

T01/22: Protilátky proti SARS-CoV-2 (studie)

Studie proběhla jako cyklus EHK označený T01/22. Do studie byli zařazeni všichni účastníci, kteří o účast projevíli zájem na základě e-mailové nabídky k účasti, kterou jsme rozesílali v listopadu 2021. Účast v této studii byla poskytována zdarma.

Stejná studie probíhá paralelně ještě v několika dalších evropských zemích a získané výsledky budou vyhodnoceny jak lokálně (**což právě činíme**), tak později souhrnně za všechny zúčastněné země (výsledky budou samozřejmě zpracovávány anonymně). Jakmile bude k dispozici nějaký výstup z celoevropské studie, budeme účastníky informovat (časový horizont nám ovšem není znám).

Všem účastníkům děkujeme za účast!

Vzorky

V cyklu byly použity dva komerční kapalně vzorky na bázi krevního séra určené pro použití v programech EHK.

Komentář supervizora

Tohoto cyklu EHK se zúčastnilo 91 účastníků, z toho 12 ze Slovenska.

Někteří účastníci uváděli u některých zkoušek (protilátek) v poznámce informaci, že výsledky měření byly nad měřicím rozsahem jejich systému – v takovém případě některá pracoviště ředila, jiná uvedla jako výsledek horní hranici pracovního rozsahu.

Neočekávali jsme, že by výsledky této studie mohly být oslnivě výborné. Přesto jsme ale na úrovni **kvalitativních** výsledků byli příjemně překvapeni velmi dobrou shodou mezi účastníky.

U **kvantitativních** výsledků je situace mnohem horší – v první řadě zde máme problém velké rozptýlenosti jednotek, ve kterých jsou výsledky vydávány (proto v této studii účastníci uváděli jako kód M použitou jednotku) a dále nesrovnatelnost výsledků získaných soupravami různých výrobců. Po rozdělení výsledků do skupin podle jednotek měření (kód M) a výrobců reagentů (kód R) jsou výsledné skupiny velmi malé (jejich četnost jen výjimečně překračuje $n = 10$) a řada výsledků spadá do nehodnotitelných skupinek s četností $n < 5$. Situaci dále komplikoval fakt, že někteří účastníci kvantitativní výsledky vůbec nevedli.

Hodnocení výsledků jsme prováděli pouze na základě kvalitativních výsledků, kde byly vztažné hodnoty určeny jako konsenzus všech účastníků (hranicí pro konsenzus je jako vždy 80% shoda). Hodnocení kvantitativních výsledků je jen doplňkovou informací – tyto výsledky byly hodnocena v rámci skupin uspořádaných podle kódů M+R (viz výše) a hodnoceny byly jen skupiny s četností $n \geq 5$.

Pokud jde o **jednotky** měření, zcela ojedinele si účastníci nevybrali z nabízených položek menu a uváděli „jiné“ jednotky, které nejčastěji doplnili popisem „%“ nebo „RU/mL“.

Podrobnější přehled výsledků naleznete v následujících odstavcích.

Vzorek A

Zkouška	Výsledky a poznámky
(515) SARS-CoV-2 protilátky IgG spike (S)	Kvalitativní: 67x pozitivní, úspěšnost 100 % . Kvantitativní: Nejčastěji zastoupené jednotky BAU/mL a AU/mL. Byly patrné velké rozdíly mezi výrobci, např. pro BAU/mL průměr Abbott 570, zatímco DiaSorin 1780.
(516) SARS-CoV-2 protilátky IgG nucleocapsid (NC)	Kvalitativní: 15x pozitivní, úspěšnost 88 % . Kvantitativní: Jediná skupina s četností $n = 5$ (Text-line), nulová úspěšnost (2x výsledek přibližně 15 U/mL a 3x přibližně 40 U/mL). Jediní 2 účastníci, kteří nevedli pozitivní výsledek, byli ze skupiny Test-Line (výše zmíněné výsledky cca 15 U/mL).
(517) SARS-CoV-2 celkové protilátky (total Ig) spike (S)	Kvalitativní: 26x pozitivní, úspěšnost 100 % . Kvantitativní: Z pohledu četnosti jediná hodnotitelná skupina Roche a jednotky BAU/mL a U/mL. Výsledky v obou jednotkách si byly velmi podobné a příčinou nízké úspěšnosti v obou výše uvedených skupinách bylo spíše to, že někteří účastníci ředili vzorek a jiní uvedli horní hranici měřicího rozsahu.
(518) SARS-CoV-2 celkové protilátky (total Ig) nucleocapsid (NC)	Kvalitativní: 7x pozitivní, úspěšnost 100 % . Kvantitativní: Jediná hodnotitelná skupina Roche a v jejím rámci výborné výsledky.
(519) SARS-CoV-2 protilátky IgM	Kvalitativní: 29x negativní, úspěšnost 100 % . Kvantitativní: Jen 2 hodnotitelné skupiny (Abbott a DiaSorin), v obou případech jednotka index positivity a výborné výsledky.
(520) SARS-CoV-2 protilátky IgA	Kvalitativní: 12x pozitivní, úspěšnost 80 % . Kvantitativní: Jediná hodnotitelná skupina (Euroimmun), jednotka index positivity a dobré výsledky.
(521) SARS-CoV-2 neutralizační protilátky	Kvalitativní: 6x pozitivní, úspěšnost 100 % . Kvantitativní: Neutvořila se žádná hodnotitelná skupina.
Celkové hodnocení vzorku	Jednalo se o doplňující otázku, kde odpovědi nejsou hodnoceny ve smyslu „správná/chybná“. Účastníci vzorek A popsali nejčastěji takto: <ul style="list-style-type: none">• 19x <i>Prodělaná infekce SARS-CoV-2</i>• 18x <i>Úspěšná vakcinace</i>• 13x <i>Pozitivní protilátky proti SARS-CoV-2 bez dalšího upřesnění</i>

T01/22: Protilátky proti SARS-CoV-2 (studie)**Vzorek B**

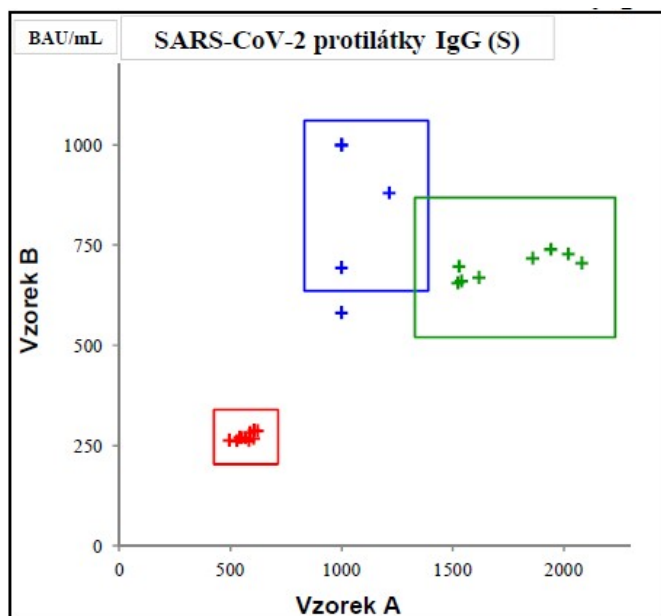
Zkouška	Výsledky a poznámky
(515) SARS-CoV-2 protilátky IgG spike (S)	Kvalitativní: 67x pozitivní, úspěšnost 100 % . Kvantitativní: Nejčteněji zastoupené jednotky BAU/mL a AU/mL. Byly patrné velké rozdíly mezi výrobci, např. pro BAU/mL průměr Abbott 272, zatímco Test-Line 847.
(516) SARS-CoV-2 protilátky IgG nucleocapsid (NC)	Kvalitativní: 16x pozitivní, úspěšnost 94 % . Kvantitativní: Jediná skupina s četností n = 5 (Text-line), úspěšnost 80 % (jediný odlehlý výsledek přibližně 17 U/mL, ostatní přibližně 27 U/mL). Jediný účastník, který nevedl pozitivní výsledek, byli ze skupiny Test-Line (výše zmíněný výsledek cca 17 U/mL).
(517) SARS-CoV-2 celkové protilátky (total Ig) spike (S)	Kvalitativní: 26x pozitivní, úspěšnost 100 % . Kvantitativní: Z pohledu četnosti jediná hodnotitelná skupina Roche a jednotky BAU/mL a U/mL. Příčiny velkého rozptylu výsledků byly stejné jako u vzorku A – viz výše.
(518) SARS-CoV-2 celkové protilátky (total Ig) nucleocapsid (NC)	Kvalitativní: 7x pozitivní, úspěšnost 100 % . Kvantitativní: Jediná hodnotitelná skupina Roche a v jejím rámci výborné výsledky.
(519) SARS-CoV-2 protilátky IgM	Kvalitativní: 10x negativní, 1x neprůkazný, 16x pozitivní, nehodnoceno, nebylo dosaženo konsenzu . Pozitivní výsledky se nejčastěji objevovaly ve skupinách Abbott a DiaSorin, uživatelé souprav ostatních výrobců většinou vzorek hodnotili jako negativní. Kvantitativní: Indexy pozitivity uvedené účastníky se většinou pohybovaly v intervalu 0,7 až 1,7.
(520) SARS-CoV-2 protilátky IgA	Kvalitativní: 14x pozitivní, úspěšnost 93 % . Kvantitativní: Jediná hodnotitelná skupina (Euroimmun), jednotka index pozitivity a poměrně rozptýlené výsledky (nejnižší 5,9, nejvyšší 14).
(521) SARS-CoV-2 neutralizační protilátky	Kvalitativní: 6x pozitivní, úspěšnost 100 % . Kvantitativní: Neutvořila se žádná hodnotitelná skupina.
Celkové hodnocení vzorku	Jednalo se o doplňující otázku, kde odpovědi nejsou hodnoceny ve smyslu „správná/chybná“. Účastníci vzorek B popsali nejčastěji takto: <ul style="list-style-type: none"> • 16x <i>Prodělaná infekce SARS-CoV-2</i> • 15x <i>Úspěšná vakcinace</i> • 15x <i>Pozitivní protilátky proti SARS-CoV-2 bez dalšího upřesnění</i>

Závěr

Výsledky studie potvrdily i pro původce pandemie SARS-CoV-2 dlouhodobé zkušenosti s imunoanalýzou v EHK. Můžeme konstatovat **velmi dobrou shodu** výsledků na úrovni **kvalitativního** hodnocení pro izotypy Ig a antigeny S a NC.

Zcela opačný dojem přineslo hodnocení **kvantitativní** protilátkové odpovědi. Na neuspokojivém výsledku se výrazně podílela značná roztržitost použitých testovacích systémů a jednotek měření (BAU/mL, AU/mL, U/mL atd.). Hodnotitelné skupiny jsme tak měli k dispozici jen pro některé zkoušky a pouze pro Abbott, DiaSorin, Roche a Test-Line. V rámci homogenních skupin (shodná jednotka měření a výrobce reagensí) byly rozptýly výsledků měření přijatelné (zvláště po vyloučení odlehlých hodnot způsobených velmi pravděpodobně nesprávným přepočtem či uvedením neodpovídající jednotky měření).

Nepříjemným překvapením byly výsledky stanovení IgG proti S-proteinu měřené ve standardizovaných jednotkách BAU/mL. Zde byl očekáván „společný jmenovatel“ a tedy i výsledky harmonizované napříč jednotlivými skupinami. Nestalo se, jak ukazuje **graf vpravo**. I přesto, že jednotlivé homogenní skupiny byly poměrně malé (viz počty bodů v grafu), lze konstatovat, že ani existence WHO standardu není zárukou obecně použitelných, široce sdílených kvantitativních výsledků měření IgG protilátek proti S proteinu SARS-CoV-2 informujících o „míře ochrany nositele“.



+ ... R = 1 = Abbott
+ ... R = 140 = Test-Line
+ ... R = 164 = DiaSorin

Obdélníky vymezují oblasti $\pm 25\%$ okolo AV.

T01/22: Protilátky proti SARS-CoV-2 (studie)

Je důležité podotknout, že není možné očekávat, že mezi jednotlivými výrobci budou porovnatelné výsledky vydávané v tzv. „arbitrárních jednotkách“ (AU/mL). Používání „arbitrárních“ jednotek se obecně nedoporučuje právě pro jejich nesrovnatelnost napříč produkty jednotlivých výrobců. Používané systémy by měly poskytovat výsledky v U/mL (dříve IU/mL), kde by porovnatelnost mezi systémy měla být zajištěna.

Součástí studie byla i (nehodnocená) otázka na celkové slovní hodnocení přeložených vzorků, kterou jsme zařadili na podnět organizátorů celoevropského projektu i přesto, že její zařazení je bez dalších informací o klinickém případě diskutabilní. Přesto lze konstatovat, že většina účastníků našla v dané situaci odpovídající/korektní řešení z pohledu laboratoře.

Odborná supervize: RNDr. Vlastimil Král, CSc.
Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem
Centrum imunologie a mikrobiologie
e-mail: vlastimil.kral@zuusti.cz

prof. MUDr. Ilja Stříž, CSc.
Pracoviště laboratorních metod IKEM
Praha
e-mail: ilja.striz@ikem.cz

Přílohy

Jako přílohu této zprávy jednotliví účastníci cyklu dále dostávají:

Název přílohy	Poznámka
Osvědčení o účasti	Dostávají účastníci, kteří splnili podmínky pro jeho vystavení.
Výsledkový list (kvantitativní výsledky)	Dostávají účastníci, kteří uvedli kvantitativní výsledky.
Výsledkový list (kvalitativní výsledky)	Dostávají účastníci, kteří uvedli kvalitativní výsledky.
Komplexní statistika	Pouze pro zkoušky s kvantitativními výsledky a dvěma vzorky.

Přílohy jsou identifikovány svým názvem, označením cyklu a kódem účastníka a jsou určeny pouze pro potřebu účastníka.

Další informace

Závěrečná zpráva s výjimkou příloh je veřejná. Jak účastníkům, tak ostatním odborníkům, jsou na adrese www.sekk.cz volně k dispozici další informace, zejména:

- Souhrnný přehled výsledků tohoto cyklu včetně této závěrečné zprávy.
- Vysvětlení obsahu jednotlivých výše uvedených příloh.
- Kontakt na poskytovatele EHK a na koordinátora EHK a seznam všech supervizorů včetně kontaktů.