

A COVID-19-betegek, tünetmentes hordozók, illetve a betegségen már átesettek periodikus monitorizálási lehetősége IgM/IgG antitest alapú gyorsteszttekkel az egészségügyi személyzet körében a SARS-CoV-2-járvány idején

Ragó Zsuzsanna dr.¹ ■ Szijjártó László dr.²
Duda Ernő dr.³ ■ Bella Zsolt dr.⁴

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Doktori Iskola, Szeged

²Mosonmagyaróvári Karolina Kórház, Gyermekosztály, Mosonmagyaróvár

³Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Biológiai Intézet, Szeged

⁴Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Szeged

Magyarország 2020. március 4-én jelentette az első COVID-19-fertőzésben szenvedő beteget. Az új koronavírusnak (SARS-CoV-2) az egészségügyben dolgozók vannak kitéve a legnagyobb mértékben, akik a jelenleg igazolt fertőzöttek 12%-át teszik ki. Az esetek 80%-a enyhe, közepes súlyos tünetekkel vagy akár tünetmentesen zajlik. A vírus örökítőanyaga (egyszálú RNS) 30–40 napig mutatható ki RT-PCR technikával a légutakból, a vizeletből, a vérből vett mintákból és – főleg gyermekek esetében – a székletből. A szisztematikus tesztelés hiányában nincs adatunk, hogy a magyarországi járvány kezdete óta vajon hány egészségügyi dolgozó eshetett át a fertőzésen, akik maguk is kritikus fertőzőforrások lehetnek mind az általuk ellátott betegek, mind családtagjaik számára. Fontos lenne tudni keresztmetszeti és longitudinális vizsgálattal is, hogy milyen közöttük a betegséget már átvészeltek, azaz a védettek, az akut fázisban lévők, azaz a fertőzők, és a vírusnaivok, azaz a veszélyeztetettek aránya. A rendelkezésre álló laboratóriumi diagnosztikai módszerek közül az RT-PCR mellett az újonnan elérhető, antitest alapú gyorsteszttek jöhetnének szóba a kérdés megválaszolására, amelyek gyorsak, könnyen kivitelezhetők, olcsók, és alkalmasak lehetnek az egészségügyi dolgozók periodikus monitorizálására a SARS-CoV-2 által okozott, még ismeretlen időtartamú járvány alatt. *Orv Hetil.* 2020; 161(21): 854–860.

Kulcsszavak: COVID-19, SARS-CoV-2, járvány, világjárvány, pandémia, RT-PCR, IgM/IgG gyorsteszttek COVID-19-kimutatásra, egészségügyi dolgozók

Opportunity of periodic monitoring of COVID-19 patients, asymptomatic virus carriers, and postinfectious individuals with IgM/IgG rapid antibody tests among healthcare workers during SARS-CoV-2 pandemic

The first Hungarian COVID-19 case was reported on March 4, 2020 by Hungarian officials. Healthcare workers (HCWs) are at the highest risk of contracting the novel coronavirus (SARS-CoV-2), with 12% of total coronavirus cases confirmed among them recently. 80% of the infected persons show only mild, moderate symptoms or stay asymptomatic. The single-stranded viral RNA can be detected by RT-PCR from the respiratory tract, urine, blood and, particularly in children, from stool samples for 30–40 days. We have no valid data of how many HCWs have been infected since the Hungarian SARS-CoV-2 outbreak, due to the lack of the systematic screening. HCWs could play

a critical role in transmission and might jeopardize the health of both their patients and their own family members. Both cross-sectional and longitudinal studies are recommended to evaluate the ratio of the recovered, *i.e.*, “already protected”, the ones in the acute phase, *i.e.*, “the infectious”, and the virus-naïve, *i.e.*, “at risk” workers. Of the available molecular diagnostic options, in addition to RT-PCR it would be advisable to introduce the novel rapid antibody tests which can give quick results, reveal the timeline of the infection, are easy to handle, inexpensive and can be used periodically to monitor HCWs’ viral status during the still unknown duration of the SARS-CoV-2 pandemic.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, epidemic, pandemic, RT-PCR, rapid antibody tests for COVID-19, healthcare workers

Ragó Zs, Szijjártó L, Duda E, Bella Zs. [Opportunity of periodic monitoring of COVID-19 patients, asymptomatic virus carriers, and postinfectious individuals with IgM/IgG rapid antibody tests among healthcare workers during SARS-CoV-2 pandemic]. *Orv Hetil.* 2020; 161(21): 854–860.

(Beérkezett: 2020. április 18.; elfogadva: 2020. április 20.)

Rövidítések

ACE2 = (angiotensin-converting enzyme 2) angiotenzinkonvertáló enzim-2; ARDS = (acute respiratory distress syndrome) heveny légzési distressz szindróma; BCG-oltás = (Bacillus Calmette–Guérin) a tuberculosis elleni védőoltás; CDC = (Centers for Disease Control and Prevention) az Egyesült Államok járványügyi hatósága; CE = (Conformité Européenne) európai megfelelőség; CLIA = (chemiluminescence immunoassay) kemilumineszcens immunkémiai módszer; COPD = (chronic obstructive pulmonary disease) krónikus obstruktív tüdőbetegség; CoV = (coronavirus) koronavírus; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; CVD = (cardiovascular disease) szív-, érrendszeri betegség; DM = diabetes mellitus; EIA = (enzyme immunoassay) immunenzim-módszer; ELFA = (enzyme-linked fluorescence assay) enzimhez kapcsolt fluoreszcenciavizsgálat; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimhez kapcsolt immunsorbens-vizsgálat; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; Gyorsteszt = itt a SARS-CoV-2 ellen termelt humán antitesten alapuló ‘lateral flow assay’ alkalmazására referálunk; HIV = (human immunodeficiency virus) humán immunodeficientia-vírus; HT = hypertonia; IgA = immunoglobulin-A; IgG = immunoglobulin-G; IgM = immunoglobulin-M; ITO = intenzív terápiás osztály; LDH = laktát-dehidrogenáz; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; POC = (point of care) az ellátás helyén végezhető tesztelés; RNS = ribonukleinsav; RT-PCR = reverz-transzkriptáz-polimeráz láncreakció; SARS = (severe acute respiratory syndrome) súlyos akut légúti szindróma; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SBO = sürgősségi betegellátó osztály; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A SARS-CoV-2-járvány időszakában az egészségügy frontvonalában dolgozók a családjuk és az ellátandó betegek egészségét is veszélyeztető fertőzőforrássá válhatnak. Az általános tesztelés hiányában nem ismert, hogy a

gyakran tünetmentesen vagy enyhe, influenzaszerű tünetekkel lezajló infekció hány százalékukat érintette már.

A vírus-RNS kimutatásán túl észszerű lenne tudni azt is, hogy az egészségügyi dolgozó a fertőzés melyik stádiumában van éppen.

Ismert tények a COVID-19-járványról 2020. április 17-én [1–5].

- Vuhan: egy új típusú fertőző tüdőgyulladás felismerése – 2019. december 26.
- Jelentés a kínai CDC (járványügyi hatóság) felé – 2019. december 27.
- Kínai jelentés a WHO és a CDC felé – 2019. december 28.
- A WHO bejelenti az új SARS-járványt (koronavírus-betegség 2019: COVID-19) – 2020. január 10.
- A vírus genomjának meghatározása – 2020. január 10.
- Az első diagnosztikai kit engedélyezése – 2020. január 15.
- A hazánkban diagnosztizált első COVID-19-beteg bejelentése – 2020. március 4.
- A WHO világjárvánnyá (pandémia) nyilvánítja a SARS-CoV-2 által okozott fertőzést – 2020. március 11.
- A SARS-CoV-2-nek több altípusa ismert. A genetikai variációk eddig nem változtatták meg a vírus detektálhatóságát, a betegség súlyosságában azonban mutatnak különbségeket [6].
- A fertőzőképesség a tünetek megjelenése előtti 2–3. naptól kezdődik, és a fertőzés átadása az esetek 44%-ában a tünetmentes periódusban történik [7].
- A SARS-CoV-2 a légúti, ér-, bélrendszeri epithelsejtek és más sejtek membránjának cink-metallopeptidázához, az ACE2-höz kötődik (bár gyengébben, mint a SARS-CoV [8]) úgy, hogy egy másik (transzmembrán) proteáz aktiválja az S („tüske”) fehérjéjét [9].
- A legújabb eredmények szerint a SARS-CoV-2 a hemoglobinban lévő vasionokat disszociálja a béta-1-láncokról. Csökken az oxigénszállításra képes hemoglobin koncentrációja, hypoxia, hypoxaemia alakul

- ki. A tüdőben nem tud létrejönni az oxigén–szén-dioxid cseréje, kialakul a „mérgezőes gyulladás”, amely a tüdő-CT-n mint ’ground-glass’ opacitás (tejüvegszerű homály) jelenik meg [8].
- A vírusfertőzés tünetei lehetnek: íz- és szaglászvesztés, étvágytalanság, hányás, hasmenés, láz, száraz köhögés, nagyfokú fáradékonyság, fejfájás, torokfájás, arthralgia, myalgia, dyspnoe, hypoxaemia, hypoxia, cyanosis, hypotonia.
 - Az esetek kb. 80%-ában a betegség lefolyása tünetmentes, enyhe vagy közepsúlyos tünetekkel zajlik, 14%-ban jelentkezhet súlyos pneumonia hospitalizálással, akut légzési elégtelenséggel (ARDS), 6%-ban szepszissel, többszervi elégtelenséggel, keringés-összeomlással, ami komplex intenzív terápiás ellátást igényel.
 - Az intenzív ellátást igénylő betegek között 39–72%-os a mortalitás.
 - A teljes mortalitás 2,3%, amelynek valószínűsége nagyobb komorbiditás (DM, HT, CVD, COPD, asztma, daganatos betegségek, transzplantáltak és autoimmun kórképek) és súlyos tünetek esetén.
 - Laboratóriumi eltérések súlyosabb esetekben: CRP-emelkedés, ferritinemelkedés, lymphopenia, D-dimer >1 µg/l, LDH-emelkedés.
 - A fertőzés lefolyása: az inkubációs idő 2–14 nap; a tünetek általában a 4–5. napon jelentkeznek, s kb. 10–14 napig tartanak; a fertőzötteket 28–30 napig vírus-hordozónak tekintjük. Jellemző a magas virulencia. Fertőzési arány: 1 : 3,2 [10].
 - A 65 év feletti korosztály különösen veszélyeztetett.
 - A fertőzöttek körében férfidominancia (64 : 36, férfi : nő) tapasztalható.
 - A fertőzés lezajlása után az egyén védetté válhat a vírussal szemben. Ennek időtartama egyelőre ismeretlen [11–14].
 - A gyermekeknél (0–17 éves korig) nem írtak le eddig mortalitást. 4,4%-ban tünetmentesség, 51%-ban enyhe, 38,7%-ban közepsúlyos tünetek jellemzők. 5,3%-ban súlyos, 0,6%-ban kritikus állapotot regisztráltak. Az utóbbi az 1 év alatti korosztályt érintette a legjobban, 1,9%-ban. A gyermekkori enyhébb lefolyás felvette, hogy az ACE2 jelenléte ebben az életszakaszban még alacsonyabb lehet, mint felnőttkorban. A gyermekkori prevenció oltások szerepe is felmerül védőfaktoroként, ami az 1 évnél idősebbek további védelmét is mutatja [15].
 - Felmerült, hogy a BCG-oltáson átesettek esetleg előnyt élvezhetnek a betegség lefolyásának enyhítésében (citokinvihar-fékezés, immunmoduláció) [16].
 - Kutatási periódusban lévő, már egyéb indikációban törzskönyvezett hatóanyagok, amelyek ígéretesek lehetnek a COVID-19 kezelésében, mert eddig kis számú vagy esettanulmányok alapján hatékonyak bizonyulhatnak [17]: klorokin/hidroxiklorokin, azitromicin, HIV-gyógyszerek, favipiravir, remdesivir, ivermectin, heparin/kis molekulású heparin, az

FDA által engedélyezett a COVID-19-ből felépültek plazmája, transzfúzió [8, 18]. Jelenleg specifikus, a SARS-CoV-2 elleni terápia nem ismert.

- Gyors fejlesztések indultak a fertőzés kimutatására és új kezelési lehetőségekre [19], az utóbbiak akár >1 év múlva várhatók: rekombináns szolubilis ACE2-fragment, prevenció vakcina, passzív immunizáció (monoklonális ellenanyagok keveréke).
 - A COVID-19-fertőzött betegek 12%-a egészségügyi dolgozó. Az egészségügyi dolgozók kritikus fertőzőforrások, további betegeket, családtagokat, vétlen újszülötteket, várandós és szülő nőket fertőzhetnek meg a munkájuk során [20].
- Az egészségügyben dolgozók között mindenképp javasolt lenne meghatározni a következő egyéneket:
- IgM–/IgG+//RT-PCR– = a VÉDETTEK, a fertőzésen már átesettek;
 - IgM+/IgG±//RT-PCR+ = a FERTŐZŐK, tünetekkel vagy tünetmentesen;
 - IgM–/IgG–//RT-PCR– = a VESZÉLYEZTETETTEK, a fertőzésre vagy a betegségre még fogékonyak (a vírusnaivak vagy az RT-PCR ablakperiódusában lévőek).

Az IgM/IgG gyorseszteszt első szűrőlépésként – a klinikai anamnézist és a teszt ablakperiódusát is figyelembe véve – megmutathatja a SARS-CoV-2-fertőzésre adott immunológiai választ és annak időbeliségét.

1. táblázat | A COVID-19-fertőzést kimutató RT-PCR és IgM/IgG gyorseszteszt összehasonlítása

	RT-PCR	IgM/IgG gyorseszteszt
Az eredmény elkészülésének ideje	Saját laboratórium esetén: futtatás 4–6 óra, eredmény 24 óra múlva. Más laboratóriumba szállítás esetén: esetleg napok	10–20 perc
Speciális laboratóriumi igény	Van	Nincs
Szakemberigény	Laboratóriumi asszisztens, validáló orvos	Bármely egészségügyi dolgozó
Ár	Relatív drága	Olcó
Mit mutat ki?	A vírus-RNS-t	A vírus elleni antitesteket
Hányadik naptól szenzitív a teszt?	Kb. a 3. naptól (az ablakperiódus miatt több mintavétel is szükséges lehet 48–72 órás időközzel)	Kb. a 7. naptól (az ablakperiódus miatt több mintavétel is szükséges lehet 1–2 hetes időközzel)
Minta	Elsősorban orrgarat-minta, de előnyösebb szájgaratmintával kombinálva (bronchoalveolaris lavage, köpet)	Teljes vér (véna, ujjbegy), szérum, plazma

COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; IgG = immunglobulin-G; IgM = immunglobulin-M; RT-PCR = reverztranszkriptáz-polimeráz láncreakció

A gyorsteszt kiegészíthető, illetve konfirmálható laboratóriumi háttérrel igénylő RT-PCR-módszerrel és további immunológiai vizsgálatokkal (EIA).

Az immunológiai vizsgálatok immunkompetens egyéneknél adhatnak teljesen megbízható eredményt.

Az egészségügyben dolgozó személyzet IgM/IgG alapú gyorstesztelése segíthet a munkából ki-, illetve visszaállítások, a járványveszélyes vagy kevésbé veszélyes munkaterületekre való észszerű áthelyezések megszervezésében.

A jelenleg ismert SARS-CoV-2-variánsok azonosítására rendelkezésre álló diagnosztikai lehetőségek a következők (1. táblázat):

1. RT-PCR: SARS-CoV-2-RNS kimutatása (több primerpárral) [21].

2. IgM/IgG 'lateral flow assay': SARS-CoV-2 elleni 2 humán antitest kvalitatív gyorstesztje [22].

3. EIA- (ELISA-, ELFA-, CLIA- stb.) alapú módszerek a SARS-CoV-2-specifikus IgM/IgG/IgA ellenanyagok kimutatására.

Az RT-PCR-kimutatás előnye, hogy tömeges tesztre alkalmas, a fertőzés kb. 3. napjától szenzitív, így a fertőzöttek és a kontaktok időben a leggyorsabban azonosíthatók, és az azonnali karanténba helyezés elrendelhető. Hátránya a laboratóriumi szak személyzetnek, a gépparknak, a mintavevő személyzet védőfelszerelésének a szükségessége [23], a relatív magas ár, a hosszabb leletezési idő (1. és 2. táblázat). Szisztematikus tesztelés hiányában RT-PCR-rel negatív eredményt kaphatunk egy tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel átvészelt COVID-19 lezajlása után, amikor nem történt SARS-CoV-2-szűrés az infekció egyik fázisában sem.

Ezzel a teszttel a vírus örökítőanyagának (egyszálú +RNS) a jelenlétét mutatjuk ki akár 37 napig, nem tudjuk azonban, hogy a fertőzés hányadik napján tartunk. A fertőzés végén a vírus-RNS kimutatása nem jelent feltétlen fertőzőképeséget [24, 25].

SARS-CoV-2 – mint intracelluláris RNS-vírus – esetén a mintavétel helyes metódusának betartásával (az orrgaratból erős mozdulattal minimum 5–6 mintavevő fordítással [23]), valamint a mintavevő azonnali szállítás közegbe helyezéseével és azzal együtt a laboratóriumba szállításával érhető el a teszt kívánt szenzitivitása. Több szerző számolt be az RT-PCR-tesztek magas fals negatívításáról (20–32%) [5, 26], amely valószínűleg a mintavételezés/mintakezelés/mintaszállítás helytelen kivitelezéséből adódott [27].

A SARS-CoV-2-fertőzés kimutatásában az RT-PCR kiegészítő vagy – ha nem áll rendelkezésre, akkor – helyettesíthető új vizsgálata lehet az IgM/IgG antitest alapú gyorsteszt, amelyet a betegség időbeli lefolyásának követésére is lehet alkalmazni [28, 29] (1. és 2. táblázat).

Előnye, hogy bármely orvos vagy egészségügyi dolgozó által könnyen, helyben kivitelezhető, teljes vérből (vénás vagy kapilláris) 10–20 perc alatt eredményt láthatunk, és megfizethető. Hátránya, hogy inkább csak egyéni, kisszámú szűrésre alkalmas, és a hosszabb, kb. 6

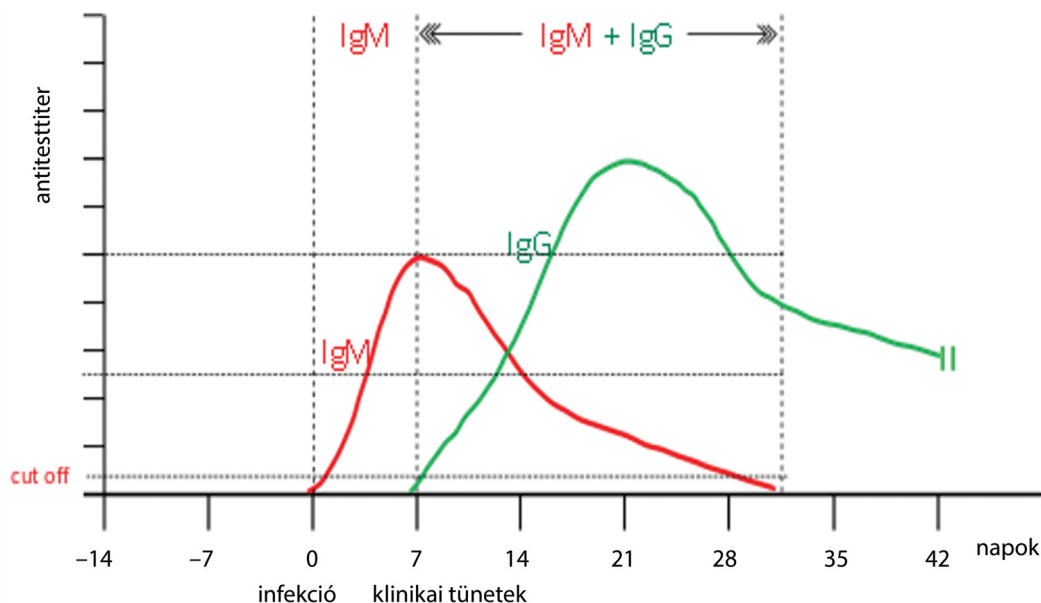
2. táblázat | A SARS-CoV-2-fertőzést kimutató tesztek értékelése immunkompetens személyeknél a fertőzés időbeli lefolyásának tükrében [22, adaptált]

RNS (RT-PCR)	IgM (antitest-gyorsteszt)	IgG (antitest-gyorsteszt)	Magyarázat
+	–	–	A vírus kimutatható. Az antitestek még nem jelentek meg. FERTŐZŐ állapot. Ablakperiódus: RT-PCR-tesztnek 2 nap. A fertőzés elején vagyunk, kb. 3–6. nap.
+	+	–	A vírus jelen van. A kezdeti antitest, az IgM megjelent. FERTŐZŐ állapot. Ablakperiódus: az IgM/IgG tesztnek 6 nap. A betegség (ha kialakult) akut fázisában, a fertőzés kb. 7–14. napja között vagyunk.
+	+	+	A vírus jelen van. Az IgM mellett a késői IgG is megjelent. FERTŐZŐ állapot. A fertőzés még aktív fázisában, kb. a 15–33. napon vagyunk.
+	–	+	A vírus kimutatható. Az IgM lecsengett, csak az IgG detektálható. Többnyire NEM FERTŐZŐ állapot. A fertőzés végén, kb. a 34–42. napon vagyunk, vagy akár reinfekció történt.
–	–	+	A vírus RNS-e már nem mutatható ki. Csak az IgG van jelen. Biztos NEM FERTŐZŐ állapot, és a védetség kialakult. A fertőzés kb. 43., a betegség 37. napja után.
–	+	±	Valamelyik teszt fals eredményű. Először az RT-PCR ismétlése szükséges.
–	–	–	Vírusnaiv állapot, vagy az RT-PCR „ablakperiódusában” vagyunk. Ezen betegeket vesélyeztetettnek és potenciális fertőzőknek kell tekinteni.

COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; IgG = immunglobulin-G; IgM = immunglobulin-M; RNS = ribonukleinsav; RT-PCR = reverz-transzkriptáz-polimeráz láncreakció; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

napos diagnosztikai ablakperiódusa miatt az egyén ezen idő alatt már fertőző lehet.

Az IgM a tünetek megjelenésének kb. 2. napjától (a fertőzés kb. 7. napjától) ad megbízható eredményt (tesztküszöbérték). Tudjuk, hogy néhányan akár végig tünetmentesek maradhatnak.



1. ábra

A SARS-CoV-2 elleni IgM- és IgG-antitestek szérumszintjeinek alakulása a betegség időbeli lezajlásának függvényében. Az infekció a tünetek megjelenését (0. nap) megelőző 2 hetes intervallumban következik be, medián: 5 nap. A tünetek kezdetével a vérben megjelenik az IgM, és kb. a 2. naptól kimutatható. Az IgG-termelés az IgM után 7 nap múlva indul, és a teszttel 1–2 nap után detektálható, majd ismeretlen ideig perzisztálhat [15]

IgG = immunglobulin-G; IgM = immunglobulin-M; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

Csupán IgM-pozitivitás esetén a betegség kb. 2–7. napja között vagyunk.

Az IgG a 8. naptól válik látható csíkká a teszten, és a várható tartós seroconversio miatt évekig megmaradhat. Pontos adat erről még nem áll rendelkezésünkre [11, 12].

Az IgM/IgG együttes jelenlétét a betegség kb. 8–28. napján valószínű.

Csak IgG-pozitivitást a betegség kb. 30. napjától várhatunk biztosan (1. ábra).

Fontos felhívni a figyelmet arra, hogy a világon egyik teszt sem működik 100%-os megbízhatósággal. Mind az RT-PCR-, mind az immunológiai tesztek eredményének értékelése csak a klinikum figyelembevételével történhet. Tünettelen beteg fals negatív eredményének oka lehet mindkét esetben a nem elég szenzitív kit, illetve a jövőben a vírus szignifikáns mutációja. Jelenleg RT-PCR esetében a helytelen mintavételi/mintakezelési technika, az elhúzódtó tárolás/szállítás, gyorstesztnél a túl korai mintavétel, a rosszul kivitelezett vizsgálat adhat álnegatív eredményt, valamint felmerült, hogy a fertőzött egyének bizonyos hányada nem termel kimutatható mennyiségű ellenanyagot. Fals pozitív esetet láthatunk RT-PCR-nél kontamináció [5], nem bevizsgált gyorsteszteknel auto-immun betegség és előző egyéb légúti és koronavírus-fertőzés utáni keresztreakció következtében.

A gyors változást és fejlődést a témában jól mutatja, hogy egy 2020. februárban közölt cikk [19] megírásakor (2020. januárban) még nem volt SARS-CoV-2-kimutató engedélyezett, CE minősítésű, antitestalapú gyors tesztje a világnak. Azóta számtalan ilyen teszt került forgalomba, összehasonlító vizsgálataik még folyamatban

vannak. A Semmelweis Egyetem elvégezte két kínai gyors teszt és az RT-PCR-módszer összehasonlítását. Eredményükben a SARS-CoV-2-fertőzés kimutatásában az RNS-alapú teszt bizonyult szenzitívebbnek. Az antitestalapú gyors tesztek a vírusfertőzés kimutatásában átlagosan 34%-os érzékenységet mutattak, de a betegek anamnézise, a fertőzés kezdete, a tünetek, kontakttálcókozásaik ismeretlenek volt [30].

Validált, engedélyezett és megbízható, antitestalapú teszt alkalmazását munkacsoportunk az immunválasz kialakulásának kimutatására és monitorozására javasolja. Ehhez azonban az antitestalapú tesztek további összehasonlító vizsgálata elengedhetetlen. Ezek rutinszerű használata csak a fentebb részletezett kételyek eloszlása után lehetséges. Az álpozitív védettséget feltételező teszteredmények kiküszöbölése kiemelt fontosságú.

A korai és kontaktfertőzés detektálására továbbra is az RT-PCR-módszert tekintjük arany standardnak. A genetikai variációk nem változtatták meg az RNS kimutathatóságát, eddig ugyanazokat a primerpárokat használják a CoV-2-kimutató tesztekben, mint a járvány elején.

Az antitestalapú tesztek a vírus nukleokapszid-antigénjét alkalmazzák CoV-2 esetén, ahogy tették 2003-ban a CoV-járványkor is. Eddig ezen az antigénkimutatáson sem változtattak, mert ez az antigén sem változott eddig.

Következtetés

A SARS-CoV-2 által okozott világjárvány 2020. március havi szakaszától Magyarországon is az egészségügyi dolgozók vannak kitéve a legnagyobb mértékben a fertőzés-

nek, akik a járvány kezdeti szakaszában megfelelő védőfelszerelés és betegirányítás hiányában gyógyítottak, valamint a későbbiekben is megfertőződhetnek, megfertőződhetnek. A pandémia elhárításához elengedhetetlen szervezeti struktúrát világszerte most alakítják ki, új, eddig ismeretlen eljárásrendeket alkotnak, és mindannyian tanuljuk a helyes otthoni és munkahelyi magatartást. A fertőzés nyomon követése a fokozottan veszélyeztetett egészségügyi szakterületeken (például mentők, SBO, ITO, háziorvoslás, fogászat, gégszét, szemészet) dolgozók körében megfontolandó, nemcsak a szomatikus, hanem a pszichés biztonságérzet megteremtése céljából is. Nem tudjuk, hogy e dolgozók hány százaléka esett már át az infekción, és vált védetté akár enyhe tünetek vagy tünetmentesség mellett, ki az, akit még veszélyeztetettnek kell tekintenünk, és ki az, aki épp fertőz. Az új POC (point of care) antitestalapú gyorsteszt alkalmazását a WHO is szorgalmazza a COVID-19 lefolyásának monitorozásában és epidemiológiai vizsgálatok keretében, adatok és evidenciák gyűjtése céljából [31]. Ezen tesztek használatának előnye lehet, hogy egyszerűen, helyben kivitelezhetők, olcsók, gyorsak, mutathatják a betegség időbeli lefolyását és a vírus elleni védettség kialakulását.

A pozitív példák (Dél-Korea, Németország, Ausztria, Csehország) alapján a szisztematikus és kiterjedt, központosított vezérelt tesztelés (RT-PCR) és a pozitív esetek és kontaktjaik szigorú elkülönítése lehet a jelenleg leghatékonyabb fegyver a betegség továbbterjedésének megakadályozására. Nem lehet eléggé hangsúlyozni azonban, hogy egy új vírusról van szó, amelyről nagyon kevés megbízható ismeretünk van. Nem tudjuk, hogy miért annyira változatos az általa okozott fertőzés kimenetele, nem tudjuk, kiből mennyire tartós immunválaszt képes kialakítani, egyáltalán a keringő ellenanyagok biztosítanak-e mindenkinek védelmet a reinfekcióval szemben.

A korai tapasztalatok azt mutatják, hogy a – kivételes érzékenységgel dolgozó – RT-PCR-alapú tesztek gyakran adnak álnegatív eredményeket a vírus sajátosságai és elsősorban a kevéssé standardizált mintavételi problémák miatt. Ha a minta nem tartalmaz megfelelő számú, jól tárolt és feldolgozott sejtet, az egyébként bombabiztos RT-PCR sem lesz valós.

A termelődő ellenanyag kimutatásán alapuló szérumteszt (ujjbegyőből vagy vénás vérből) esetében alapvetően gond lehet az immunválasz alacsony szintje bizonyos komorbiditás, illetve gyógyszeres kezelés (például immunszuppresszív szerek, szteroidok) mellett, ami lehetetlenné teheti az ujjbegyőből vett minta kiértékelését. Az a tény, hogy az enyhe lefolyású fertőzés gyakran gyenge ellenanyag-termelést vált ki, tovább komplikálja a helyzetet. A tesztelés másik legfontosabb célját, a védetté váló egészségügyiek és a folyamatosan csoportosan dolgozó munkavállalók azonosítását – ami a termelődő antitestek kimutatásán alapul (szérumgyorsteszt) – még az a tény is fenyegeti, hogy a pozitívnek bizonyuló minták egy részét (bizonyos tesztek esetében) egy ko-

rábbi náthavírus által kiváltott antitestek keresztreakciója is okozhatja. Sok teszt van forgalomban eltérő szenzitivitással és specificitással, ezen forgalomban lévő tesztek összehasonlítása még folyamatban van.

Mivel az új koronavírus-fertőzés teljes lefolyása és az immunválasz kialakulása ismeretlen, a veszélyeztetett munkakörben dolgozók ismételt, periodikus tesztelése javasolt. IgG-pozitív esetben is javasoljuk továbbra is az előírt védőfelszerelések rigorózus használatát a COVID-19-gyanús vagy igazolt betegek ellátása során.

Mind az RT-PCR, mind az immunológiai tesztek eredményének értékelése csak a klinikum figyelembevételével történhet. Minden esetben figyelembe kell venni a tesztek szenzitivitási és specificitási korlátait. Minél előbb szükség van bevizsgált, megbízható tesztekre és tesztelésre, de ez csak összehangolt, szisztematikus, széles körű, központosított szervezett szűrési és értékelési protokoll szerint kivitelezve lehet hatékony.

A fenti összeállítás az április közepéig publikált közlemények alapján készült, így az eltelt idő és a további tapasztalatok elemzése révén az élet felülírhatja.

Anyagi támogatás: A kézirat megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: R. Zs.: Irodalmi adatok gyűjtése, a kézirat összeállítása. Sz. L.: Irodalmi adatok gyűjtése. D. E., B. Zs.: Irodalmi adatok és belső lektorálás, szakértői egyeztetések immunológus, mikrobiológus és labordiagnosztikai szakemberekkel.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Actual medical aspects of COVID-19 pandemic. [A COVID-19-pandémia orvosszakmai kérdései.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 641–724. [Hungarian]
- [2] European Center for Disease Prevention and Control. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update. ECDC, Solna, 12 March 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRR-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf> [accessed: April 19, 2020].
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19). CDC, Atlanta, GA. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/> [accessed: April 19, 2020].
- [4] The Government of Hungary. Information site on coronavirus. [Magyarország Kormánya. Tájékoztató oldal a koronavírusról.] Available from: <https://www.koronavirus.gov.hu> [accessed: April 19, 2020]. [Hungarian]
- [5] EMCrit. Farkas J. The internet book of critical care (IBCC). Latest update 4/16/2020. Available from: <https://emcrit.org/ibcc/covid19/> [accessed: April 19, 2020].
- [6] Cseresnyés P. Hungarian scientists isolate more strains of SARS-CoV-2. Hungary today, 06. 04. 2020. Available from: <https://hungarytoday.hu/hungarian-scientists-isolate-more-strains-of-sars-cov-2/> [accessed: April 6, 2020].
- [7] Heneghan C, Brassey J, Jefferson T; Oxford COVID-19 Evidence Service Team. Sars-Cov-2 viral load and the severity of

- COVID-19. Center for Evidence-Based Medicine, March 26, 2020. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/sars-cov-2-viral-load-and-the-severity-of-covid-19/> [accessed: April 19, 2020].
- [8] Liu WZ, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. Preprint revised on 10. 04. 2020. Available from: https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173 [accessed: April 19, 2020].
- [9] Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin converting enzyme 2: the first decade. *Int J Hypertens.* 2012; 2012: 307315.
- [10] Liu Y, Gayle A, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020; 27. Doi: 10.1093/jtm/taaa021.
- [11] Guo X, Guo Z, Duan C, et al. Long-term persistence of IgG antibodies in SARS-CoV infected healthcare workers. February 14, 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20021386v1> [accessed: April 19, 2020].
- [12] Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet* 2020; 395: 1101–1102.
- [13] Zhaho J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 28. Doi: 10.1093/cid/ciaa344. [Epub ahead of print]
- [14] Dong C, Ni L, Ye F, et al. Characterization of anti-viral immunity in recovered individuals infected by SARS-CoV-2. March 20, 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20036640v1> [accessed: April 19, 2020]
- [15] Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020; 145: e20200702. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-070> [accessed: April 19, 2020].
- [16] Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination coverage relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic. *Med Hypotheses* 2020 Apr 6. Doi: 10.1016/j.mehy.2020.109707. [Epub ahead of print]
- [17] Clinicaltrials.gov. Available from: <https://www.Clinicaltrials.gov> [accessed: April 19, 2020].
- [18] Brank D. FDA OKs emergency use of convalescent plasma for seriously ill COVID-19 patients. *MedScape* March 28, 2020. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/927716> [accessed: April 19, 2020].
- [19] Yu F, Du L, Ojcius DM, et al. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect.* 2020; 22: 74–79.
- [20] Hungarian News Agency. Ten newborn infants have been infected by SARS-CoV-2 virus during the last few days in a maternity unit in Timisoara. [Magyar Távirati Iroda. Tíz újszülött fertőződött meg az új koronavírussal az elmúlt napokban egy temesvári szülészeten.] *Drportal* 2020 Apr 7. Available from: <https://www.drportal.hu/hir.php?sziid=88&tema=8&hid=26818> [accessed: April 7, 2020]. [Hungarian]
- [21] Rapidmicrobiology. Coronavirus (SARS-CoV-2): Test kits to detect the causative agent of COVID-19. Available from: <https://www.rapidmicrobiology.com/test-method/testing-for-the-wuhan-coronavirus-a-k-a-covid-19-sars-cov-2-and-2019-ncov> [accessed: April 19, 2020].
- [22] Diazyme Laboratories. Why do we need antibody tests for COVID-19 and how to interpret the results. Available from: <http://www.diazyme.com/covid-19-antibody-tests> [accessed: April 19, 2020].
- [23] Marty FM, Chen K, Verrill KA. How to obtain a nasopharyngeal Swab specimen. *NEJM* 2020 Apr 17. Doi: 10.1056/NEJMcvm2010260.
- [24] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance. WHO, Geneva, 13 March 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) [accessed: April 19, 2020].
- [25] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062.
- [26] Sturts A. Comparing RT-PCR and chest CT for diagnosing COVID-19. *HCP Live*, March 17, 2020. Available from: <https://www.mdmag.com/medical-news/comparing-rt-pcr-and-chest-ct-for-diagnosing-covid19> [accessed: April 19, 2020].
- [27] An J, Liao X, Xiao L, et al. Clinical characteristics of the recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. March 30, 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.20044222v1.full.pdf> [accessed: April 19, 2020].
- [28] Pharmact Health. Sars CoV-2 rapid test. Available from: <https://pharmact-health.com/en/sars-cov-2-rapid-test/> [accessed: April 19, 2020].
- [29] Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nat Biotechnol.* 2020 Mar 23. Doi: 10.1038/d41587-020-00010-2. [Epub ahead of print]
- [30] Vásárhelyi B, Kristóf K, Ostorházi E, et al. The diagnostic value of rapid anti IgM and IgG detecting tests in the identification of patients with SARS CoV-2 virus infection. [A specifikus IgM- és IgG-antitesteket detektáló gyors tesztek értéke a SARS-CoV-2 vírusfertőzés kimutatásában.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 807–812. [Hungarian]
- [31] World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. Scientific Brief. WHO, Geneva, 8 April 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19> [accessed: Apr 19, 2020].

(Bella Zsolt dr.,
 Szeged, Tisza L. krt. 111., 6722
 e-mail: dr.bella.zsolt@mail.com)