

Az anti-SARS-CoV-2-IgG-antitest-immunválaszok monitorozása magyarországi egészségügyi dolgozók két kohorszában fertőzést, illetve immunizálást követően

Gervain Judit dr.¹ ■ Szabóné Bartha Katalin¹ ■ Bakiné Hodovánszky Erika¹
Kadlecik Lídia¹ ■ Herczeg Róbert² ■ Gyenesei Attila² ■ Simon Judit dr.³

¹Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház,

I. Belgyógyászat/Gasztroenterológia és Pécsi Tudományegyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet,
Molekuláris Diagnosztikai Oktató Laboratórium, Székesfehérvár

²Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont, Bioinformatikai Kutatócsoport,
Genomikai és Bioinformatikai Core Facility, Pécs

³Bécsi Orvostudományi Egyetem, Egészség-gazdaságtani Tanszék, Közegészségügyi Központ, Bécs, Ausztria

Bevezetés: A SARS-CoV-2-fertőzések és az anti-SARS-CoV-2-vakcinák által kiváltott immunvédelem tartóssága, nagysága és különbségeinek háttere nem teljesen tisztázott, az oltási protokollok optimális időzítése vitatott.

Célkitűzés: A humorális immunválaszok nagyságát, időbeli változását, a reinfekciók gyakoriságát, demográfiai és klinikai paraméterekkel való összefüggését vizsgáltuk magyarországi egészségügyi dolgozóknál.

Módszerek: Megyei egyetemi oktató kórházunkban prospektív, longitudinális vizsgálatot végeztünk egészségügyi dolgozók két csoportjában. 1. kohorsz: SARS-CoV-2-fertőzésen átesett, oltatlan 42 dolgozó (nő: 100%) antinukleokapszid-IgG-szintjét mértük 8 hónapon keresztül (2020. június–2021. február). Az immunválasznak a változását és az életkorral, a krónikus betegségekkel, a vércsoporttal és a tünetek súlyosságával való összefüggését vizsgáltuk. 2. kohorsz: két dózis mRNS-vakcinával (Pfizer–BioNTech) végzett immunizálást követően, fertőzésnáv 49 dolgozó (nő: 73%) anti-spike-RBD-protein-IgG-szintjét monitoroztuk 8 hónapig (2020. december–2021. augusztus). Medián analízis, lineáris regresszió, ANCOVA, Kruskal–Wallis- és Skillings–Mack-teszt-elemzéseket végeztünk.

Eredmények: 1. kohorsz: az IgG-szintek átlagosan a betegség 4-es súlyossági kategóriájában voltak a legmagasabbak, a negatív tartományba csökkenés medián ideje 6 hónap volt. 2. kohorsz: a második vakcina hatására az IgG-szint a 25-szöröse nőtt, majd 210 nap után a csúcshoz 6%-ra csökkent. Az ellenanyagtiter negatív összefüggést mutatott az idősebb életkorral és a férfinemmel. Tünetmentes (újra)fertőződést valószínűsítettünk a fertőzésen átesettek 17%-ánál és az immunizált kohorsz 14%-ánál. Az érintettek magas kockázatú osztályokon dolgoztak.

Következtetés: 6 hónap után mind a fertőzésen átesettek, mind az immunizáltak jelentősen csökkenő IgG-védelmet mutattak. A (re)infekciók átlagosan 15%-ban, tünetmentesen zajlottak. Az eredmények megerősítik az oltás hatékonyságát a betegség megelőzésében, a harmadik emlékeztető vakcina fontosságát 6 hónap után és az anti-SARS-CoV-2-IgG-monitorozás potenciális értékét.

Orv Hetil. 2022; 163(12): 455–462.

Kulcsszavak: SARS-CoV-2-fertőzés, antinukleokapszid-IgG, anti-spike-RBD-protein-IgG, mRNS-vakcina, kemilumineszcens microparticulumos immunoassay módszer

Monitoring of anti-SARS-CoV-2 IgG antibody immune responses in two cohorts of Hungarian healthcare workers following infection or immunization

Introduction: The length, level and variation of immune responses to infection with SARS-CoV-2 or following anti-SARS-CoV-2 vaccination remains unclear, optimal (re)vaccination protocols remain debated.

Objective: We investigated the magnitude of humoral immune responses, their over-time changes, the frequency of (re)infections and the association with demographic and clinical parameters in Hungarian healthcare workers.

Methods: We conducted a prospective, longitudinal study in two groups of healthcare workers of a public, county-level teaching hospital. Cohort 1: The anti-nucleocapsid IgG levels of 42 workers (female: 100%) were followed up over 8 months after SARS-CoV-2 infection (June 2020–February 2021). The change in humoral immune response and its associations with age, existing chronic conditions, blood type and severity of symptoms were investigated. Cohort 2: The anti-spike-RBD protein IgG levels of 49 workers (female: 73%) with no prior COVID-19 infection were monitored over 8 months (December 2020–August 2021) following immunisation with two doses of mRNA vaccine (Pfizer–BioNTech). Analyses included median analysis, linear regression, ANCOVA, Kruskal–Wallis and Skilling–Mack tests.

Results: Cohort 1: IgG levels were on average the highest among those in illness severity category 4, the median time of IgG level reduction below the positive test cut-off was 6 months. Cohort 2: The IgG levels increased 25-fold between the first and second immunisations, but decreased to 6% of the peak level after 210 days. They showed an overall negative association with older age and male sex. The suspected levels of (re)infections were 17% and 14% within the infected and the immunised cohorts, respectively, all symptomless. Those affected all worked on high-risk wards.

Conclusion: Both the infected and the immunised cohorts showed significantly declining IgG protections beyond 6 months. The average observed rate of (re)infections was 15%, all asymptomatic. Our findings are confirmative of the effectiveness of vaccination to prevent illness, the importance of booster vaccination due to declining humoral immune protection beyond 6 months, and the potential value of anti-SARS-CoV-2 IgG monitoring.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, anti-nucleocapsid-IgG, anti-spike-RBD protein IgG, mRNA vaccine, chemiluminescent microparticle immunoassay method

Gervain J, Sz. Bartha K, B. Hodovánszky E, Kadlecsik L, Herczeg R, Gyenesei A, Simon J. [Monitoring of anti-SARS-CoV-2 IgG antibody immune responses in two cohorts of Hungarian healthcare workers following infection or immunization]. *Orv Hetil.* 2022; 163(12): 455–462.

(Beérkezett: 2021. december 30.; elfogadva: 2022. január 28.)

Rövidítések

ANCOVA = (analysis of covariance) kovarianciaanalízis; anti-nucleocapsid-IgG = nukleokapszid elleni immunglobulin-G ellenanyag; anti-spike-RBD-protein-IgG = a tüskefehérje (S1) receptorkötő doménje elleni immunglobulin-G ellenanyag; CMIA = (chemiluminescent microparticle immunoassay) kemilumineszcens microparticulus immunoassay; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; IgG = immunglobulin-G; IgM = immunglobulin-M; mRNS = (messenger) hírvívő ribonukleinsav; RBD = (receptor-binding domain) receptorkötő domén; REACT = REal-time Assessment of Community Transmission; RNS = ribonukleinsav; RT-PCR = (real-time polymerase chain reaction) valós idejű polimeráz-lánreakció; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SIREN = SARS-CoV-2 Immunity and REinfection Evaluation

Az új típusú SARS-CoV-2 egyszálú, pozitív RNS-koronavírus. Négy szerkezeti fehérjéből áll: nukleokapszid-fehérje (N), membránfehérje (M), tüskefehérje (S), burokfehérje (E). A fertőzésben az S1-alegység receptorkötő doménje (RBD) játszik központi szerepet, a vírus ezzel kötődik a gazdasejti angiotenzin-konvertáló enzim-2 receptorához, és így tud belépni a sejt citoplazmájába [1]. Az emberről emberre való terjedés cseppfertőzéssel, fertőzött testnedvekkel, valamint direkt vagy indirekt kontaktussal történik mind a tünetmentes, mind a tüneteket mutató fertőzések esetén. A friss vírusfertő-

zés direkt diagnosztizálása a nasopharyngealis mintából izolált RNS-nek a reverztranszkriptáz valós idejű polimeráz-lánreakciójával lehetséges (RT-PCR) [2]. A vírus vagy a vakcinák által kiváltott immunreakcióban ellenanyagok, immunglobulinok (humorális immunválasz) termelődése és immunsejtek (celluláris immunválasz, memóriasejtek) aktiválódása indul. Szenzitív és specifikus szerológiai tesztekkel a fertőzéskor megjelenő antinucleocapsid-IgM és -IgG, illetve szerológiai módszerekkel az immunizálás hatására kialakuló anti-spike-RBD-protein-IgG humorális immunválasz mérhető [3–5]. A COVID-19-fertőzés első évében a celluláris immunitás vizsgálatát csak kutatólaboratóriumokban végezték; az utóbbi fél évben néhány magánlaboratóriumban költségtérítés ellenében kérhető, de a napi rutin-diagnosztikában nem terjedt el.

Az első SARS-CoV-2-fertőzést 2019 decemberében Kínában, Vuhanban azonosították; Magyarországon az első esetet 2020. március 4-én igazolták. Egy héttel később, 2020. március 11-én az Egészségügyi Világszervezet (WHO) világjárványnak, pandémiának minősítette a koronavírus terjedését. A SARS-CoV-2-fertőzés felelős a COVID-19 légzőszervi betegségért, amely különböző tüneteket és eltérő súlyosságú állapotokat okozhat. Halálozási aránya Európában 0,1% (Izland) és 4,7% (Bulgária) közötti, amely érték folyamatosan változik a földrajzi helyszín, a tesztelés mennyisége és a jelentés szintjétől függően (<https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>, 2022. január 18.). A halálozás

kockázata idősebb életkorban és egyes alapbetegségekben – például légzőszervi betegségek, cukorbetegség és cardiovascularis betegségek – szenvedők körében magasabb [6].

Nem specifikus antivirális készítményeket (például favipiravir) és rekonvaleszcens plazmát a COVID-19-pandémia kezdetétől alkalmazzák a fertőzés kezelésére, de a betegségnek még jelenleg sincs specifikus gyógyszeres terápiája [7]. A fertőzés megelőzésére 2020 vége óta különböző hatásmechanizmusú vakcinákat fejlesztettek ki.

A jelenleg jóváhagyott vakcinák közül egy kivételével mindegyikből egy első, majd 3–12 héttel később egy második dózis szükséges.

A kiváltott immunválasz időtartama, az új fertőzések aránya, valamint a korábbi betegségek vagy az immunizációt követő további terjedés kockázata jelenleg is fontos kutatási téma.

Egy, az Amerikai Egyesült Államokban végzett vizsgálatban az mRNS-vakcinák hatékonyságát mérték egészségügyi dolgozók körében: eredményeik a második BNT162b2 vakcina után 14 nappal 90%-os védelmet igazoltak [8]. Egy másik tanulmányban a védelem két BNT162b2 vakcinát követően 95% volt [9], a fertőzőbb és súlyosabb B.1.1.7 „brit” vírusmutáció ellen 85% [10]. 2021. január és augusztus között Katarban a SARS-CoV-2 alfa-, béta-, majd delta-mutációjának megjelenése idején közel egymillió személynél a két mRNS-vakcina beadása utáni IgG-immunválasz változását követték. Eredményeik igazolták, hogy a második BNT162b2 vakcina kiváltotta ellenanyagszint a vakcina beadása után 1 hónappal éri el csúcspontját, majd fokozatosan csökken, és a 4. hónap után 20%-ra mérséklődik, a kórházi kezelések és a halálozások száma ennek ellenére 6 hónapig nem emelkedett [11].

Az Egyesült Királyságban a SIREN vizsgálatban az egészségügyi dolgozóknál korábban diagnosztizált COVID-19 után 5 hónappal az új fertőzések elleni védelem mértéke 83% volt, és 1% alatti újrafertőződést találtak, amelyek a leggyakrabban tünetmentesen zajlottak [12, 13]. Más vizsgálatokban azt találták, hogy az IgG-szint 6–8 hónap után negatív lett, azonban a celluláris immunitás – különösen a B-sejtes aktivitás – szintje idővel stagnál vagy akár emelkedhet [14–16]. Egy metaanalízisben a betegség további terjedésének relatív kockázata tünetmentes esetekben 42%-kal alacsonyabbnak bizonyult a tüneteket mutató esetekhez képest [17].

Magyarország az első volt az Európai Unió országai közül, ahol 2020 végén megkezdtek az egészségügyi dolgozók kétdózisú BNT162b2 mRNS-Pfizer-BioNTech-vakcinával történő immunizálását, az alkalmazási leirat szerint az oltásokat 21 nap különbséggel adva.

A világvjárvány kezdetén Székesfehérváron, a Szent György Egyetemi Oktató Kórházban működő Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumunkban – amely a vírushepatitisz-diagnosztika egyik nemzeti központja – prospektív, longitudinális kohorszvizsgálatokat indítottunk a

SARS-CoV-2-fertőzés humorális immunválaszának monitorozására. Két, egészségügyi dolgozókból álló csoportot vizsgáltunk. Az egyik kohorszban fertőzésen átesett, oltatlan, a másik kohorszban fertőzésnaiv személyeknél elemeztük az anti-SARS-CoV-2-immunizációt követően kialakult IgG-ellenanyagok mértékét, azok időbeli változását, az (újra)fertőzések kialakulását, valamint az egyéni és a klinikai paraméterekkel való összefüggéseiket.

Anyagok és módszerek

Résztvevők és adatgyűjtés

Az 1. kohorszban a korábban SARS-CoV-2-fertőzésen átesett önkéntes egészségügyi dolgozóknál a gyógyulásuk után 8 hónapon keresztül, 30 naponta mértük az antinukleokapszid-IgG-szintet 2020. június és 2021. február között. A 2. kohorszban korábbi COVID-19-fertőzésen át nem esett önkéntes egészségügyi dolgozók anti-spike-RBD-protein-IgG-szintjét monitoroztuk szintén 8 hónapig BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) vakcinával végzett immunizálást követően 2020. december és 2021. augusztus között. A vizsgálatban olyan, 18 év feletti kórházi dolgozók vehettek részt, akik aktuálisan nem kaptak magas dóziszú immunszuppresszív terápiát, valamint hajlandóak és képesek voltak írásbeli beleegyezésüket adni a részvételhez.

Az 1. kohorsz esetén a beválasztás az első vérvételkor végzett negatív PCR-teszten alapult a SARS-CoV-2-fertőzés korábbi, pozitív PCR-teszt által megerősített diagnózis után. Az egyéni és a klinikai paramétereket önkéntes kérdőíven gyűjtöttük, melyen az életkorra, a vércsoportra, a korábban és jelenleg fennálló krónikus betegségek – például cukorbetegség vagy autoimmun kórképek – miatt szedett gyógyszerekre és a kórházon belüli munkahely típusára vonatkozó kérdések szerepeltek. Az átvészelt COVID-19-et a tünetek súlyossága alapján hat kategóriába soroltuk: 0. = tünetmentes, 1. = enyhe tünetek, 2. = közepesen súlyos tünetek, 3. = súlyos tünetek (hospitalizáció nélkül), 4. = hospitalizáció intenzív ellátással vagy a nélkül, 5. = intenzív ellátás lélegeztetéssel.

A 2. kohorsz esetén a korábbi fertőzés kizárását negatív antinukleokapszid IgM/IgG teszttel végeztük. Ezt követően az anti-spike-RBD-protein-IgG első mérése az első vakcina beadása után 21 nappal történt. A következő mintavételeket a második vakcina után 7, majd 7 + 60 nap múlva, ezt követően még 7 hónapig 30 naponta végeztük.

Laboratóriumi módszerek

Az 1. kohorsz esetén az anti-SARS-CoV-2-nukleokapszid IgM/IgG mérését kemilumineszcens microparticulus immunoassay (CMIA-) módszerrel, szemikvantitatív SARS-CoV-2 IgG/IgM teszttel (Abbott, Chicago,

IL, USA), Architect i2000SR immunoassay-analizátorral (Abbott) végeztük. Referenciaérték: pozitív >1,4 s/c [4, 6, 18].

A 2. kohorsz esetén az anti-SARS-CoV-2-spike-RBD-protein-IgG-szintet CMIA-módszerrel, kvantitatív SARS-CoV-2-IgG II Quant Assay teszttel (Abbott) és Architect i2000SR immunoassay-analizátorral (Abbott) végeztük. Referenciaérték: pozitív >50 AU/ml [5, 18].

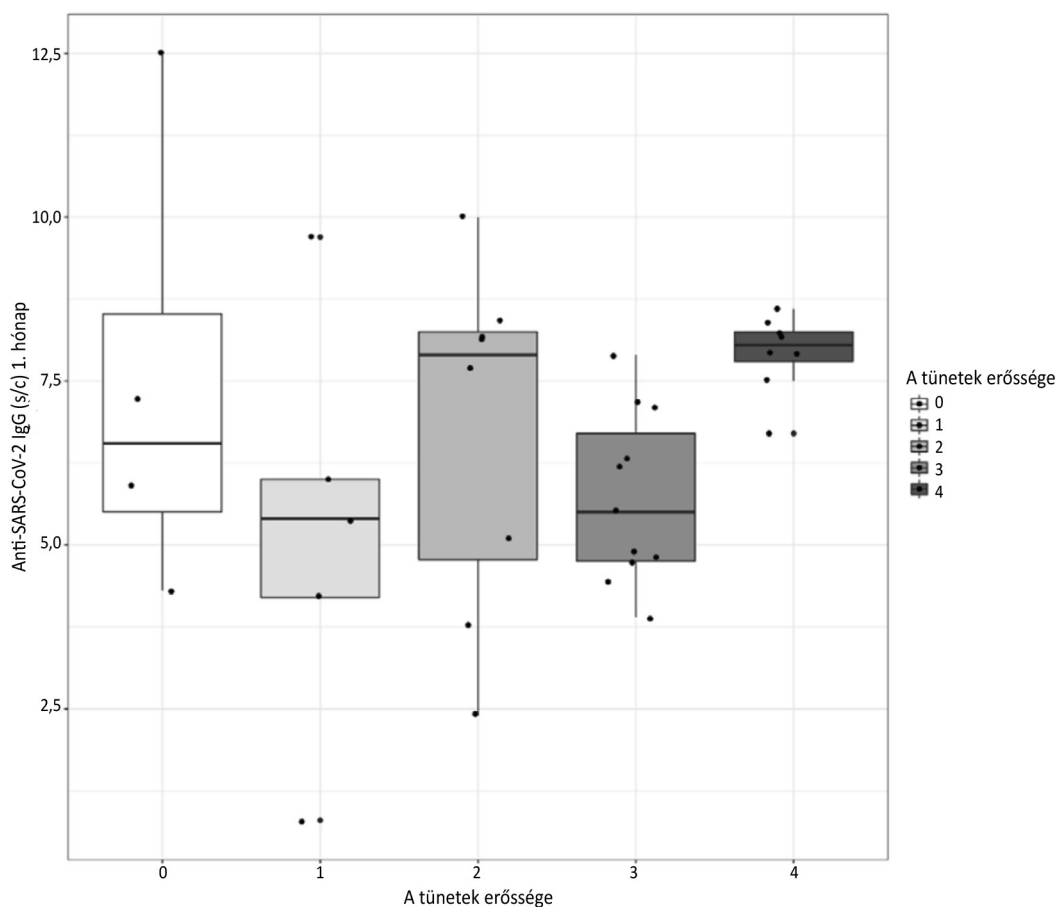
Statisztikai elemzés

Az 1. kohorsz esetében az immunválasz időbeli változásához az anti-SARS-CoV-2-nukleokapszid-IgG kezdeti szintjét (1. mintavétel) vetettük össze az életkorral, a meglévő krónikus betegségekkel, a vércsoporttal, valamint a tünetek súlyosságával, és vizsgáltuk a közöttük esetlegesen fennálló asszociációt.

A 2. kohorszban az anti-SARS-CoV-2-spike-RBD-protein-IgG-szintek változását az első (21. nap) és a második (21. + 7. nap) immunizációt követően monitoroztuk, összefüggésben az életkorral és a nemekkel.

A vizsgálat ideje alatt kapott vakcina (1. kohorsz) vagy új fertőzés esetén mindkét kohorszból kizártuk a vizsgált dolgozókat a további statisztikai elemzésekből. Az 1. kohorsz esetén a kihagyott havi IgG-szint-mérési adatokat a következő mérés függvényében értelmeztük, lineáris változást feltételezve a hiányzó érték előtti és utáni rendelkezésre álló mérések között.

Az 1. csoportban a következő módszereket alkalmaztuk: az immunválasz időbeli változásának medián elemzése, lineáris regresszió az IgG-szint és az életkor közötti összefüggésnek, valamint Kruskal–Wallis-teszt a tünetek súlyosságával való összefüggésnek a vizsgálatára. A 2. csoport esetén ANCOVA-t végeztünk, amelyenél figyelembe vettük az életkort és a nemet az IgG-szinttel való kapcsolat modellezésére, valamint blokk elrendezésű Skillings–Mack-tesztet használtunk az anti-spike-RBD-protein-IgG-szint longitudinális elemzéséhez. A statisztikai szignifikancia a meghatározás szerint $p < 0,05$ volt. A statisztikai elemzéseket az R statisztikai szoftver v3.6.1 (R Core Team, 2019) segítségével, az *lm* funkció és a *Skillings–Mack*-csomag (v1. 10) alkalmazásával végeztük [19–21].



1. ábra

A vizsgálat 1. hónapjában mért anti-SARS-CoV-2-nukleokapszid-IgG-szint és a tünetek súlyossága közötti összefüggés a fertőzésen átesett egészségügyi dolgozóinknál

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

Eredmények

1. kohorsz

42 résztvevőből állt (nő: 100%), az átlagéletkor 47 év (SD: 8 év) volt. A vércsoportmegoszlás A/B/AB/0 = 17/10/6/9 (41%/24%/14%/21%) és Rh+/- = 37/5 (88%/12%) volt. Az immunreakciókat ismerten befolyásoló alapbetegség, például autoimmun kórkép vagy cukorbetegség 6, illetve 4 (2-es/1-es típus: 3/1) dolgozónál került dokumentálásra. Az autoimmun betegségben szenvedők közül csak az alacsony dóziszú immunszuppresszív gyógyszert szedők kerültek be a vizsgálatba. A tünetek súlyosságának megoszlása a 0./1./2./3./4./5. kategóriák szerint n = 4/5/10/14/9/0 (10%/12%/24%/33%/21%/0%) volt. Az átlagos anti-SARS-CoV-2-nukleokapszid-IgG-szint az 1. hónapnál 6,68 s/c volt (SD: 2,13), és az értékek pozitív összefüggést mutattak az életkorral (+0,085; p = 0,035). A 4. kategóriában (mintáinkban ez volt a legsúlyosabb kategória) volt a legmagasabb az átlagos anti-SARS-CoV-2-nukleokapszid-IgG-szint, értéke 7,85 s/c (SD: 0,59), a különbség azonban a kevésbé súlyos kategóriákhoz képest nem volt statisztikailag szignifikáns (1. ábra).

7 dolgozónál váratlanul megemelkedett az anti-SARS-CoV-2-nukleokapszid-IgG-szint (3. hó/4. hó/5. hó: n = 4/1/2), ami ismételt fertőzést valószínűsített. Őket a további analízisből kivettük. Mindegyikük tünetmentes volt, hatan magas kockázatú osztályon dolgoztak (COVID-osztály, Infektológia). 10 résztvevő a vizsgálat 6. hónapja után (6. hó/7. hó/8. hó: n = 3/6/1) megkapta az első vakcinát, ezért további mérési eredményeiket a statisztikai elemzésekhez nem használtuk fel. A fennmaradó résztvevőkre vonatkozóan az informatív értékkel rendelkező mérési adatok véletlenszerű hiányossága 11% volt. Az anti-SARS-CoV-2-nukleokapszid-IgG-szint negatív értékre csökkenésének legrövidebb időtartama 3 hónap volt (n = 1), 4 személynél maradt pozitív értékű a 8. hónapban. A negatív tartományba csökkenés medián ideje 6 hónap volt.

2. kohorsz

49 dolgozó vett részt, 76% nő (férfi/nő arány: 13/37), az átlagéletkor 53 év (SD: 12 év) volt. Az első oltást követő 21. napon az anti-SARS-CoV-2-spike-RBD-protein-IgG-szint átlaga 717 AU/ml volt (SD: 592), a második oltást követő 7. napon 17 987 AU/ml (SD: 11 166), ami 25-szörös emelkedésnek felelt meg. A második vakcina utáni 7. napon mért IgG-immunválaszt 100%-nak véve, a 7. + 210. napra (8. hónap) az értéke 6%-ra csökkent (1. táblázat). Az eredmények statisztikailag szignifikáns különbséget mutattak mind a 8 mérési pont között (Skillings-Mack = 127,412; p < 0,0001) (2. ábra). Ebben a csoportban mérésiadat-hiány nem volt. Az életkor mindkét időpontban negatívan befolyásolta az IgG-immunválasz szintjét, ezek az összefüggések azonban nem érték el a statisztikai szignifikanciát (ANCOVA: -12, p = 0,201; -317, p = 0,074) és a férfinem (ANCOVA: -1045, p = 0,162; -130 086, p = 0,347).

7 résztvevőnél az anti-SARS-CoV-2-spike-RBD-protein-IgG-szint hirtelen megemelkedett, közülük 6-nál a 3. mérési pontnál (7. + 60. nap), 1 személynél pedig a 4. mérési pontnál (7. + 90. nap), ami friss COVID-19-fertőzést jelzett. Ezeket a dolgozókat kivettük a további elemzésből. Mind a 7 fő nagy kockázatú osztályon dolgozott (COVID-osztály, Fül-orr-gégészlet, PCR-laboratórium, Endoszkópia), fertőzésük tünetmentesen zajlott (2. ábra).

Megbeszélés

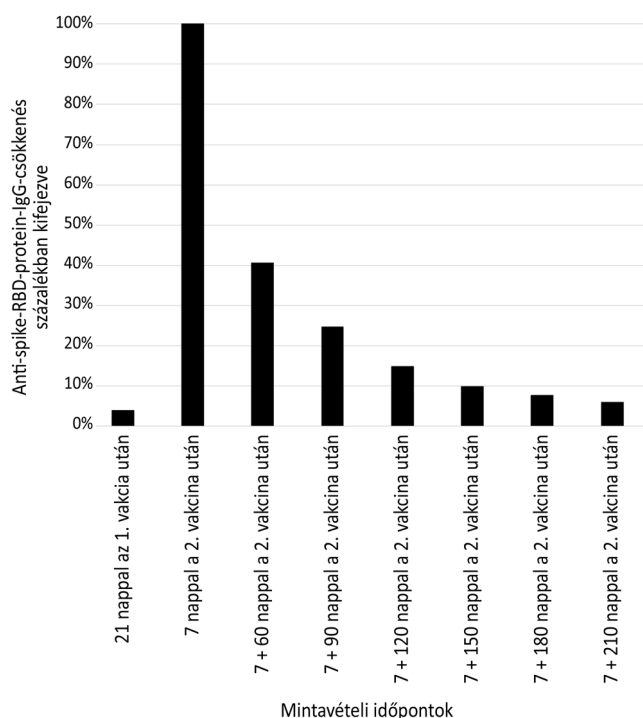
Megyei kórházunk egészségügyi dolgozóinak két önkéntes kohorszában prospektív, longitudinális vizsgálatot végeztünk, melyben a fertőzésre, illetve az immunizációra adott immunválaszok mértékét, azok időbeli változását, az egyéni és a klinikai paraméterekkel való összefüggéseiket, valamint az anti-SARS-CoV-2-IgG-szint-változások alapján valószínűsített új fertőzések kialakulását elemeztük 8 hónapos utánkövetés alatt.

1. táblázat | Egészségügyi dolgozóink kétdózisú vakcinációját követően az anti-SARS-CoV-2-spike-RBD-protein-IgG-szint változása AU/ml értékben és százalékban kifejezve (A második mintavétel értékét 7 nappal a második vakcina után 100%-nak tekintettük.)

Kor	Átlag (SD)	21 nappal az 1. vakcina után (AU/ml)	7 nappal a 2. vakcina után (AU/ml)	7 + 60 nappal a 2. vakcina után (AU/ml)	7 + 90 nappal a 2. vakcina után (AU/ml)	7 + 120 nappal a 2. vakcina után (AU/ml)	7 + 150 nappal a 2. vakcina után (AU/ml)	7 + 180 nappal a 2. vakcina után (AU/ml)	7 + 210 nappal a 2. vakcina után (AU/ml)
Nő	51,01 (9,59)	831 (602)	20 055 (11 470)	9847 (6578)	6907 (8453)	2989 (1361)	1978 (919)	1527 (762)	1184 (612)
Férfi	58,07 (16,45)	400 (440)	12 259 (8 162)	4971 (2905)	3190 (2022)	1845 (1027)	1261 (776)	1031 (639)	774 (507)
Összesen	52,87 (12,03)	717 (592)	17 987 (11 166)	7313 (3953)	4434 (2364)	2670 (1367)	1778 (931)	1385 (756)	1068 (607)
Összesen, %		4%	100%	41%	26%	15%	10%	8%	6%

Minden érték átlagként és szórásként van feltüntetve.

IgG = immunglobulin-G; RBD = receptorkötő domén; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SD = standard deviáció



2. ábra

A SARS-CoV-2-spike-RBD-protein elleni IgG-szint értékeinek változása az első mRNS-vakcina beadása után 21 nappal, majd a második vakcina után 7 + 210 napon keresztül

IgG = immunglobulin-G; mRNS = hírvívő ribonukleinsav; RBD = receptorkötő domén; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

A fertőzött kohorszban (1. kohorsz) belül a pozitív anti-SARS-CoV-2-IgG-szint (nukleokapszid-ellenanyag) negatív tartományba csökkenésének medián ideje 6 hónap volt. Az első havi IgG-szintek átlagosan a 4-es betegség súlyossági kategóriában lévők esetén voltak a legmagasabbak, a különbség azonban a többi kategóriához képest nem volt statisztikailag szignifikáns. Eredményeink hasonlóak a *Havervall és mtsai* által közöltekhez, akik Svédországban 2300, korábbi SARS-CoV-2-fertőzésen átesett egészségügyi dolgozót monitoroztak, és azt találták, hogy az anti-SARS-CoV-IgG-szint átlagosan 4–6 hónap alatt csökkent a negatív tartományba [22]. Statisztikailag szignifikánsnak találták továbbá a magasabb ellenanyag szintet és a súlyosabb tünetek közötti összefüggést [3, 22]. Vizsgálatunkban a tünetek súlyossága és az immunválasz szintje közötti szignifikáns eltérés hiányának oka feltételezhetően a korlátozott mintaméret.

A kétdózisú vakcinával immunizált kohorszban (2. kohorsz) az anti-SARS-CoV-2-spike-RBD-protein-IgG-szint a 25-szörösére nőtt az első (21. nap) és a második immunizáció (21. + 7. nap) között, de szignifikánsan a csúcshoz 6%-ra csökkent a 8. hónapnál (7. + 210. nap). Adataink nemzetközi tanulmányban közöltekkel egyezők [11]. Ez megerősíti a második immunizáció fontosságát a humorális immunválasz kialakulásában. Az ellenanyag szint negatív összefüggést mutatott az idősebb életkorral és a férfinnel. *Elliot és mtsai* (Ward H,

Cooke G, Whitaker M, et al.) hasonló eredményről számoltak be az Egyesült Királyságban a REACT (REal-time Assessment of Community Transmission) vizsgálatban, amelyben szignifikáns negatív összefüggést találtak az oltás által kiváltott immunválasz és az életkor között. A Pfizer–BioNTech-vakcinával oltottak esetében a 80 év felettieknek csupán a 35%-ában mértek pozitív IgG-szintet az első oltás és 88%-nál a második oltás után, míg a 30 év alattiak esetén ez az arány 95%, illetve 100% volt [23].

Összesen 17% (7/42), illetve 14% (7/49) tünetmentes új fertőzést azonosítottunk az előzetesen fertőzött, illetve fertőzésnaiv, immunizált kohorszokban. Egy dolgozó kivételével mindegyikük a fertőzés szempontjából nagy rizikójú osztályon dolgozott. Valószínűleg ez és a hosszabb utánkövetési periódus magyarázza, hogy ez az adatunk eltér egy másik magyarországi egészségügyi tanulmányban megfigyelttől, amelyben a második oltás utáni 3. hónapig nem igazoltak új fertőzést [24].

Eredményeink megerősítik az oltás hatásosságát a betegség megelőzésében, de felhívják a figyelmet a pozitív anti-SARS-CoV-2-immunválasszal rendelkezők esetében is az ismétlődő fertőződés lehetőségére.

Tanulmányunk előzetes eredményeivel elsőként közzeltünk magyarországi adatokat az anti-SARS-CoV-2-IgG-immunválaszok szintjeiről, időbeli változásairól és az egyéni és a klinikai paraméterekkel való összefüggéseikről a fertőzésen átesett (1. kohorsz), illetve az immunizált, fertőzésnaiv (2. kohorsz) egészségügyi dolgozók köréből [25]. Jelen cikkünk a teljes, 8 hónapos utánkövetés adatait tartalmazza. A vizsgálatokat robusztus módszerekkel végeztük valós körülmények között, önkéntes résztvevőkkel és nemzetközi szinten is kiemelkedően hosszú monitorozási időszakokkal. A közlemény további erőssége, hogy a méréseket mintaszállítás és idővesztés nélkül helyi laboratóriumunkban végeztük magasan szenzitív és specifikus tesztek és műszerek használatával.

Az eredményeink összhangban vannak az áttekintett nemzetközi adatokkal, azonban az Egyesült Királyságban, Svédországban vagy Kínában végzett vizsgálatokhoz képest a kicsi mintaméret miatt elemzéseink statisztikai ereje alacsony. A tanulmány további limitációja, hogy az önkéntes toborzáson csak kisszámú férfi dolgozó jelentkezett, ezért az 1. kohorszban csak a női résztvevők eredményeit vizsgáltuk, így nem tudtuk analizálni a nemek közötti összefüggéseket. Másrészt a vizsgálatban csak az anti-SARS-CoV-2-IgG-szint monitorozására fókuszáltunk, és nincsenek adataink a résztvevők memóriasejtes immunitásáról.

Következtetés

A fertőzésen átesetteknél az ellenanyag negatívvá válásának medián értéke 6 hónap volt, ami megerősíti a fertőzöttök 6 hónapon belüli oltásának fontosságát. A mRNS-védőoltottnál a humorális védelem szintje nagyban

megemelkedett a 2. oltás után, ezt követően azonban szignifikáns csökkenést mutatott. A COVID-19-fertőzés további megelőzésére – figyelembe véve az új fertőzéseket okozó vírusmutációkat is – eredményeink egy 3. oltásnak (1. emlékeztető oltás) 4 hónap, legkésőbb 6 hónap utáni szükségességét támogatják, amiről a Nemzeti Népegészségügyi Központ védőoltási szakmai ajánlása 2021. december 20-án megjelent.

Bizonytalan esetekben az újraoltás ideális időpontjának meghatározásához, valamint az (újra)fertőzések megállapításához segítség lehet az IgG-szintek periodikus monitorozása, főleg a magas rizikójú egészségügyi dolgozóknál, mint azt már másik magyar közleményben is leírták [26]. A nemzetközi irodalommal egybehangzóan dolgozóink vizsgálatával mi is igazoltuk, hogy az ellenanyag-pozitívak is újr fertőződhetnek. Jó hír, hogy az (újra)fertőzések ilyen esetekben enyhe tünetekkel vagy tünetmentesen zajlottak. További vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy ezekben az esetekben a fertőzés továbbadását milyen faktorok befolyásolják. A távolságtartás és a maszkviselés továbbra is fontos!

Tanulmányunk megkezdésekor igen kevés és szerény adattal rendelkezünk a SARS-CoV-2-fertőzés patomechanizmusáról, a fertőzés vagy a vakcinák kiváltotta immunreakciókról, az immunvédelem tartósságáról. A kifejlesztett vakcinák kezdeti hatékonysága folyamatosan csökken a SARS-CoV-2 újabbnál újabb mutációival szemben, az alfától a jelenleg elterjedt omikron-variánsig. A nemzetközi adatok ismeretében – saját eredményeink is ezt bizonyították – az alapimmunizáció (2 oltás) utáni 4, legfeljebb 6 hónappal adott emlékeztető oltás (3. vakcina) szükséges. Az egyén 3 oltás mellett is fertőződhet, de a betegség várhatóan enyhe lefolyású vagy tünetmentes lesz. A hazai oltási protokoll a nemzetközi és a hazai járványügyi helyzet alapján folyamatosan módosul. Ez idáig a 4. (2. emlékeztető) oltást a sérült immunitásúak részére engedélyezték. 2022. január 20-án a Nemzeti Népegészségügyi Központtól a családorvosokhoz eljuttatott javaslat alapján a 18 éven felüliek kérhetik a negyedik vakcinát, amennyiben 4 hónap már eltelt az előző oltásuk óta.

A biztonságos jövőkép tervezéséhez a lakosság teljes átoltottsága, a fertőzés terjedésének lassulása, az új mutánsok fertőzőképességének csökkenése, de legfőképpen a vírus eliminálására alkalmas hatékony gyógyszer kifejlesztése szükséges.

Etikai engedély: A vizsgálat az Intézményi Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottság 16/20200723. számú engedélyével történt.

Megjegyzés: A tanulmány első részének 2021. februárig elkészült eredményei preprint formában, angol nyelven a medRxiv-ban megjelentek. A vizsgálatot 2021 augusztusáig folytattuk, az összesített eredményeket további publikációra nem nyújtottuk be.

Anyagi támogatás: A szerzők a kutatómunkáért és a kézirat megírásáért anyagi támogatásban nem részesültek. A vizsgálatban felhasznált laboratóriumi tesztek költségeit a Máj- és Hasnyálmirigy Betegekért Alapítvány (Magyarország) fedezte.

Szerzői munkamegosztás: Konceptualizálás: G. J. Adatgyűjtés és a laboratóriumi vizsgálatok végzése: Sz. B. K., B. H. E., K. L.; felügyelte: G. J. Az eredmények értelmezése: G. J., S. J. A kézirat megírása: G. J., S. J. A statisztikai elemzés a Pécsi Tudományegyetem Szentágotthai János Kutatóközpontja Genomikai és Bioinformatikai Core Csoportjának munkatársaival (H. R., Gy. A.) együttműködve történt. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik Kovács L. Gábor professzor emeritusnak (Pécsi Tudományegyetem), a Magyar Tudományos Akadémia tagjának szakértői támogatását.

Irodalom

- [1] Wang MY, Zhao R, Gao LJ, et al. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 587269.
- [2] Gombos K, Földi M, Kiss Sz, et al. Analysis of COVID-19-related RT-qPCR test results in Hungary: epidemiology, diagnostics, and clinical outcome. *Front Med (Lausanne)* 2021; 7: 625673.
- [3] Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020; 26: 1200–1204.
- [4] Noda K, Matsuda K, Yagishita S, et al. A novel highly quantitative and reproducible assay for the detection of anti-SARS-CoV-2 IgG and IgM antibodies. *Sci Rep.* 2021; 11: 5198.
- [5] Narasimhan M, Mahimainathan L, Araj E, et al. Clinical evaluation of the Abbott Alinity SARS-CoV-2 spike-specific quantitative IgG and IgM assays among infected, recovered, and vaccinated groups. *J Clin Microbiol.* 2021; 59: e0038821.
- [6] The current case fatality rate of COVID-19. Available from: <https://ourworldindata.org/mortalityrisk-covid#the-current-case-fatality-rate-of-covid-19> [accessed: May 13, 2021].
- [7] Szabó BG, Lénárt KSz, Petrik B, et al. Favipiravir treatment does not influence disease progression among adult patients hospitalized with moderate-to-severe COVID-19: a prospective, sequential cohort study from Hungary. *GeroScience* 2021; 43: 2205–2213.
- [8] Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. Interim estimates of vaccine effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among health care personnel, first responders, and other essential and frontline workers – eight U.S. locations, December 2020–March 2021. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70: 495–500.
- [9] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2603–2615.
- [10] Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, et al. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet* 2021; 397: 875–877.
- [11] Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *NEJM* 2021; 385: e83.

- [12] Day M. Covid-19: Stronger warnings are needed to curb socialising after vaccination, say doctors and behavioural scientists. *BMJ* 2021; 372: n783.
- [13] Hall VJ, Foulkes S, Saei A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multi-centre, cohort study. *Lancet* 2021; 397: 1725–1735.
- [14] Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20: 581–582.
- [15] Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; 371: eabf4063.
- [16] Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021; 591: 639–644.
- [17] Byambasuren O, Cardona M, Bell K, et al. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.* 2020; 5: 223–234.
- [18] Abbott. SARS-CoV-2 immunoassays. Available from: <https://www.corelaboratory.abbott/us/en/offerings/segments/infectious-disease/sars-cov-2> [accessed: May 15, 2021].
- [19] R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2019. Available from: <https://www.Rproject.org/> [accessed: May 15, 2021].
- [20] Srisuradetchai P. Package ‘Skillings.Mack’. The Skillings–Mack test statistic for block designs with missing observations [R package version 1.10]. September 25, 2015. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=Skillings.Mack> [accessed: May 15, 2021].
- [21] Skillings JH, Mack GA. On the use of a Friedman-type statistic in balanced and unbalanced block designs. *Technometrics* 1981; 23: 171–177.
- [22] Havervall S, Falk AJ, Klingström J, et al. SARSCoV-2 induces a durable and antigen specific humoral immunity after asymptomatic to mild COVID-19 infection. *PLoS ONE* 2022; 17: e0262169.
- [23] Ward H, Cooke G, Whitaker M, et al. REACT-2 Round 5: increasing prevalence of SARS-CoV-2 antibodies demonstrate impact of the second wave and of vaccine roll-out in England. *medRxiv* 26. 02. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.02.26.21252512> [accessed: May 13, 2021].
- [24] Rojkovich B, Németh D, Török E, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in health-care workers. [A BNT162b2 mRNS–Pfizer–BioNTech–védőoltás hatásosságának és immunogenitásának monitorozása egészségügyben dolgozókon]. *Orv Hetil.* 2021; 162: 1551–1557. [Hungarian]
- [25] Gervain J, Szabóné BK, Bakiné HE, et al. Monitoring of anti-SARS-CoV-2 IgG antibody immune response in infected and immunised healthcare workers in Hungary: a real-world longitudinal cohort study. *medRxiv* 16. 05. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.05.16.21257288> [accessed: May 13, 2021].
- [26] Ragó Zs, Szijjártó L, Duda E, et al. 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. [A COVID–19-betegek, tünetmentes hordozók, illetve a betegségen már átesettek periodikus monitorizálási lehetősége IgM/IgG antitest alapú gyorsesztekkel az egészségügyi személyzet körében a SARS-CoV-2-járvány idején.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 854–860. [Hungarian]

(Gervain Judit dr.,
Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3.; 8000
e-mail: jgervain@mail.fmkorhaz.hu)

Háziorvosi praxis eladó

Móron 1500 kártyával, felnőttkörzet eladó.

Érdeklődni lehet: +36 70/26-20-977

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)