

## **A SARS-CoV-2 (Covid-19) antitesteket kimutató immunológiai, szerológiai gyorsteszték használhatóságának „alkalmatlanságáról”, „szakmai vállalhatatlanságról” szóló cikk cáfolata**

Az Orvosi Hetilap 161/20 számában megjelent, „A specifikus IgM- és IgG-antitesteket kimutató egyes gyorsteszték értéke a SARS-CoV-2 okozta vírusfertőzés hazai szűrésében című cikk <sup>1</sup> az alábbi konklúziót, végkövetkeztetést fogalmazta meg:

*“Az Anhui és a Clungene – SARS-CoV-2 vírus elleni IgM- és IgG-antitesteket kimutató – gyorsteszték alkalmazása a COVID–19-fertőzés differenciáldiagnosztikájában szakmailag **vállalhatatlan.**”*

*„Vizsgálataink eredményét összefoglalva megállapítottuk, hogy a 2020. április elejei becslést, kb. 2%-os fertőzöttségi prevalencia mellett az általunk vizsgált, magyarországi forgalomba három hete került, COVID–19 IgM/IgG antitestet kimutató gyorsteszték **alkalmatlanok** a COVID–19-fertőzött, aktuálisan fertőző személyek kimutatására...”*

Az írás nagy visszhangot váltott ki többek közt <sup>2</sup> az internet ismert hírportáljain is.

A hírportálok szerkesztői talán le sem közölték volna ezt a cikket, ha tisztában lettek volna egy tudományos cikk szakmai szóhasználatával.

Aki jártas a világ tudományos szakcikkeinek nyelvezetében ugyanis valószínűleg már a címet olvasva felkapta volna a fejét.

### **Alkalmatlan. Használhatatlan. Vállalhatatlan.**

Ezek a szavak, jelzők határozzák meg a cikk hangvételét. .

Bármilyen gyógyszerről, vizsgálati módszerről, orvosi segédeszközről kritikusan szóló hiteles cikk ugyanis rendszerint az alábbi kifejezések valamelyikével szokta összegezni eredményeit, kritikai állásfoglalását:

*A használhatóság „nem igazolódott”, „a vizsgálataink eredményei nem támasztják alá”, „nem találtunk rá bizonyítékot”, esetleg „szignifikáns eltérést/javulást/változást nem tapasztaltunk”.*

Az „alkalmatlan” és „használhatatlan”, illetve „vállalhatatlan” szavak olyannyira ritkák a hiteles, tudományos nyelvezetben, hogy használatuk már önmagában is azt sugallja: olyan mennyiségű és minőségű bizonyíték áll a szerzők rendelkezésére, melyeknek nyilvánosságra hozatalával a cikk tárgyáról további vitákat nyitni felesleges, annak állítása feltétlenül bizonyított.

Vajon tényleg ez az igazság?

Távolról sem. A cikk hangzatos, bulvárlapokban szokásos szóhasználata és végletes végkövetkeztetése már eleve azt sugallja, hogy a cikk szerzőinek valami okból nagyon erős elkötelezettségük van.

**A cikk állítása, konklúziója téves, a bizonyítékok és érvelések tévedéseken, elfogadhatatlan összehasonlításokon, mintavételi eljárásokon alapulnak, az írás számos helyen pontatlan.**

## **1) A CIKK ÁLLÍTÁSÁVAL ELLENTÉTBEN A PCR VIZSGÁLATOK NEM 100 %-OS MEGBÍZHATÓSÁGÚAK**

A cikk célkitűzésként a következőt fogalmazza meg:

*„Munkánkban két gyorseszteszt, az Anhui és a Clungene teszt diagnosztikai teljesítményét értékeltük a fertőzés kimutatásában arany standardnak számító 'real-time' (valós idejű) PCR (a továbbiakban: PCR) vizsgálati eredmények alapján.”*

Valóban, sok helyen a PCR tesztet tartják a SARS-CoV-2 kimutatásának „arany standardjának”, noha ezt a hozzáállást sok közlemény vitatja is.<sup>3</sup>

**A valóságban ugyanis a PCR vizsgálatok sem 100%-os megbízhatóságúak.** A legkomolyabb hibalehetőség a mintavételezés: könnyedén előfordulhat ugyanis, hogy fertőzött személy orr-, vagy garatnyálkahártyájából vett sejtek egyike sem tartalmazza a vírust. Ha a mintát e területen képzetlen egészségügyi dolgozó veszi, a hiba lehetősége hatalmas<sup>4</sup>; egyes szerzők összességében akár **20–30%-ra teszik a téves negatív teszteredmények arányát.**<sup>5,6</sup>

Ezzel együtt, önmagában nem tekinthető hibának a célkitűzés szempontjából a PCR vizsgálatot viszonyítási pontként megjelölni. A szerológiai gyorsesztesztől eltérően a vírus RNS-ének közvetlen kimutatását teszi lehetővé és ezáltal megbízható módszer, hiszen, hamarabb lehet a szervezetben jelen lévő vírust, mint az ellene termelt antitestet kimutatni.<sup>7</sup>

Ám a cikk a későbbiekben, a „*Betegek és módszer*” részben a következőt írja:

*„A gyorsesztesztek diagnosztikai teljesítőképességét a PCR-eredményekhez (fertőzőképesség) viszonyítottuk. A PCR alapján valós pozitív és valós negatív, illetve álpozitív és álnegatív eredmények száma alapján meghatároztuk a gyorseszteszt szenzitivitását és specificitását.”*

Ez a kijelentés egyértelműen elárulja: **a szerzők a PCR vizsgálat eredményeit 100% pontosságúnak állították be**, és ezt az értéket használták a gyorsesztesztek referenciájaként. Ez a félmondat szerintünk azt a feltételezett tévedést tartalmazza, hogy nincs tévesen pozitív vagy tévesen negatív PCR eredmény. Nem nehéz belátni: amennyiben a kísérlet kiértékelését ezen elő-felvetés mellett tették meg, az összes, bármely teszt kapcsán jelentkező hiba a szerológiai tesztek megbízhatatlanságát bizonyítja majd tévesen. Érthetetlen, hogy ez az alapvetően hibás megközelítés miként volt lehetséges, és a vizsgálat kiértékelésénél ezt a tényt miért nem vették figyelembe.

Megemlítendő, hogy az új koronavírus okozta világjárvány következtében kialakult helyzetben sem az Egyesült Államok, sem az Európai Unió bevizsgáló hatóságainak nem volt módja a szokásos, alapos, ám időigényes eljárást lefolytatni. Ehelyett sürgősségi

engedélyezési eljárásokra került sor, amely során a gyártó részletes nyilatkozata, illetve bevizsgálási adatainak bemutatása alapján vették listába az eszközöket. Mindez egyaránt elmondható a PCR és a szerológiai tesztekéről is. Ezt ismerve hiába tekinthető a PCR vizsgálat tekinthető arany standardnak, ha bármely ilyen típusú teszt teljesítőképességi adatai ugyanúgy megkérdőjelezhetőek, ahogy a szerológiai tesztekéi.

## **2) A VIZSGÁLAT ALANYAI NEM VÉLETLENSZERŰ MINTÁT KÖVETTEK; NEM ISMERT A VIZSGÁLT ALANYOK SZEMÉLYE, MEGOSZLÁSA TÉRBELI ÉS IDŐBELI SZEMPONTBÓL. NEM TISZTÁZOTT, HOGY BETEG VAGY EGÉSZSÉGÜGYI DOLGOZÓ-E AZ ALANY**

A „Módszer” szakasz rövid összefoglalása a következőt írja:

*„2020. március 16. és április 14. között intézetünk 20 120, COVID–19-fertőzéssel kapcsolatos rekordot küldött be az országos adatszolgáltató rendszeren keresztül. Ebben 4140 személynél csak IgM és IgG jelenlétét kimutató gyorsesztesztvizsgálat történt; 3210 személynél csak PCR-teszt, 1654 személynél pedig PCR és gyorsesztesztvizsgálat (Anhui: 625, Clungene: 1029) végzésére maximum 3 nap eltéréssel is sor került.”*

Értelmezve a számokat adódik a következtetés, hogy a 20 120 minta 16 362 személyhez tartozott. Mint írják, 1 654 esetben mindkét tesztet elvégezték. Logikus a következtetés, hogy 3 758 esetben olyan embereket teszteltek, akiknél már megelőzőleg ugyanazt a típusú tesztet egy, vagy több alkalommal elvégezték. (A cikkből kiderül, hogy a PCR az IgM és IgG tesztek külön rekordot képeztek.) Sajnos nem derül ki e tesztek megoszlása sem a módszerek, sem a tesztalanyok között – mint ahogy az sem, mennyi idő múlva és minek a hatására ismételték meg a tesztet.

Arról sem kapunk információt, **mi alapján választották ki azt az 1654 esetet, amikor mindkét típusú tesztet elvégezték**, s az így nyert adatok, amelyek lényegében **a cikk tárgyát képezték**, milyen arányban származtak egészségügyi dolgozóktól, illetve páciensektől; azoknak **milyen volt a** térbeli és mintavételezés idejét tekintett **megoszlása**. Azaz a vizsgálat alanyai nem véletlenszerű mintát követtek, és azt sem lehet a cikkből megállapítani, hogy vajon az esetlegesen a vírusfertőzés enyhébb vagy súlyosabb tüneteit mutatóktól a mintavételek a fertőzés elkapásától számítva milyen időtávon történtek meg.

## **3) AZ ELSŐ GYORSTESZTVIZSGÁLAT EREDMÉNYÉNEK FIGYELEMBEVÉTELE NEM MEGALAPOZOTT, HIBÁS KONCEPCIÓ ABBAN AZ ESTBEN, HA A PCR-VIZSGÁLAT ESETÉBEN UGYANAKKOR ELÉG VOLT EGYETLEN, BÁRMELYIK VIZSGÁLAT POZITÍV EREDMÉNYE**

Még nagyobb problémának tűnik a következő ellentmondás:

*„Több személynél több alkalommal történt gyorsesztesztvizsgálat. Ezek eredményei közül az első alkalommal kapott eredményt használtuk. Pozitívként soroltuk be a személyt akkor, ha akár IgM-, akár IgG-pozitivitást jelzett a gyorseszteszt.”*

*„Egyeseknél több alkalommal is történt PCR-vizsgálat. Ha ezekből bármelyik PCR-eredmény*

*pozitív volt, akkor azt PCR-pozitívnak tartottuk.”*

Ismert tény, hogy a vírus jelenléte hamarabb kimutatható a szervezetből, mint a kórokozó ellen termelt ellenanyagok bármelyike. Ennek tükrében **magyarázatra szorulna, hogy vajon mi indokolta, hogy a szerológiai gyorsteszteknél mindenképpen az első eredményt vegyék figyelembe** – holott a PCR vizsgálatokat viszont pozitívnak interpretálták, ha az ismételt tesztek bármelyike pozitív eredményt adott.

#### **4) A GYORSTESZT ABLAKPERIÓDUSÁNAK FIGYELMEN KÍVÜL HAGYÁSA, A VIZSGÁLATOT VÉGZŐ SZEMÉLY OBJEKTIVITÁSÁNAK MEGKÉRDŐJELEZHETŐSÉGE**

Fentiek tükrében például, amennyiben ugyanazon személytől vett minta első, második vagy harmadik PCR tesztje, amelyek között napok telhettek el, pozitív lett, azt pozitívnak tekintették, ám az egyazon időpontban végzett szerológiai teszt elsőre IgM és IgG negatív volt és csak később mutatott pozitivitást, az azt jelenti, hogy a betegség első, úgynevezett ablakperiódusában a vírus már igen, de az ellene termelő IgM antitest még nem volt kimutatható az alany szervezetében. Ez rámutat a cikkben fentebb idézett kijelentés súlyos ellentmondásosságára. Emellett, mivel ésszerűtlen megismételni egy vizsgálatot, ha az első eredményt veszik figyelembe, logikusnak tűnhet a következtetés, hogy e döntés már a vizsgálat elvégzése után születhetett meg. Mi lehetett ennek az oka?

Az utólagos döntés ténye súlyosan megkérdőjelezi a vizsgálatot végző személy objektivitását.

Lehetséges – bár nagyon valószínűtlen – magyarázat volna, hogy a kutatás elvégzői ne lettek volna teljes mértékben tisztában azzal, hogy a szerológiai gyorstesztek kimutatta ellenanyagok detektálható mennyiségben a megfertőződést követő néhány nap során, az ablakperiódusban nem mutathatóak ki. Ám, mivel erre a tényre maga a cikk is felhívja a figyelmet:

*„Korlátjuk, hogy az antitestek megjelenéséig tartó, kb. 5–7 napos ablakperiódusban nem jelzik a fertőzést, negatív eredményt adnak”*

az eredmények ilyen módon történő kiértékelésénél óhatatlanul is felvetődik az olvasóban, vajon miért kerülhetett sor egy vélhetően komoly, az eredményekre szignifikáns hatást gyakorló megközelítésre.

Itt kívánjuk megjegyezni, hogy egy ilyen teszt teljesítményének megállapításához és használhatóságának eldöntéséhez csak egy alaposan megtervezett kísérletsorozat alkalmas. Egy ilyen független vizsgálatot például a World Health Organization-nel (WHO) együttműködve a University Hospitals of Geneva (HUG) is végez, amelynek vizsgálati protokollja az interneten is elérhető.<sup>8</sup>

#### **5) A TESZTELT BETEGEK SZEMÉLYE, ANAMNÉZISE, AKTUÁLIS ÁLLAPOTA, AZ A TÉNY, HOGY BETEG VAGY EGÉSZSÉGÜGYI DOLGOZÓ, ELFOGADHATATLAN MÓDON ISMERETLEN MARADT**

A „Módszer” szakasz első bekezdése nyilatkozik a minták eredetéről:

*„A vizsgálati minták a vizsgálati időszakban a Semmelweis Egyetem dolgozóitól, az itt kezelt betegektől, valamint fővárosi és Pest megyei és Fejér megyei egészségügyi intézményekben dolgozó vagy ott kezelt személyektől érkeztek laboratóriumunkba.”*

Ebből azonban **nem derül ki**, a megvizsgáltak között **milyen arányban voltak páciensek és egészségügyi dolgozók, mint ahogy az sem, vajon hány százalékuk volt** – tesztek vagy más módszerek által – **igazolt koronavírus fertőzött, és ha igen, vajon a mintavételek a betegség milyen fázisában történtek**. A tesztelt betegek anamnézise és aktuális állapota is ismeretlen maradt.

## **6) A VIZSGÁLT SZEMÉLYEK AZONOSÍTÓIT ÉRTHETETLEN MÓDON IRREVERZIBILIS MÓDON TÖRÖLTÉK**

A mintavétellel kapcsolatos kérdésekre választ kaphatnánk, ha megtekinthetnénk az adatokat. A cikk azonban jelzi, hogy erre nincs lehetőség:

*„A személyek azonosítását taj szám alapján egy munkatárs [...] végezte, a társítást követően az azonosítókat irreverzibilisen törölte.”*

Mivel egy személynél több vizsgálat is történt, nem állapítható meg e vizsgálatok típusa és egymáshoz képest vett eredménye sem. **Érthetetlen, mi szükség volt a törlésre**, hiszen ezzel nemcsak az összetartozó mintákhoz való hozzáférést, hanem azok későbbi, más kutatások céljából történő felhasználását is megghiúsították., Érthetetlen, hogy miért nem lehetett az adatokat a szakirodalomban ismert és szokásos módon anonimizált formában megőrizni?

**A teljesen megalapozatlan törlés alapvetően megkérdőjelezi a kutatás objektivitását, hitelességét.**

## **7) A CIKK TARTALMÁVAL ELLENTÉTEBEN A PCR-VIZSGÁLATOK ÉS GYORSTESZTEK ELVÉGZÉSÉNEK SORRENDJE ÉS A KÖZTÜK ELTELT IDŐ NEM IRRELEVÁNS**

A „Módszer” szakasz egyik már idézett tagmondata önmagában is komoly aggályokat vet fel a vizsgálattal kapcsolatban.

*„1654 személynél pedig PCR és gyorstesztvizsgálat (Anhui: 625, Clungene: 1029) végzésére maximum 3 nap eltéréssel is sor került.”*

Tudvalevő, s az előző pontban a cikk megfelelő mondatát is idéztük, hogy a PCR tesztekhez képest a szerológiai gyorstesztek néhány nap késéssel mutatják ki a vírus, pontosabban az ellene termelt antitest jelenlétét.

Az IgM ellenanyag általában a megfertőződést követő 5–7. napon jelenik meg, és jelenlegi ismereteink szerint a vírussal közel egyidőben tűnik el a vérből. (Igaz, más SARS-koronavírus kapcsán leírták, hogy esetenként hosszú távon kimutatható<sup>9</sup>.) Az IgG később kezd el termelődni, ám tartósan jelen marad a vérben. Ez alapján elmondható, hogy **a vírus (PCR), az IgM, és az IgG időablakai eltérőek; a mintavétel időpontja döntően befolyásolja a kapott**

## **eredményeket.**

Ennek tükrében bántó mértékben hiányzik az információ – ami a tudományos objektivitás szempontjából igen lényeges lenne –, hogy **az esetek mely hányadában végezték el hamarabb a PCR tesztet, illetve hány esetben a gyorsesztesztet.** Ugyanígy azt sem tudni, **átlagosan mennyi idő telt el a két vizsgálat között, illetve, hogy a felhasznált mintákat vajon ugyanazon időpontban vették, vagy sem** (a PCR és a szerológiai tesztek elvégzéséhez más emberi minta szükséges).

E problémákra a cikk is felhívja a figyelmet, amikor a vizsgálat korlátairól beszél: „*A gyorseszteszteredmény és a PCR-pozitivitás közötti temporális kapcsolat pontos definiálására nem volt elég adatunk.*”

## **8) A GYORSTESZTHEZ HASZNÁLT SZÉRUMRA VONATKOZÓAN A MINTAVÉTELEZÉS, -SZÁLLÍTÁS, ÉS TÁROLÁS KÖRÜLMÉNYEI NEM ISMERTEK**

A „*Betegek és módszer*” szakasz számos további ponton is kérdéseket hagy maga után.

Bár a cikk közli, hogy a gyorsesztesztek esetében „*A méréshez natív vérből nyert szérumot használtunk.*”, nem tudunk meg információkat a mintavételezés, -szállítás, és -tárolás körülményeiről, holott azok döntően befolyásolhatják az eredményeket. Amennyiben a vér vételezését követően mintegy 15–20 percen belül nem értékelik ki a tesztet, illetve, nem történik meg haladéktalanul a szérum elválasztása, hamis eredmény születhet. Ugyanez akkor is megtörténhet, ha a levett vért, vagy az abból nyert plazmát nem megfelelő körülmények között tárolják. E figyelmeztetések a gyártók leírásaiban is szerepelnek.

## **9) A GYORSTESZT VIZSGÁLATOKNÁL A NEGATÍV KONTROLL LEÍRÁSÁNAK HIÁNYA**

A PCR tesztek elvégzésekor „*Minden egyes futtatás során pozitív és negatív kontroll alkalmazására is sor került.*” – ezek eredetéről azonban nem kapunk információt. Itt kell megemlítenünk, hogy a gyorsesztesztek ellenőrző klinikai vizsgálatainál is minden esetben az egyik fontos tényező, hogy azokat olyan mintákkal is teszteljék, amelyek még a mostani SARS-Cov-2 járvány előttiiek, ezzel biztosítva, hogy megállapítható legyen, hogy a teszt vajon ezeket ténylegesen milyen arányban jelzi negatívnak. Mivel a cikk nem számol be a gyorsesztesztekkel kapcsolatban ilyen negatív kontrollról, jogosnak tűnik a feltételezés, hogy azokat nem is alkalmazták; ez esetben pedig az információ is hiányzik, hogy vajon miért nem.

A cikknek a negatív kontrollra vonatkozó állítása nincs alátámasztva, ezért ez önmagában megkérdőjelezi a cikkben elvégzett vizsgálatok hitelességét.

## **10) AZ ARANY STANDARDNEK TEKINTETT PCR-VIZSGÁLAT NINCS STANDARDIZÁLVA, EZÉRT AZ OBJEKTÍV ÖSSZEHASONLÍTÁS NEM LEHETSÉGES**

Ugyancsak e szakaszban szerepel a következő bekezdés:

*„Logisztikai problémák miatt a folyamat során a PCR-vizsgálat egyes elemeihez felhasznált reagensek gyártói, beszállítói változtak. (Kérésre a mérési jegyzőkönyveket és a pontos reagensspecifikációkat a járvány vége után az érdeklődők számára betekintésre megmutatjuk.)”*

Aligha akad olyan ember, aki kételkedne abban, hogy a jelenlegi rendkívüli gazdasági helyzetben logisztikai problémák léptek fel. **Ugyanakkor, a PCR vizsgálat eredményeit 100%-nak tekinteni és a gyorsteszteket azokhoz hasonlítani olyankor, ha az „arany standardnak” tartott és használt eljárás lefolytatása egyáltalán nem volt „standardizálva”, tudományos szempontból megkérdőjelezhető döntésnek tűnik.** A különböző gyártóktól származó PCR tesztek és az RNS extrakciójához használatos kitek gyártóról gyártóra változnak, azaz a vizsgálat során vélhetően különböző teljesítőképességű PCR tesztekkel hasonlították össze a két gyorsteszt terméket. Ez kísérlettervezés szempontjából aggályokat vet fel és véleményünk szerint komoly hatással lehet a kapott eredmények megbízhatóságára. Nem tudhatjuk például, hogy a különböző PCR tesztek közötti esetleges, és remélhetően azonos berendezésen futtatott beállító tesztjei között milyen esetleges teljesítménykülönbségek léphettek fel. Erre a tényre alapozva pedig elég nehezen képzelhető el, hogy a kapott adatok tekintetében ne léphetett volna fel komoly összehasonlíthatósági probléma. Magyarán kívánna az a döntés is, amely szerint **a részletes adatokat a járvány vége után lehet csak megtekinteni** – vagyis, egy olyan időpontban, amikor a tesztelés gazdasági jelentősége várhatóan a töredéke lesz a jelenleginek.

A korábbiakhoz hasonlóan ez ismét olyan döntésnek tűnik, amely a vizsgálat valós kontrollját ellehetetleníti.

\* \* \*

A vizsgálat megtervezésének, módszereinek, illetve elő-felvetéseinek kapcsán felvetett eddigiekben tárgyalt hiányosságok, már önmagukban is indokoltá teszik az eredmények és az azokból levont következtetések kritikáját, azok hitelességének megkérdőjelezését.

Az alábbiakban részletezettek azonban a már eddig tárgyaltaktól függetlenül is hitelességi kérdéseket vetnek fel a vizsgálattal kapcsolatban.

## **11) A PCR-VIZSGÁLATOK ÉS GYORSTESZTEK KÖZÖTTI A PREVALENCIA KÜLÖNBÉSÉG ANOMÁLIÁJA, ERRE VONATKOZÓ VIZSGÁLAT HIÁNYA, A „KÉNYELMI MINTAVÉTELEZÉS” ELFOGADHATATLANSÁGA**

A – mint már említettük, 100%-os megbízhatóságúnak beállított – PCR vizsgálatok eredményei a következőképp alakultak:

*„Laboratóriumunkban a 4864, PCR-rel vizsgált összes személy közül 308 volt PCR-pozitív (a PCR-pozitivitás prevalenciája 6,3% volt). Az 1654, PCR-rel és gyors teszttel is vizsgált beteg esetében ugyanez az arány 3,1% volt.”*

A tudományos cikkekben megszokott mintanagysághoz képest **hatalmas számokról van szó.** Ennek tükrében azonban felvetődik a kérdés: vajon **miért nem vizsgálta meg senki, minek**

**lehet köszönhető a csak PCR-rel vizsgált és a mindkét módon tesztelt minták közt mutatkozó, szignifikáns méretű prevalencia-különbség.**

Vajon van-e különösebb oka, hogy a második mondatban – a mindkét teszttel vizsgált személyeknél – a „beteg” szót használták? Arra utal ez esetleg, hogy a tesztek megismétlésére csak betegek (és/vagy tüneteket mutató emberek) esetében került sor, az egészségügyi dolgozóknál (esetleg azok, illetve a betegek kontaktjainál, családtagjainál stb.) nem? Ha így történt, a várakozások alapján pont ellenkező előjelű prevalencia-különbségre kellene számítani.

A szerzők ugyanakkor hivatkoztak a hivatalos hazai prevalencia-adatokra is:

*„A SARS-CoV-2 hazai populációs prevalenciáját (1652/10 millió, kerekítve 0,01%) a 2020. április 16-án a koronavirus.gov.hu honlapon közölt adatok alapján számítottuk”*

Az általánosan elfogadott nézetek szerint a hazai elterjedést ez az adat aligha tükrözi, tekintve, hogy az sem a tünetmentes, sem a más okokból semmilyen statisztikában meg nem jelenő tüneteket mutató fertőzötteket nem tartalmazza. A cikk az adatok értékelését korlátozó tényezők között az alábbiakat említi:

*„A nálunk észlelt 6%-os PCR-pozitivitás valószínűleg nagyobb, mint az általános magyar populációban. A vizsgált betegek között döntően a fővárosi és Pest megyei kórházak és a Semmelweis egyetem dolgozói, betegei és kontaktjai szerepeltek. ugyanakkor ezzel a kényelmi mintavételezéssel történt elemzésünknek a célja a gyors adatközlés elősegítése volt.”*

Örvendetes, hogy a szerzők felhívják a figyelmet a „kényelmi mintavételezésre”, ám nem tűnik a tudományos módszer követésének, hogy ennek tükrében (a) nem kíséreltek meg korrekciós becslést adni a hivatalos adatokhoz képest, (b) nem vizsgálták meg, vagy nem tették közzé a szerintük aránytalanul magas prevalencia érték ismeretében az érintettek térbeli, időbeli eloszlását, és (c) nem tették fel a kérdést, mivel magyarázható, hogy akiknél mindkét típusú tesztet elvégezték, csak 3,1%-os prevalenciát mutatott a PCR-vizsgálat.

Az a tény, hogy a vizsgálatot végzők a magas prevalencia érték ellenére nem vizsgálták az érintettek térbeli, időbeli eloszlását, a vizsgálati eredményeket teljes mértékben hiteltelenné teszi és ennek elmaradása nem írható a véletlen számlájára.

## **12) A VIZSGÁLATBAN KAPOTT PCR-VIZSGÁLATOKHOZ VISZONYÍTOTT JÓVAL NAGYOBB ARÁNYÚ „HAMIS” POZITÍV GYORSTESZT EREDMÉNYEK A SZAKIRODALOMBAN LEÍRTAKNAK HOMLOKEGYENEST AZ ELLENKEZŐJE:**

### **A SZAKIRODALOM ÉPPEN A HAMIS NEGATÍV EREDMÉNYEK MAGAS ARÁNYÁT EMELI KI**

A cikk 1. táblázata foglalja össze a PCR tesztek és a gyorstesztek egymáshoz képest vett eredményeit.

Összegezve ezeket, amíg a PCR teszt (a két gyorsteszttel összehasonlítva) 3,36%, illetve 3,01%-ban adott pozitív eredményt, a két gyorsteszt (bármely antitestre) 27,15%-ban, illetve 15,83%-ban bizonyult pozitívnak.



Egyrészt, ezen eredmények a cikkben összegzett értelmezése az (1)–(10) pontokban írtak miatt igencsak kérdéses.

Másrészt, meglepő, hogy a vizsgálat elvégzői nem gondolkodtak el azon, **miként lehetséges, hogy a gyorsteszték ennyivel nagyobb arányban adtak pozitív eredményt, mint a PCR tesztek, holott a szerológiai tesztekkel kapcsolatban a legtöbb forrás nem a „hamis pozitívok”, hanem a „hamis negatívok” magas arányát emeli ki, mint legfontosabb megbízhatatlansági tényező.** Példa erre WHO állásfoglalása, amely a gyorstesztékkel kapcsolatban a legszkeptikusabbak közé tartozik<sup>10</sup>. A cikk által is hivatkozott olasz forrás egy másik teszt kapcsán ugyancsak a „hamis negatív” eredményeket találta a legnagyobb problémának<sup>11</sup>. E kutatásban a „hamis pozitív” teszt a kontrollként használt SARS-CoV-2 PCR negatív csoportban nem volt, és a kórházban ápoltak PCR negatív csoportban is egyetlen akadt. (Azon esetek, amikor a gyorsteszt eredménye IgG pozitív/IgM negatív volt, a PCR teszt pedig negatív, magyarázhatóak azzal, hogy a vírus már nem, ám az ellene termelt IgG továbbra is jelen volt a szervezetben – jóllehet, ha a vizsgálat ekkor is a PCR teszthez viszonyította a gyorsteszték, ezt ugyanúgy az utóbbiak hibájaként interpretálta. Ám az eltérés nemcsak ebben, hanem az IgM pozitív/IgG negatív, és az IgM+IgG pozitív csoportban is jelentkezett.)

Ebből következően szintén érthetetlen, **miért nem jelentkeztek e „hamis negatív” eredmények a vizsgálatban.** E „hamis negatívok” – amikor a PCR teszt eredménye pozitív, a szerológiai teszté viszont negatív – a korábban már ismertetett ablakperiódusnak köszönhetőek. A Clungene teszt esetében az 1. táblázat alapján ez az érték 2,33%, ami különösen annak a tükrében tűnik rendkívül jónak, hogy e termék használati útmutatójában ennél rosszabb adat szerepel.

Mind a gyorsteszt eredmények kiugróan magas „hamis pozitív”, mind a váratlanul alacsony „hamis negatív” száma **ellentmond minden szakirodalmi adatnak.** Ennek ismeretében **okvetlenül érdemes lett volna mindkét jelenséget részletesebben is megvizsgálni** – ez azonban nem történt meg.

Az a tény, hogy a szakirodalommal teljesen ellentétes adatokat nem ellenőrizték, nem vizsgálták, arra utal, hogy nem a szakmai, tudományos alaposág, hanem a vizsgálat előre eltervezett elmarasztaló konklúziója volt a cikk megírásakor az elsődleges szempont.

### **13) A PCR-TESZTEKET NEM SIKERÜLT REPRODUKÁLHATÓ MÓDON ELVÉGEZNI**

A „hamis pozitív” eredmények nagy száma, a csak PCR teszttel és a PCR és szerológiai teszttel vizsgált minták közti szignifikáns (PCR-)prevalencia eltérés, a kétféle teszt eredményeinek eltérő értékelése, valamint a tény, hogy a *„PCR-vizsgálat egyes elemeihez felhasznált reagensek gyártói, beszállítói változtak”* **együttesen azt a lehetséges magyarázatot engedik körvonalaztatni, hogy a PCR tesztekkel valamilyen okból nem sikerült az ilyen esetekben elvárható, reprodukálható módon elvégezni.**

### **14) NEGATÍV ÉS POZITÍV PREDIKTÍV ÉRTÉKEK FOGALMÁNAK HIBÁS ÉRTELMEZÉSE AZ**

## ELTÉRŐ PREVALENCIA ÉRTÉKEK ÉS A SZAKIRODALOM TÜKRÉBEN, A GYORSTESZTEK JELENTŐSÉGE ADOTT KÖZÖSSÉG FERTŐZÖTTSÉGÉNEK MEGÁLLAPÍTÁSÁRA

A cikk bevezeti a negatív és pozitív prediktív érték fogalmát (NPV és PPV). Érdeemes ismertetni a szerzők definícióit:

*„A negatív prediktív érték (NPV) ebben az esetben a következő kérdést válaszolja meg: a gyorsteszt negatív (IgM és IgG-) eredménye milyen arányban tartozik PCR-negatív (nem fertőzőképes) személyhez? A pozitív prediktív érték (PPV) ebben az esetben a következő kérdést válaszolja meg: a gyorsteszt pozitív (IgM és/vagy IgG-) eredménye milyen arányban tartozik PCR-pozitív (fertőzőképes) személyhez?”*

Ezek alapján számítja ki a gyorstesztek általános használhatatlanságát „igazoló” adatokat:

*„6%-os PCR-pozitivitás mellett az Anhui teszt pozitív és negatív prediktív értéke <10%, illetve 94,48%. A Clungene teszt esetében ugyanezek az értékek 13%, illetve 95,38%.”*

A kutatók szerint lesújtó adatok – amelyeket a nemzetközi irodalom nem igazol – azonban három szempontból is megkérdőjelezhetőek.

Egyrészt, mint már említettük, **súlyos hiba volna a PCR tesztek megbízhatóságát 100%-osnak tekinteni**, még abban az esetben is, ha annak hibátlan megvalósítását kellő mennyiségű információ erősítené meg.

Másrészt, **a tesztek működéséből fakad, hogy alacsony prevalencia értékek mellett az adatok kevésbé megbízhatóak**. Leegyszerűsítve, ezt a következő példán lehet bemutatni. Ha 2%-os prevalenciát feltételezünk, 100 emberből 2 lesz érintett a betegségben. Következésképp, ha egy teszt 100 esetből 4-szer ad pozitív eredményt, legjobb esetben is 50% eséllyel mutatja ki a betegséget, két esetben téved. (Rosszabb esetben, ha az egyik tényleges beteget nem is jelezte, 75% eséllyel az egészséges embert jelzi betegnek, míg a beteget csak 50% eséllyel mutatja ki.) Annál nagyobb mennyiségű adatra van szükség a pontos prediktív értékek meghatározásához, minél ritkább maga a betegség (és annál nagyobb mértékben „rontja” az eredményeket már egyetlen téves teszteredmény is). Mindez nem a vizsgált két gyorsteszt, még csak nem is a SARS-CoV-2 gyorstesztek, hanem maguknak a gyorsteszteknek (sőt, tág értelemben véve magának a tesztelésnek) a természetéből fakad. (Számos tudományos publikáció – például: <sup>12</sup> – foglalkozik e jelenség magyarázatával, ugyanakkor megemlítendő, hogy a valódi értékeket csakis a tényleges igazsághoz, vagyis egy elméleti, 100%-osan megbízható tesztelési módszerhez képest lehet meghatározni.)

Harmadrészt, a gyakorlatban a megfelelő statisztikai sokaság mégis rendelkezésre állhat. Akár a 2%-os, akár a 6%-os prevalencia értéket fogadjuk el, mivel emberről emberre terjedő kórokozóról van szó, **egy-egy vizsgálati helyszín prevalencia értékei ettől döntően különbözőek lesznek**. Példaként véve egy olyan bérházat, ahol 100 személy lakik, nagyon kicsi az esélye, hogy az adott helyszínen pontosan 2 vagy 6 fertőzött éljen. (Különösen akkor, ha e személyek nem is egy háztartásban tartózkodnak.) A valóságban, ha a házban már megjelent a fertőzés, a tényleges prevalencia jó eséllyel még a szükséges óvintézkedések betartása mellett is drasztikusan emelkedni fog, vagyis, a fertőzöttek száma akár 20, vagy még nagyobb is lehet. Ugyanakkor, ha a házban még nem jelent meg a fertőzés, a

prevalencia értéke a helyszínen 0 marad egészen addig, míg a vírust kívülről be nem hurcolják. Az előbbi modell alapján könnyedén végiggondolható: **a gyorsteszték jelentősége hatalmas, ha egy-egy adott közösség (irodaház, gyár, iskola, idősek otthona stb.) szisztematikus tesztelésére használják őket, hiszen ilyenkor még a hamis negatív vagy pozitív eredmények ellenére is jó eséllyel megmutatják, jelen van-e a vírus a helyszínen.** Ebből a szempontból is sajnálatos, hogy a vizsgálat mintaanyagairól nem derült ki, vajon milyen kontakt-kapcsolatban álltak egymással, így az sem, hogy bármely teszt pozitív eredményei milyen tér-, kontakt-, vagy időbeli összefüggést mutattak.

#### **15) A CIKK VÉGKÖVETKEZTETÉSÉVEL ELLENTÉTBEN A VIZSGÁLT SZEROLÓGIAI GYORSTESZTEK ALKALMASAK ARRA, HOGY ADOTT KÖZÖSSÉGEK Covid-19 FERTŐZÖTTségÉT MÁS TESZTEK EREDMÉNYEIVEL, ILLETVE A FENNÁLLÓ TÜNETEK ORVOSI KIVIZSGÁLÁSÁVAL EGYÜTTESEN ÉRTELMEZVE MEGÁLLAPÍTSÁK**

A cikk „*Megbeszélés*” szakasza sem mentes ellentmondásoktól, megalapozatlannak tűnő kijelentésektől.

A konkrét adatok ismertetése után a következő mondat szerepel:

*„Ezek az arányok egyértelműen jelzik, hogy a gyorsteszték a betegség kimutatására, az aktuális fertőző állapot szűrésére alkalmatlanok.”*

**A gyorsteszték, függetlenül a vizsgálat eredményeitől, a gyártók által kibocsátott termékleírás és használati utasítások tanúsága szerint sem alkalmasak annak eldöntésére, hogy valaki fertőző, vagy sem, hiszen nem a vírus, hanem az ellene termelődő antitestek jelenlétének kimutatására szolgálnak.**

Hasonlóképp, az antitestek jelenlétéből nem lehet következtetni magára a betegségre, ha azt, mint annak tüneteinek fennállását értelmezzük. (Erre történetesen a vírus jelenlétéből sem lehet következtetni.) A gyorsteszték, ahogy azt számos forrás tisztázza, azt mutatják ki, hogy egy adott személy – akár a közelmúltban, akár régebben – megfertőződött-e már.

A cikk konklúziója már azért is értelmezhetetlen, mert **még a gyorsteszték gyártói, forgalmazói is leszögezik: a szerológiai teszt önmagában nem orvosdiagnosztikai értékű, annak eredményét mindig más tesztek eredményeivel, illetve a fennálló tünetek orvosi kivizsgálásával együttesen kell értelmezni** (Ez a protokoll nemcsak a „hamis negatív”, hanem a „hamis pozitív” eredmények okozta problémákat is kiküszöböli).

#### **16) A PCR-VIZSGÁLATTAL ELLENTÉTBEN A GYORSTESZT ALKALMAS ARRA IS, HOGY TÜNETMENTESSÉG ESETÉN IS KIMUTASSA, HOGY A BETEG MÁR ÁTESETT-E A BETEGSÉGEN. A CIKK SZERZŐI ALAPVETŐEN NINCSENEK TISZTÁBAN A SZEROLÓGIAI TESZT CÉLJÁVAL, ALKALMAZÁSÁVAL ÉS TULAJDONSÁGAIVAL.**

Az „alkalmatlanság” lehetséges magyarázataként a következőket olvashatjuk:

*„A tesztek nagyon alacsony teljesítményjellemzői mögött nem feltétlenül a gyártó alkalmatlansága áll. A vírus replikációs rátája óriási, ennek megfelelően a strukturális*

*plaszticitása miatt nem lehetetlen, hogy a kínai szerológiai kitek részben vagy teljesen más vírusantigéneket tartalmaznak, mint amelyek az európai/hazai fertőzésekben jelen vannak.”*

Nem áll rendelkezésre sem irodalmi adat, sem a teóriát bizonyító megbízható vizsgálati eredmény, amely cáfolná vagy igazolná ezt a spekulációt.

*„Másik lehetőség, hogy az antitestek megjelenéséig eltelt idő hossza a betegek jelentős részénél a 14 napot is elérheti. Ezért érdemes lenne olyan utánkövetéses vizsgálatokat végezni, melyek esetében a PCR-eredmény után 2 héttel is elvégzésre kerülne a gyorstesztvizsgálat.”*

Nem világos, pozitív, vagy bármilyen PCR eredményről van szó. Emellett, nem ez az egyetlen pont, ahol a cikk nem tesz különbséget a gyorstesztek által detektált két antitest – az IgM és az IgG – között, holott, mint már említettük, amíg az IgM már 5–7 nappal a megfertőződés után kimutatható, az IgG rendszerint csak két héttel később jelezhető.

**Arra az általunk már említett tényre sem tér ki a cikk, hogy míg az IgM-szint a fertőzés lezajlását követően kimutathatósági szint alá csökken, az IgG akár hónapokkal később is detektálható** – vagyis, olyankor is, amikor a vírus már nincs jelen a szervezetben. E tény már önmagában is megkérdőjelezi a PCR teszt, mint 100%-ban megbízható referencia alkalmazhatóságát.

*„. Azaz jelenleg 100 Anhui-, illetve Clungene-gyorsteszt-pozitív eredmény közül 7, illetve 13 esetben áll fenn PCR-pozitivitás, vagyis aktuális fertőzőképesség. Ennek alapján ma a gyorstesztek nem alkalmasak a fertőzöttek kimutatására.”*

Az előbb vázolt tényekből következik, hogy a pozitív gyorsteszt eredmény nem szükségszerűen jár együtt pozitív PCR eredménnyel; a fertőzőképesség és a fertőzöttség fogalmának meg nem különböztetése pedig akár alapvető elméleti hibának is tekinthető.

A „Megbeszélés” szakasz ezen részei, s a vizsgálat megtervezésével kapcsolatban már ismertetett érthetetlen döntések miatt az olvasónak az az érzése támad, mintha a cikk írói nem lettek volna tökéletesen tisztában a szerológiai gyorstesztek működési mechanizmusával. Holott, alig hinnénk, hogy e feltételezés fedné a valóságos helyzetet.

## **17) A CIKK TÉVES VÉGKÖVEZKEZTETÉSE HIBÁS VIZSGÁLATI EREDMÉNYEKEN ALAPSZIK;**

### **A CIKK ÁLLÍTÁSÁVAL ELLENTÉTBEN A GYORSTESZTEK ALKALMASAK EGYÉNEK ÉS ADOTT KÖZÖSSÉGEK COVID-19 VÍRUSFERTŐZÖTTségÉNEK GYORS MEGÁLLAPÍTÁSÁRA, ELŐSZŰRÉSÉRE**

Számos forrás áll rendelkezésre a gyorstesztek alkalmazhatóságával kapcsolatban. (Többek közt, az eddigieken túl: <sup>13, 14, 15</sup>) Sok közülük, amellett, hogy kiemelik annak kedvező árát, könnyű elvégezhetőségét és gyors eredményeit, felhívja a figyelmet a módszer korlátaira is. Ez utóbbiakkal kapcsolatban leggyakrabban a „hamis negatív” eredmények lehetséges magas arányát emelik ki, illetve azt az attól nem független tény, hogy nem mutatják ki a fertőzöttség korai stádiumát.

Meglepő módon a cikk ezt a tény, csak érintőlegesen említi, a bemutatott eredmények pedig

egyáltalán nem tükrözik a sok forrás által leírt problémát.

Érdemes megemlíteni a PCR berendezéseket és tesztek gyártó és forgalmazó Roche állásfoglalását is a gyorstesztekkel kapcsolatban: „Az antitest tesztek nagy segítséget nyújtanak az olyan nagy fertőzésveszélyességű csoportok vizsgálatában, mint az egészségügyi dolgozók, a házhozzállítást végző futárszolgálatok, vagy az élelmiszer-ellátást biztosító dolgozók. Ha náluk már kialakult a vírussal szembeni immunitás valamilyen szintje, a cégek folytathatják a szolgáltatást, illetve a dolgozók visszatérhetnek a munkához. Amint többet tudnak meg a kutatók a SARS-CoV-2-vel szembeni immunitás természetéről, e tesztek abban is segíthetnek, hogy a társadalom normális működése gyorsabban helyreálljon.”<sup>16</sup>

**A cikk szerzői közt is megtalálható Prof. Dr. Merkely Béla, a SOTE rektora** a sajtóban is más álláspontot fogalmaz meg egy vele készült riportban<sup>17</sup> (Heti napló; 2020. május 3., 14:05–15:10 között).

**Az interjúban részletesen ismerteti azt a protokollt, mely szerint az egészségügyi dolgozókat érdemes rendszeresen gyorstesztekkel ellenőrizni, s amennyiben az pozitív, a munkatársakat PCR tesznek is alávetni.** A saját személyes példáján keresztül mutatja be, és véleménye is teljesen visszatükrözi a gyorsteszt gyártók és más hivatalos intézmények azzal kapcsolatos álláspontját és ajánlásait arra vonatkozóan, hogy a gyorstesztek milyen szerepet játszanak egyrészt a vírushozzáterjedés területi eloszlásának, azaz a népesség átfertőződésének megállapításában, másrészt pedig az egyes munkahelyek milyen praktikus protokollt követve képesek a munkatársak között esetlegesen jelentkező fertőzés gócpontjainak feltárásában. Vajon minek köszönhető az általa is jegyzett cikkben és a riportban megfogalmazott gondolatok közötti kiáltó ellentmondás?

Prof. Dr. Merkely Béla a video riportban egyben kitér arra is, hogy a PCR teszteknek nemcsak az idő- és költségigénye magas, hanem további problémát jelent azok hozzáférhetősége is, mivel a Magyarországnál nagyobb piacok – mint Németország és az Egyesült Államok – olyan mértékben vásárolnak e diagnosztikai termékekből, hogy nehézségeket okoz a beszerzésük.

Ezek alapján úgy tűnik, **a tömeges tesztelés** – amely szükségességét már nemcsak számos orvos, hanem az állami állásfoglalás is elismeri – **gyorstesztek nélkül aligha valósítható meg Magyarországon.**

Fontos felhívni a figyelmet arra a tényre is, hogy a gyorstesztek alkalmazása egyben a COVID-19 gyógyításának lehetőségeit is nagy mértékben segíti. Egy jelenleg kísérleti stádiumban lévő terápiás módszer során olyan emberek vérplazmáját használják fel, akik már átestek a SARS-CoV-2 fertőzésen, és kellő mennyiségben található meg a vérükben a vírus ellen termelődő IgG antitest. A plazmaferezissel kinyert IgG-t súlyos állapotban lévő COVID-19 pácienseknek beadva, úgynevezett passzív immunizálással lehet segíteni azok gyógyulását. Ahhoz viszont, hogy meg lehessen találni az alkalmas plazmadonorokat – akik vére elegendő IgG-t tartalmaz –, jelen tudásunk szerint mindenképpen gyorstesztek tömeges alkalmazására van szükség. Magyarországon a szérum fejlesztésében a Testnevelési Egyetem, a Pécsi Tudományegyetem virológiai központja, a Semmelweis Egyetem és az OrthoSera Kft. vesz részt.<sup>18</sup> A hazai intézmények többek között azzal a kínai kutatócsoporttal is kapcsolatban állnak, amely először publikálta ezt a módszert. A projektet az Innovációs és Technológiai Minisztérium is támogatja. A szérum engedélyeztetése megtörtént, azt első ízben április 27-

én adták be a Semmelweis Egyetem két COVID-19 páciensének.<sup>19</sup> E hónap utolsó napján már 120 a vírusfertőzésen átesett embertől volt mintájuk. Ezeket nemcsak terápiás célra használják fel, hanem a belőlük kinyert adatok elemzésével következtetéseket kívánnak levonni az egyes embercsoportok átfertőzöttségére és a vírus terjedési sajátosságaira nézve is.

Mielőtt bármilyen következtetést is levonnánk, mindenképpen hangsúlyozni kell, hogy a cikk kapcsán kiemelt ellentmondások, elhibázottnak tűnő döntések, nem kellően megalapozott következtetések, önmagukban nem igazolják, hogy a megvizsgált szerológiai gyorsesztek valóban használhatóak lennének a COVID-19 betegség elleni küzdelemben.

Ugyanakkor, ha egy hiteles orvosi szaklapban megjelent írással kapcsolatban **ennyi problémára lehet felhívni a figyelmet, meglepőnek tűnik**, hogy annak szerzői tartották annyira megalapozottnak a munkájukat, **hogy konklúzióként az „alkalmatlan”, „vállalhatatlan” és a „használhatatlan” szavakat leírják.** Ezen a tudományos nyelvezettől meglehetősen idegen kifejezések használata pedig még akkor is elgondolkodtatja az olvasót a szerzők valódi szándékával kapcsolatban, ha semmilyen konkrét bizonyíték nem támasztja alá, hogy a vázolt hibák ne pusztán figyelmetlenség, vagy sietség következtében jelentkeztek volna.

Különösen igaz ez akkor, amikor a cikk egyik szerzője, Prof. Dr. Merkely Béla rektor Úr egy videó interjújában elismerte, hogy egy PCR-vizsgálatot megelőző gyorsesztre egyértelműen szükség van a betegek szelektálásához.

Különösen igaz ez akkor, amikor az alkalmazott gyorsesztek egyike, a Clungene teszt jó nemzetközi referenciákkal bír.

Felvetődik a kérdés: amennyiben még az elismert gyártótól származó, több százezer alkalommal éles helyzetben is kipróbált Clungene teszt sem megfelelő a cikk szerint, akkor vajon melyik teszt lesz majd a későbbiekben elfogadott? Milyen szempont fog majd dönteni?

**A cikk tudománytalan hangvétele és megkérdőjelezhető hitelessége alapján nagyon valószínű, hogy nem szakmai, hanem egyéb gazdasági és lobbizérdekek érvényesítése lesz a szempont, ahogy ez volt a szempont a tárgyalt cikk megírásakor is.**

---

<sup>1</sup> <https://akjournals.com/view/journals/650/161/20/article-p807.xml>

<sup>2</sup> <https://index.hu/techtud/2020/04/30/a-semmelweis-egyetem-vizsgalata-szerint-ket-kinai-koronavirus-gyorsteszt-teljesen-hasznalhatatlan/>

<sup>3</sup> <https://asm.org/Articles/2020/April/False-Negatives-and-Reinfections-the-Challenges-of>

<sup>4</sup> <https://www.theverge.com/2020/4/9/21213730/coronavirus-test-false-negative-results-isolation-treatment>

<sup>5</sup> <https://www.livescience.com/covid19-coronavirus-tests-false-negatives.html>

<sup>6</sup>

[https://www.researchgate.net/publication/339538656\\_Development\\_and\\_Clinical\\_Application\\_of\\_A\\_Rapid\\_Ig\\_M-IgG\\_Combined\\_Antibody\\_Test\\_for\\_SARS-CoV-2\\_Infection\\_Diagnosis](https://www.researchgate.net/publication/339538656_Development_and_Clinical_Application_of_A_Rapid_Ig_M-IgG_Combined_Antibody_Test_for_SARS-CoV-2_Infection_Diagnosis)

<sup>7</sup> <https://www.cebm.net/covid-19/what-tests-could-potentially-be-used-for-the-screening-diagnosis-and-monitoring-of-covid-19-and-what-are-their-advantages-and-disadvantages/>

<sup>8</sup> <https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2020/04/20200427-COVID-19-IA-Evaluation-Synopsis.pdf>

---

<sup>9</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17313874/>

<sup>10</sup> <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>

<sup>11</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25800>

<sup>12</sup> <https://online.stat.psu.edu/stat507/node/71/>

<sup>13</sup> <https://www.scientificamerican.com/article/heres-how-coronavirus-tests-work-and-who-offers-them/>

<sup>14</sup> <https://www.aruplab.com/news/4-21-2020/How-Accurate-Are-COVID-19-Tests>

<sup>15</sup> <https://www.asianscientist.com/2020/04/features/covid-19-diagnostics-explained/>

<sup>16</sup> [https://www.roche.com/about/business/diagnostics/medical\\_value/testing-for-coronavirus.htm](https://www.roche.com/about/business/diagnostics/medical_value/testing-for-coronavirus.htm)

<sup>17</sup> <http://www.atv.hu/videok/video-20200504-heti-naplo-svaby-andrassal-2-resz-2020-05-03>

<sup>18</sup>

[https://index.hu/techtud/2020/04/30/verplazma\\_terapia\\_szerum\\_lacza\\_zsombor\\_koronavirus/?fbclid=IwAR1wSk1M0N1lbs5gU7YGTXPe80j7S0CrHVhmv51m5MLDhngz3y7EZTtd-IY](https://index.hu/techtud/2020/04/30/verplazma_terapia_szerum_lacza_zsombor_koronavirus/?fbclid=IwAR1wSk1M0N1lbs5gU7YGTXPe80j7S0CrHVhmv51m5MLDhngz3y7EZTtd-IY)

<sup>19</sup>

[https://index.hu/belfold/2020/04/29/ket\\_koronavirusos\\_beteg\\_megkapta\\_a\\_verplazmabol\\_eloallitott\\_szerum\\_ot\\_a\\_semmelweis\\_egyetemen/?fbclid=IwAR2ZGFwxySgTNIeEwFZoKtGSrpCM7zTkQOoyusQYtN22RbInXLbxZr5uPg](https://index.hu/belfold/2020/04/29/ket_koronavirusos_beteg_megkapta_a_verplazmabol_eloallitott_szerum_ot_a_semmelweis_egyetemen/?fbclid=IwAR2ZGFwxySgTNIeEwFZoKtGSrpCM7zTkQOoyusQYtN22RbInXLbxZr5uPg)