou úrovní ochrany před opětovnou infekcí. Dlouhodobější studie této závislosti dosud probíhají.

...

Sérologické testy se zaměřují na specifické protilátky vyvolané SARS-CoV-2. Výsledky však poskytují pouze částečný obraz imunitní odpovědi proti viru, protože se nezohledňují odpovědi zprostředkované T-buňkami. Přítomnost paměťových T-buněk specifických pro SARS-CoV-2 je rovněž důležitá pro dlouhodobou ochranu. T-buňky mohou být zachovány i v případě, že nejsou měřitelné hladiny protilátek. Tento fakt dále komplikuje hodnocení existence a trvání imunity založené pouze na sledování protilátek. Různí lidé mohou mít také různou imunitní odpověď na infekci.

Sérologické testy hrají důležitou roli ve výzkumu a epidemiologických šetřeních, ale nedoporučují se pro diagnostiku akutní infekce SARS-CoV-2.

Dostupné testy na protilátky měří zpravidla přítomnost nebo nepřítomnost IgM a IgG proti SARS-CoV-2. Hladina protilátek IgM začíná stoupat jeden týden po počáteční infekci, zatímco protilátky IgG se objevují později než IgM (obvykle do 14 dnů po infekci); testy pak poskytují pouze důkaz o proběhlé (včetně nedávné) infekci. Testy na protilátky nedetekují samotný virus a nelze je použít k identifikaci osob s akutní virovou infekcí ani k posouzení, zda se jedná o akutní virovou infekci.

Testy na protilátky nemohou určit přesnou dobu infekce, pokud není známa (tj. není-li potvrzena prostřednictvím PCR nebo antigenního testu).

Nad rámec technické zprávy ECDC z novějšího publikovaného výzkumu plyne:

1. Hladina neutralizačních protilátek podle novějšího výzkumu koreluje s pravděpodobností reinfekce. [2] [3] Vhodným podkladem pro uznání určité hladiny protilátek jako protektivní proti infekci by mohla být odpovídající hladina neutralizačních protilátek, stanovená standardizovanou metodou.
2. Metodika měření neutralizačních protilátek není ve většině laboratoří standardizována, ale tato standardizace je možná. Recentní studie [4] ukazuje *“značnou heterogenitu v testování neutralizačních protilátek používaných ke stanovení obsahu protilátek v konvalescentní plazmě v Evropě. To není překvapivé, protože tato laboratorní metoda byla před pandemií covid-19 používána především jako výzkumný nástroj a teprve nedávno byla podrobena standardizaci. Přestože autoři pozorovali téměř stonásobné rozdíly v titrech neutralizačních protilátek mezi zúčastněnými laboratořemi, bylo by možné tyto hodnoty do značné míry harmonizovat přijetím mezinárodního standardu NIBSC.”* a konstatuje, že *“harmonizace a kvantifikace testování neutralizačních protilátek je prvním krokem ke stanovení hraniční hodnoty pro ochranné a terapeutické hladiny neutralizačních protilátek přítomných v konvalescentní plazmě.”*
3. Vhodným začátkem by mohlo být sjednocení měření neutralizačních protilátek podle standardu WHO [5] pro neutralizační protilátky. Stanovení regulační hranice považované za s vysokou pravděpodobností protektivní, vedoucí k získání certifikátu, by pak mělo být provedeno podle posledního výzkumu.
4. V současnosti nám není dostatečně znám výzkum korelace hladiny celkových protilátek (t.j. nejen neutralizačních) s pravděpodobností reinfekce, umožňující obdobně postupovat u celkových protilátek. Pokud by se ukázala podobná korelace jako u protilátek neutralizačních, je vhodné postupovat obdobně, t.j. protektivní hladinu stanovit na základě výzkumu, a uznávat pouze standardizovaná měření.
5. Přítomnost celkových protilátek či neutralizačních protilátek proti specifické variantě viru není zárukou neutralizační aktivity proti jiným virovým variantám, proto je nutné situaci průběžně vyhodnocovat. Například při studii hladiny protilátek u neočkovaných zdravotních pracovníků rok po lehkém průběhu covid-19 byly zjištěny významně nižší účinnosti protilátek proti variantě delta (47 %), než proti variantě alfa (88 %). [6]
6. Z pohledu regulace by na osoby, které mají prokázanou přítomnost celkových protilátek, dávalo smysl hledět jako na osoby, které prodělaly onemocnění covid-19 před neznámou dobou. V situacích, kdy postup závisí nejen na samotném faktu prodělání onemocnění, ale i na datu nákazy, lze pro právní účely stanovit datum právní fikcí.

Vakcinace v kontextu existující imunitní odpovědi

1. Imunizace po prodělané nemoci je bezpečná a může mnohonásobně zvýšit hladinu ochranných protilátek. Podle současného výzkumu první dávka vakcíny při již existující imunitě výrazně zvyšuje hladinu neutralizačních protilátek [7] [8] a pravděpodobně dále zvyšuje ochranu před reinfekcí novými variantami koronaviru [7] [8]. Očkování první dávkou vakcíny je proto vhodné i po proděláním infekce. Žádný regulační orgán nedoporučuje se v takovém případě neočkovat.
2. Imunita získaná v důsledku původního viru nemusí být vůči novým variantám dostačující, a očkování je proto efektivním způsobem posílení imunity. [6]
3. Imunita po kombinaci infekce a jedné dávky vakcíny je podle všeho v průměru srovnatelně nebo i lépe ochranná, než po běžném dvoudávkovém schématu s kratším rozstupem. U osob s předchozí imunitou není jasný benefit podání druhé dávky s běžným rozstupem [7], na druhou stranu není ani známo, že by druhá dávka v takovém případě byla spojena s větším rizikem závažných vedlejších účinků. Je možné, že jedinci s existující imunitou mají při očkování o něco častější vedlejší účinky, ale pouze ty lehčí (únava, bolest hlavy, zvýšená teplota) [9], které rychle odezní a mají na celkový zdravotní stav menší dopad, než potenciální závažnější průběh covid-19. V takových případech by bylo možné druhou dávku významně odložit a považovat osoby s prodělanou nemocí a jednou dávkou vakcíny za plně imunizované.
4. V individuálních případech vážných vedlejších účinků očkování první dávkou vakcíny, které jsou vzácné, je vhodné postupovat individuálně (podobně jako u osob s kontraindikací k vakcinaci např. z důvodu alergické reakce). Systém certifikátů je třeba nastavit tak, aby kdo se ze zdravotních důvodů očkovat nemůže, nebyl za zdravotní omezení trestán např. tím, že by byl nucen platit si opakované preventivní testy. Protože je ale u takového jedince nadále možná infekce a následné šíření viru SARS-CoV-2, je vhodné, aby mu bylo pravidelné testování umožněno bez úhrady (buď ze zdravotního pojištění, nebo formou dotace ze státního rozpočtu).

Nákladová efektivita zjišťování protilátek

1. Zjišťování protilátek má potenciálně význam u pacientů s potlačenou imunitou (imunosuprimovaných), kde lze uvažovat o podání dodatečné (booster) dávky.
2. Plošné zjišťování protilátek se v kontextu vakcinace v současné době zdá zbytečné a neefektivní. Cena standardizovaných testů neutralizačních protilátek výrazně převyšuje cenu vakcín, přičemž potenciální zjištění protilátek není kontraindikací

očkovaní. Proto v současné době nedoporučujeme hradit plošné testování protilátek z veřejného zdravotního pojištění, s výjimkou rizikových skupin pacientů.

Doplňující komentáře

1. Ačkoli v současnosti standardizovaná laboratorní diagnostika pro neutralizační či celkové protilátky není široce dostupná, očekáváme, že tento stav se může změnit. Stanovení hladiny neutralizačních či celkových protilátek spolehlivými testy se v budoucnosti může stát důležitým nástrojem lékařské péče a prevence, obzvláště u rizikových skupin pacientů.
2. Doručujeme podpořit studie korelace protilátkové odpovědi a reinfekce.
3. Nepřítomnost prokazatelných protilátek nevylučuje existenci imunitní ochrany [10,11].
4. Komerčně nejrozšířenější způsoby pro měření specifických protilátek (např. rychlotesty) nejsou kvantitativními testy. Neumožňují tak stanovení hladiny protilátek. Řada dalších testů prováděných v laboratoři neumožňuje rozlišení mezi protilátkami postinfekčními a postvakcinačními.
5. Ochrana po podání první dávky u dvoudávkových vakcín je výrazně nižší, než po podání obou dávek. Zároveň je známo, že ochrana po první dávce proti novým variantám viru není proti symptomatickému onemocnění a hospitalizaci zdaleka tak účinná jako kompletní schéma. Uznání určité naměřené koncentrace totálních protilátek jako ekvivalentu dokončeného očkovaní by v kontextu TNO certifikátů vedlo k paradoxní situaci, kdy by rychlejší cestou k získání certifikátu, než dokončené očkovaní, bylo měření protilátek již po první dávce.

Zdroje

1. Adlhoch, C., Baka, A., Kramarz, P., Kraus, A., Melidou, A., and Omokanye, A. (2021). The use of antibody tests for SARS-CoV-2 in the context of Digital Green Certificates (ECDC) Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Use-of-antibody-tests-for-SARS-CoV-2-in-the-context-of-Digital-Green-Certificates.pdf> [Accessed July 29, 2021].
2. Mallapaty, S. (2021). [A blood marker predicts who gets 'breakthrough' COVID](#). Nature.
3. Khoury, D.S., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T.E., Wheatley, A.K., Juno, J.A., Subbarao, K., Kent, S.J., Triccas, J.A., and Davenport, M.P. (2021). [Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection](#). Nat. Med. 27, 1205–1211.
4. Nguyen, D., Simmonds, P., Steenhuis, M., Wouters, E., Desmecht, D., Garigliany, M., Romano, M., Barbezange, C., Maes, P., Van Holm, B., *et al.* (2021). [SARS-CoV-2 neutralising antibody testing in Europe: towards harmonisation of neutralising antibody titres for better use of convalescent plasma and comparability of trial data](#). Euro Surveill. 26.
5. National Institute for Biological Standards and Control (2020). WHO International Standard First WHO International Standard for anti - SARS - CoV - 2 immunoglobulin (human), NIBSC code: 20/136 Available at: <https://www.nibsc.org/documents/ifu/20-136.pdf> [Accessed July 29, 2021].
6. Planas, D., Veyer, D., Baidaliuk, A., Staropoli, I., Guivel-Benhassine, F., Rajah, M.M., Planchais, C., Porrot, F., Robillard, N., Puech, J., *et al.* (2021). [Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization](#). Nature.
7. Stamatatos, L., Czartoski, J., Wan, Y.-H., Homad, L.J., Rubin, V., Glantz, H., Neradilek, M., Seydoux, E., Jennewein, M.F., MacCamy, A.J., *et al.* (2021). [mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection](#). Science.
8. Reynolds, C.J., Pade, C., Gibbons, J.M., Butler, D.K., Otter, A.D., Menacho, K., Fontana, M., Smit, A., Sackville-West, J.E., Cutino-Moguel, T., *et al.* (2021). [Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose](#). Science.
9. Krammer, F., Srivastava, K., Alshammary, H., Amoako, A.A., Awawda, M.H., Beach, K.F., Bermúdez-González, M.C., Bielak, D.A., Carreño, J.M., Chernet, R.L., *et al.* (2021). [Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine](#). N. Engl. J. Med. 384, 1372–1374.
10. Schwarzkopf, S., Krawczyk, A., Knop, D., Klump, H., Heinold, A., Heinemann, F.M.,

Thümmler, L., Temme, C., Breyer, M., Witzke, O., *et al.* (2021). [Cellular Immunity in COVID-19 Convalescents with PCR-Confirmed Infection but with Undetectable SARS-CoV-2-Specific IgG](#). *Emerging Infect. Dis.* 27, 122–129.

11. Subissi, L., Mulders, M., Friede, M., Van Kerkhove, M., and Perkins, M. (2021). [COVID-19 natural immunity, Scientific brief \(WHO\)](#).