

By devaluing the serological test we throw the baby out with the dirty water

F Passariello¹

¹Fondazione Vasculab ONLUS, via Francesco Cilea 280 - 80127 Naples, Italy

submitted: Dec 4, 2021, accepted: Dec 4, 2021, Epub Ahead of Print: Dec 4, 2021

Conflict of interest: None

DOI: [10.24019/jtavr.124](https://doi.org/10.24019/jtavr.124) - Corresponding author: Dr. Fausto Passariello, afunzionale@gmail.com

© 2021 Fondazione Vasculab impresa sociale ONLUS. All rights reserved.

Abstract According to a quite diffuse opinion, also amplified by the media, the serologic test has a limited diagnostic value and is of no use as an indication to the booster dose of a COVID-19 vaccine.

In addition, this point of view was strengthened by a hasting criticism, which appeared in television, social networks and newspapers and was based on a personal interpretation of a paper published in NEJM Oct 2021.

The current article shows how the NEJM paper asserts just the opposite thesis, supporting the serologic test instead.

Details are here provided, especially about the effective antibody/infectivity correlation and the possible threshold value between diseased and healthy people.

The conclusion is that the NEJM paper strongly supports the serologic test, while the quick criticism derived from a biased lecture, in search of the confirmation of a preconception.

Keywords COVID-19, Serologic test, Correlation antibody/infectivity, ROC analysis, Booster dose of vaccine.

The serological test was gradually devalued and relegated to second-choice tests in community screening¹⁻³. Furthermore, it has been found that the level of IgG and neutralizing antibodies decreases over time, making the protection ineffective after about 6 months^{4,5}. Still, there are doubts about the negativity of the serological test as an indication to practice the third dose of vaccine⁶.

Recently added to this skepticism is information that actually devalues the serological test, mainly in the media

(television and social networks^{7,8} and newspapers^{9,10}) based on the reading of a recent Israeli scientific work^{11,12} (<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2109072>), which appeared in the prestigious New England Journal of Medicine (NEJM). Among the observations made against the serological test, those of Prof. Roberto Burioni and Prof. Roberto Cuda stand out.

In summary, the objections raised to the serological test based on the reading of the article consist of:

1- No antibody/infectivity correlation or protection for high antibody titers

The article argues just the opposite, in the summary, in the text and in the discussion. E.g. in the summary on page 1474 it is written "the occurrence of breakthrough infections with SARS-CoV-2 was correlated with neutralizing antibody titers during the peri-infection period" (in the week preceding infection). The same for the peak values in the first month after the second dose.

In particular, there is a **negative correlation between antibody titer and risk of infection**: the higher the titer, the lower the risk of contracting Covid-19 after the second dose of Pfizer vaccine. In addition, **the titer of the IgG antibodies is strongly correlated with the titer of the neutralizing antibodies**.

2-No correlated minimum quantity for protection from Covid-19

On page 1481 there is the sentence quoted by Prof. Burioni⁸ "we could not determine a specific protective titer for either serologic measure that was tested". **It is not a**

claim supported by data or by the description of the adopted method. Generally, the analysis of the ability to discern through a threshold value between healthy and sick subjects is carried out with the **ROC analysis (Receiver Operator Characteristics analysis)**. But nothing is said here and everything is left to the reader's imagination. Really, **not having a threshold value does not mean that it is impossible to find one**, perhaps by another method or by expanding the sample studied or by improving the precision of the measurements or the study protocol. In fact, observing the data reported on page 1479 on the antibody titer, it can be noted how the measures on diseased subjects have a greater dispersion, certainly due to the reduced number of patients compared to control cases: just 22 diseased compared to 103 healthy, which instead show a minor dispersion, selected from a sample of 1497 total cases, drawn from a starting population of 12586 subjects.

Hastily dismissing and totally discrediting a promising method (high title/protection correlation) culpably pushes all those who have not carefully read the original work to abandon a promising line of research.

3-No indication at booster dose for low antibody titers

The text (page 1479) expresses confidence in the possibility of using the serological test to select candidates for a booster dose, even if this statement is not supported from evidence, as well as the criticism relating to the inability to find a threshold value.

4-No information about cellular immunity

It is not at all possible to study cellular immunity with the serological test. Nobody denies it. However, there are no rapid tests for the study of cellular immunity, which

instead can just be carried out in specialized laboratories. Furthermore, a practical and clinical interpretation of cellular immunity tests is not available, which therefore represent an interesting line of research, which perhaps one day will bear tangible fruit.

It is true that, in the absence of antibodies, immunity can be present in the memory of B lymphocytes, which intervene to produce antibodies after a latency time. This holds when antibodies are not detectable. **But this is not the point: in the opposite case, when the antibodies are there, then they have been produced and they tell us that we are protected.**

Conclusions

It is remarkable that **all the work** (11 pages + 12 of appendix, minus 3 lines, on page 1481) **strongly supports the usefulness of the serological test**, while just 3 lines can be interpreted against. Furthermore, these three lines just appear in the discussion, they do not constitute the purpose of the work and are not supported by experimental data, as opposed to all other claims in favor of serological test which are based on a broad experimental basis.

Finally, a global reflection on the article must necessarily note how the objections raised to the serological test attest a hasty reading of the article published in NEJM, aimed at biased only to grasp the arguments in favor of a thesis, disregarding all the other observations in favor of the opposite one.

A question then arises: **why mount a media campaign on data presented in such an evidently biased way and subverting the meaning of a scientific work ?** The only alternative answer might be that **the work was not read, but just leafed through, looking for something that was in line with a preconception.**

Svalutando il test sierologico gettiamo via il bambino con l'acqua sporca

Abstract Secondo un'opinione abbastanza diffusa, amplificata anche sui media, il test sierologico ha un valore diagnostico limitato e non serve come indicazione al richiamo di un vaccino COVID-19.

Inoltre, questo punto di vista è stato rafforzato da una critica frettolosa, apparsa in televisione, social network e giornali e basata su una personale interpretazione di un documento pubblicato su NEJM ottobre 2021.

L'articolo attuale mostra come il documento NEJM affermi invece la tesi opposta, sostenendo il test sierologico.

Vengono qui forniti dettagli, in particolare sull'effettiva correlazione anticorpi/infettività e sul possibile valore soglia tra persone malate e sane.

La conclusione è che l'articolo su NEJM sostiene fortemente il test sierologico, mentre la critica frettolosa è

derivata da una lezione faziosa, alla ricerca della conferma di un preconcetto.

Il test sierologico è stato via via svalutato e relegato a test di seconda scelta negli screening di comunità¹⁻³. Inoltre, si è visto che il livello degli anticorpi (IgG e neutralizzanti) si riduce nel tempo, rendendo inefficace la protezione dopo circa 6 mesi^{4,5}. Ancora, sussistono dubbi sulla negatività del test sierologico come indicazione a praticare la dose di richiamo del vaccino⁶.

A questo scetticismo si è aggiunta ultimamente una informazione che di fatto svaluta il test sierologico, comparsa prevalentemente sui media (televisione e social networks^{7,8} e quotidiani^{9,10}) basata sulla lettura

di un recente lavoro scientifico israeliano ^{11,12} (<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2109072>), apparso nel prestigioso New England Journal of Medicine (NEJM). Tra le osservazioni mosse contro il test sierologico spiccano quelle del Prof. Roberto Burioni e del Prof. Roberto Cauda.

In sintesi, le obiezioni mosse al test sierologico sulla base della lettura dell'articolo sono costituite da:

1-Nessuna correlazione anticorpi/infettività o protezione per alti titoli anticorpali

L'articolo sostiene giusto il contrario, nel sommario, nel testo e nella discussione. A es. nel sommario a pagina 1474 è scritto "the occurrence of breakthrough infections with SARS-CoV-2 was correlated with neutralizing antibody titers during the peri-infection period" **[il verificarsi di infezioni intercorrenti con SARS-Cov-2 (dopo la doppia vaccinazione) era correlato con il titolo degli anticorpi neutralizzanti durante il periodo peri-infettivo (nella settimana precedente l'infezione)].** Lo stesso per i valori di picco nel primo mese dopo la seconda dose.

In particolare, vi è una **correlazione negativa tra titolo anticorpale e rischio di infezione**: quanto maggiore è il titolo, minore è il rischio di contrarre il Covid-19 dopo la II dose di vaccino Pfizer. **Ancora, il titolo degli anticorpi IgG è fortemente correlato con il titolo degli anticorpi neutralizzanti.**

2-Nessun correlato minimo quantitativo per la protezione da Covid-19

A pagina 1481 si trova la frase citata dal Prof. Burioni⁸ "we could not determine a specific protective titer for either serologic measure that was tested" [non siamo riusciti a determinare un titolo protettivo specifico per ciascuna misura sierologica testata]. **Non è un'affermazione supportata da dati o dalla descrizione del metodo adottato.** Generalmente, l'analisi della capacità di discernere tramite un valore soglia tra soggetti sani e malati si svolge con **l'analisi ROC (Receiver Operator Characteristics)**. Ma qui nulla è detto e tutto è lasciato all'immaginazione del lettore. In realtà, **non disporre di un valore soglia non significa che sia impossibile trovarne uno**, magari mediante altro metodo o ampliando il campione studiato o ancora migliorando la precisione delle misure o il protocollo di studio. Infatti, osservando i dati riportati a pagina 1479 sul titolo anticorpale, si nota come le misure sui soggetti malati abbiano una maggiore dispersione, dovuta certamente al numero ridotto di malati rispetto ai casi controllo: 22 malati solo rispetto a 103 sani, che mostrano invece una dispersione minore, selezionati da un campione di 1497 casi totali, tratti da una popolazione di partenza di 12586 soggetti.

Liquidare frettolosamente e con totale discredito un metodo promettente (alta correlazione titolo/protezione) spinge colpevolmente tutti quelli che non hanno letto con attenzione il lavoro originale ad abbandonare una linea promettente di ricerca.

3-Nessuna indicazione al richiamo per bassi titoli anticorpali

Nel testo (pagina 1479) si esprime fiducia sulla possibilità di utilizzare il test sierologico per selezionare i soggetti candidati a effettuare una dose di richiamo, anche se questa dichiarazione non è supportata da riscontri, così come non lo è la critica relativa all'incapacità di trovare un valore soglia.

4-Nessuna informazione riguardo l'immunità cellulare

Non è affatto possibile studiare l'immunità cellulare con il test sierologico. Nessuno lo nega. Tuttavia non esistono test rapidi per lo studio dell'immunità cellulare, che invece possono essere svolti solo in laboratori specializzati. Inoltre, non è disponibile una interpretazione pratica e clinica dei test dell'immunità cellulare, che quindi rappresentano una interessante linea di ricerca, che forse un giorno darà frutti tangibili.

È vero che in assenza di anticorpi l'immunità può essere presente nella memoria dei linfociti B, che intervengono per produrre anticorpi dopo un tempo di latenza. Questo ha valore quando gli anticorpi non sono rilevabili. **Ma non è questo il punto: nel caso opposto, quando gli anticorpi ci sono, allora essi sono stati prodotti e ci dicono che siamo protetti.**

Conclusioni

E' notevole che **tutto il lavoro** (11 pagine + 12 di appendice, meno 3 righe, a pag. 1481) **supporta con forza l'utilità del test sierologico**, mentre solo 3 righe sono interpretabili a sfavore. Inoltre, queste tre righe compaiono solo nella discussione, non costituiscono lo scopo del lavoro e non sono supportate da dati sperimentali, al contrario di tutte le altre affermazioni a favore del test sierologico che sono basate su un'ampia base sperimentale.

Infine, una riflessione globale sull'articolo deve necessariamente notare come le obiezioni mosse al test sierologico testimonino una lettura frettolosa dell'articolo apparso su NEJM, volta a cogliere faziosamente soltanto gli argomenti a favore di una tesi, disconoscendo tutte le altre osservazioni a favore della tesi opposta.

Sorge quindi una domanda: **perché montare una campagna mediatica su dati presentati in modo così evidentemente di parte e sovvertendo il significato di un lavoro scientifico ?** L'unica risposta alternativa potrebbe

essere che **il lavoro è stato non dico letto, ma solo sfogliato, alla ricerca di qualcosa che fosse in linea con un preconcetto.**

References

- 1) Istituto superiore di Sanità. CS N°26_2021 - Gli anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2 persistono nel sangue per almeno otto mesi dopo l'infezione – ISS. May 11, 2021. Available at https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/3f4alMwzN1Z7/content/cc-n%25C2%25B026-2021-gli-anticorpi-neutralizzanti-contro-sars-cov-2-persistono-nel-sangue-per-almeno-otto-mesi-dopo-l-infezione
- 2) FDA - In Vitro Diagnostics EUAs - Serology and Other Adaptive Immune Response Tests for SARS-CoV-2. Nov 22, 2021. Available at <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas-serology-and-other-adaptive-immune-response-tests-sars-cov-2#individual-serological>
- 3) Passariello F. Proposal to amend the requirements for green certification. JTAVR; Dec 2021:6(3) Epub Ahead of Print DOI: [10.24019/jtavr.123](https://doi.org/10.24019/jtavr.123). See also the youtube video <https://www.youtube.com/watch?v=dS2MmBzfukM>
- 4) Ibarondo FJ, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. Letter to the Editor. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 383(11) nejm.org September 10, 2020. DOI: [10.1056/NEJMc2025179](https://doi.org/10.1056/NEJMc2025179)
- 5) Levin EG, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021 Oct 6; DOI: [10.1056/NEJMoA2114583](https://doi.org/10.1056/NEJMoA2114583)
- 6) Zorzetto D. Covid., basta un test degli anticorpi per evitare la terza dose di vaccino? La Repubblica. Salute. 3 Novembre 2021.
- 7) Burioni R. [@RobertoBurioni]. (2021, November, 7). Test anticorpi dopo vaccino non serve a nulla. [Tweet]. Twitter. Available at <https://twitter.com/RobertoBurioni/status/1457453997648908288?s=20>
- 8) Burioni R. [@RobertoBurioni]. (2021, November, 8). Io non mi metto d'accordo con nessuno: io da sempre vi riporto le fonti scientifiche. [Tweet]. Twitter. Available at <https://twitter.com/RobertoBurioni/status/1457725367196729345?s=20>
- 9) Del Giaccio G. Terza dose. Il test sierologico non serve. Il Mattino. Moltosalute 11 novembre 2021.
- 10) Carratelli N. Covid: rebus anticorpi. La Stampa. 9 novembre 2021.
- 11) Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021 Oct 14;385(16):1474–84. DOI: [10.1056/nejmoa2109072](https://doi.org/10.1056/nejmoa2109072)
- 12) Jwon J, Heungsup S, Sung-Han K. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. Letter to the Editor. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2021 Oct 21;385(17):1629-30. DOI: [10.1056/NEJMc2113497](https://doi.org/10.1056/NEJMc2113497)