

# A COVID-19-fertőzés és a védőoltások hatásosságának vizsgálata egészségügyi dolgozókon

Rojkovich Bernadette dr.<sup>1\*</sup> ■ Németh Dóra dr.<sup>2\*</sup> ■ Dinya Elek dr.<sup>3\*</sup>  
Nagy Erzsébet dr.<sup>1</sup> ■ Török Eszter dr.<sup>1</sup> ■ Lázár Imre dr.<sup>1</sup>  
Perduk András dr.<sup>1</sup> ■ Géher Pál dr.<sup>1</sup> ■ Nagy György dr.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>A Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórháza, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Klinikai Immunológiai Tanszék,  
Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Közzolgálati Kar, Digitális Egészségtudományi Intézet, Budapest

**Bevezetés:** A COVID-19-pandémiát okozó SARS-CoV-2 koronavírusnak folyamatosan újabb variánsai jelennek meg, 2021. november óta a legtöbb fertőzést az omikron koronavírus-variáns okozta.

**Célkitűzés:** A prospektív megfigyeléses kohorszvizsgálat célja a COVID-19-fertőzésre nagyobb rizikóval bíró, egészségügyben dolgozók körében két Pfizer-BioNTech-vakcina és az ezt követően önkéntesen felvett emlékeztető vakcina utáni COVID-19-fertőzések előfordulásának, a vakcina hatásosságának, biztonságosságának és immunogenitásának vizsgálata volt.

**Módszer:** A Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórháza egészségügyi és egészségügyben dolgozó munkatársainak két Pfizer-BioNTech (BNT162b2)-oltását 2021. január 7. és március 8. között kezdték meg. A harmadik, emlékeztető védőoltás típusának választása és időpontjának meghatározása önkéntes volt. 2021. január 7. és 2022. június 29. között követték nyomon a dolgozókat. Felmértük a COVID-19-fertőzés előfordulását, az oltási reakció súlyosságát, a fertőzésre hajlamosító tényezőket és az oltások után a 'spike' (S)-protein és a nukleokapszid (N)-protein elleni ellenanyag szintjének változási kinetikáját.

**Eredmények:** 294 dolgozó – 96 orvos, 127 nővér és 71, egészségügyben dolgozó – adatait elemeztük, akiknek legalább három ellenanyag-szint-mérésük történt a megfigyelési idő alatt. A harmadik, emlékeztető oltást 280 dolgozó kapta meg, a vakcinák megoszlása a következő volt: Pfizer-BioNTech (BNT162b2) (n = 210), Moderna COVID-19 (mRNA-1273) (n = 37), Sinopharm COVID-19 (n = 21), Janssen COVID-19 (n = 10) és AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) (n = 2). A megfigyelési időszakban 121 esetben történt fertőzés (41%). A COVID-19-fertőzések lefolyása többségében enyhe volt (97%), egy hét alatt gyógyult. A vizsgált időszakban 2 dolgozó halt meg: egy 56 éves nő két oltás után, COVID-19-fertőzéssel összefüggésbe nem hozható okból, és egy 58 éves férfi, aki a harmadik Pfizer-védőoltás után 6 hónappal zajló COVID-19-fertőzés után elhunyt. A fertőzés előfordulását nem befolyásolta az életkor, a nem, a kísérő betegségek, a dohányzás, a munkakör és a BMI. Az S-ellenanyag szintjének medián értéke az alapimmunizálás második oltása után 1 hónapig emelkedett (medián: 1173,0 U/ml), a 8. hónapig lassú csökkenő tendenciát mutatott (678,5–625,8–538,0 U/ml). A harmadik oltás után 1 hónappal lényegesen emelkedett az S-ellenanyag szintjének medián értéke (16 535,0 U/ml), az oltás utáni 3. hónaptól csökkenő tendenciát mutatott (9697,7 U/ml). Az S-antitest szintjének az oltások utáni kiugróan magas emelkedése összefüggést mutat az előzetes COVID-19-fertőzéssel. Az N-protein elleni ellenanyag-szintet az oltás nem befolyásolta, emelkedése a fertőzéssel mutat összefüggést.

**Következtetés:** Az emlékeztető vakcináció kevésbé hatott az omikron variáns okozta fertőzésre, de a betegség lefolyása enyhébb volt. Az alapimmunizáláshoz képest az emlékeztető oltás az S-antitest szintjének jelentősebb emelkedését okozta, ami összefüggést mutat a korábbi COVID-19-fertőzéssel.

Orv Hetil. 2023; 164(5): 163–171.

**Kulcsszavak:** ellenanyag, COVID-19, COVID-vakcina, immunitás, Pfizer-BioNtech, spike-protein, humorális immunválasz

\*Az első három szerző azonos mértékben járult hozzá a kézirat elkészítéséhez.

## COVID-19 infections and effectiveness of the vaccination among healthcare workers

**Introduction:** New variants of the SARS-CoV-2 coronavirus are constantly appearing, causing the COVID-19 pandemic. From November 2021, most infections were caused by the Omicron coronavirus variant.

**Objective:** The aim of this prospective observational cohort study was to estimate the incidence of COVID-19 infections in the high-risk healthcare workers after two BNT162b2 mRNA Pfizer-BioNTech vaccines and the subsequent booster vaccine, as well as the effectiveness, the safety and the humoral immune response of the vaccines.

**Method:** We started the two Pfizer-BioNTech ((BNT162b29) vaccinations of healthcare workers of the Polyclinic of the Hospitaller Brothers of St. John between January 07 and March 08, 2021. The choice of the type and timing of the third booster vaccination was voluntary. The workers were followed up between January 07, 2021 and June 29, 2022. The infection rate, adverse events of the vaccination, risk factors to infection and the kinetics of anti-spike (S) antibody and anti-nucleocapsid (N) antibody serum level were evaluated.

**Results:** The data of 294 healthcare workers – 96 medical doctors, 127 nurses and 71 workers in hospital – who had at least three antibody level measurements were analyzed. The third booster vaccine was given to 280 workers, the distribution of the vaccines was the following: Pfizer-BioNTech (BNT162b29) vaccine (n = 210), Moderna COVID-19 (mRNA-1273) vaccine (n = 37), Sinopharm COVID-19 vaccine (n = 21), Janssen COVID-19 (n = 10), AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) vaccine (n = 2). Infection occurred in 121 cases (41%) during the observation period. The course of the COVID-19 infections was mostly mild (97%) and recovered within a week. During the observational period, 2 workers died: a 56-year-old woman died after two vaccinations for reason unrelated to COVID-19 infection, and a 58-year-old man died after the booster vaccination, following COVID-19 infection. The incidence of infection did not correlate with age, sex, comorbidities, smoking, occupation and BMI. The median titre of anti-S antibody serum level increased one month after the second vaccination of the basic immunization (1173.0 U/ml) and decreased slowly until the 8<sup>th</sup> month (678.5–625.8–538.0 U/ml) after the basic vaccination. One month after the booster vaccination, the median titre of anti-S antibody serum level increased significantly (16 535 U/ml), and showed a decreasing trend in the 3<sup>rd</sup> month after the booster vaccination (9697.7 U/ml). An exceptionally high S antibody serum level increasing after the basic (>10 000 U/mL) and booster (>60 000 U/m) vaccination showed a correlation with prior COVID-19 infection. The median cut-off index (COI) of anti-N antibody was not affected by vaccination, the increasing of the titre is related to the infection.

**Conclusion:** The booster vaccination had less effect on the infection caused by Omicron variant, but the course of the infection was milder. Compared to the basic immunisation, the booster vaccination caused a significant increase in the S antibody level. An exceptionally high S antibody level correlated with prior COVID-19 infection.

**Keywords:** antibody, COVID-19, COVID-vaccine, immunity, Pfizer-BioNtech, spike protein, humoral immune response

Rojkovich B, Németh D, Dinya E, Nagy E, Török E, Lázár I, Perduk A, Géher P, Nagy Gy. [COVID-19 infections and effectiveness of the vaccination among healthcare workers]. *Orv Hetil.* 2023; 164(5): 163–171.

(Beérkezett: 2022. november 30.; elfogadva: 2022. december 1.)

### Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; CI = (confidence interval) megbízhatósági tartomány; COI = cut-off index; COV-BOOST = vizsgálat a harmadik (emlékeztető) COVID-19-vakcina alkalmazása részleteinek tisztázására Angliában; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; ETT-TUKEB = Egészségügyi Tudományos Tanács – Tudományos és Kutatásértékelési Bizottság; HR = (hazard ratio) kockázati arány; IgA = immunglobulin-A; IgG = immunglobulin-G; IgM = immunglobulin-M; mRNA = (messenger ribonucleic acid) hírvívő RNS; N = nukleokapszid; NNK = Nemzeti Népegészségügyi Központ; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; RNS = ribonukleinsav; S = (spike) tüske; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SIREN = SARS-CoV-2 Immunity and Reinfection Evaluation

A 2019-ben újonnan kialakult „súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2” (SARS-CoV-2) mutánsai okozta betegség (COVID-19) [1] pandémiává eskalálódott, és az egész világon komoly egészségügyi és gazdasági krízishelyzetet teremtett. A fertőzés elkerülése érdekében a távolságtartás, a maszkviselés, a gyakori kézmosás mellett a védőoltás vált a prevenció fontos eszközévé. A COVID-19-pandémia 2. hulláma után, 2020. december végén érkezett meg az első vakcinaszállítmány Magyarországra. Az oltási rendben az egészségügyi dolgozók voltak az elsők, kórházunkban 2021. január 7-én kezdtük el a Pfizer-oltóanyaggal a védőoltások beadását egészségügyi dolgozóinknak. A Pfizer-vakcina hatásosságának, biztonságosságának és immunogenitásának megfigyeléses vizsgálatában munkacsoportunk előzetesen igazolta [2], hogy az első oltás előtt COVID-19-fertőzésen át nem esett egyének esetén a 'spike' (S)-antitest

emelkedése mérsékelt az első oltás után, míg a második oltás után lényegesen emelkedett. A COVID-19-fertőzésen az első oltás előtt átesett egyének csoportjában már az első vakcina is jelentős S-antitest-termelődést váltott ki, és a nukleokapszid (N)-ellenanyag tartósan magas szinten marad.

A SARS-CoV-2-nek folyamatosan újabb variánsai jelentek meg változó arányban [3] a világ egyes országai-ban. Európában 2021 közepén a vírus delta változata kiszorította az addig uralkodó alfa variánst, ami növelte a vírus fertőzőképességét és a fertőzés súlyosságát, majd 2021 novemberétől a legtöbb fertőzést az omikron koronavírus-variáns okozta. 2022 júniusában Magyarországon lecsengett a pandémia 5. hulláma [4]; felmérésünket 2022. június 29-én zártuk le, de nem volt megjósolható a járvány jövőbeli lefolyása. 2021 júliusában kormányrendelet határozta meg a COVID-19-védőoltás felvételét az állami egészségügyben dolgozóknak [5]; 2021 augusztusában Európában elsőként Magyarország tette lehetővé a megerősítő harmadik védőoltás beadását, és az NNK 45277-1/2021/JIF iktatószámú eljárásrendje meghatározta a harmadik oltás beadásának irányelveit is. A harmadik (emlékeztető, 'booster') védőoltás felvétele önkéntes volt. Két Pfizer-BioNTech-vakcina után az eljárásrend eltérő technológiával előállított vakcinát javasolt, mivel az irodalmi adatok alapján a heterológ vakcináció (a harmadik oltás típusa eltér az első két oltástól) erősebb immunválaszt vált ki. A kezelőorvos és a páciens közös megegyezésével homológ vakcináció is alkalmazható volt. 2021 novemberében kormányrendelet írta elő, hogy az egészségügyi és egyes államigazgatási dolgozóknak kötelező a megerősítő harmadik oltás is [6]. A dolgozók önkéntes döntése alapján a harmadik oltást 2021. december 31-ig kellett felvenni. A járvány lecsengésével, 2022 márciusában az egészségügyi dolgozók kötelező védőoltását megszüntették [7].

Prospektív megfigyeléses kohorszvizsgálatunk elsődleges végpontja a COVID-19-fertőzésre nagyobb rizikóval bíró, egészségügyben dolgozók körében két Pfizer-BioNTech-vakcina és az ezt követően önkéntesen felvett emlékeztető vakcina utáni ellenanyag-szint-változásnak és a védettség összefüggésének értékelése volt.

A kutatási terv a hatályos hazai jogszabályok és az Orvosok Világszövetsége Helsinki Deklarációja szerint történt az ETT-TUKEB IV-1287-1/2021/EKU engedélye alapján.

## Módszerek

A Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórházának 18 éven felüli egészségügyi és egészségügyben dolgozó munkatársai közül 2021. január 7. és március 8. között az első kampányvédőoltás során, üzemorvosi vizsgálat keretében 345 dolgozó kapta meg a Pfizer-BioNTech-vakcina két dózisát. 299 dolgozó vállalta, hogy a tervezett megfigyeléses vizsgálatban részt vesz. Az első két oltás után a harmadik védőoltás típusának

választása és időpontjának meghatározása önkéntes volt. Az oltások előtt és az ellenanyag-szintet kimutató vérvétel során felmértük a COVID-19-fertőzésre utaló tüneteket, a hajlamosító kockázati tényezőket, a kísérő betegségeket, az oltási reakciókat és az előzetesen rendelkezésre álló, a SARS-CoV-2 kimutatására szolgáló PCR- vagy antigéngyorstesz-eredményeket. *Biztos* COVID-19-fertőzöttnek tekintettük azokat a dolgozókat, akiknél a típusos COVID-19-fertőzés legalább két klinikai tünete mellett a PCR- vagy az antigéngyorsteszt pozitívnak bizonyult. *Feltételezett* volt a COVID-19-fertőzés, ha a fertőzés tüneteinek hiánya miatt nem történt PCR- vagy antigéngyorsteszt, de az N-protein elleni ellenanyag pozitív lett. Feltételezett volt még a fertőzés akkor, ha legalább két jellemző COVID-19-fertőzéses tünet mellett a PCR vagy az antigéngyorsteszt negatív volt, de az N-protein elleni ellenanyag pozitívnak bizonyult.

Mértük a SARS-CoV-2-S-protein és -N-protein elleni ellenanyag szintjét a második oltás előtt és után 1 hónappal ( $\pm 10$  nap), és az emlékeztető oltás előtt és után 1 hónappal ( $\pm 20$  nap), illetve a megfigyelési időszakban a dolgozók által választott időpontokban. A megfigyelésből kizártuk azokat a dolgozókat, akiknél három ellenanyag-szint-meghatározásnál kevesebb vizsgálat volt a megfigyelési időszak alatt. A SARS-CoV-2-N-antitestek meghatározása a szemikvantitatív Roche (Bázel, Svájc) Elecsys anti-SARS-CoV-2-tesztel, a SARS-CoV-2-S-antitesteké kvantitatív Roche Elecsys anti-SARS-CoV-2-S-tesztel elektrokemilumineszcenciás immunkémiai eljárással történt. Az N-antitest (anti-SARS-CoV-2-N-teszt) pozitívitásának küszöbértékindexe (COI; mintajel/küszöbértékjel)  $\geq 1,0$ , az S-antitest (anti-SARS-CoV-2-S-teszt) pozitívitásának küszöbértéke  $\geq 0,80$  U/mL volt vizsgálatunkban.

## Statisztikai analízis

Folytonos változók (életkor, BMI, S- és N-antitest-értékek) esetén az eredményeket az átlag  $\pm$  standard deviációjaként fejeztük ki. A megfigyelési adatok normalitását Shapiro-Wilk-tesztel, a varianciák homogenitását pedig Levene-tesztel ellenőriztük. A megfigyelési adatokat kontingenciatáblákkal elemeztük, és  $\chi^2$ -tesztel vizsgáltuk a változók közötti függetlenséget. A fertőzésre hatást gyakorló változók szűrésére bináris logisztikus regressziót alkalmaztunk.

Az elemzés kétoldalas volt  $\alpha = 0,05$  szignifikancia-szinttel. A statisztikai elemzést az IBM® SPSS® 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) és a Statistica 13.5 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA) programcsomagok segítségével végeztük el.

## Eredmények

2021. január 7. és 2022. június 29. között követtük nyomon a 299 kórházi dolgozót, akik Pfizer-BioNTech-oltást kaptak, és vállalták a nyomon követést; a klinikai ada-

**1. táblázat** | A megfigyelési időszak alatt COVID-19-fertőzésen átesett és nem fertőzött dolgozók adatai

Paraméter	Esetszám (n)	COVID-19-fertőzés volt	Nem fertőzöttek	P
Értékelhető dolgozók	294	121 (41%)	173 (59%)	
<b>Életkor</b>				NS
45 év alatt	84	39 (46%)	45 (54%)	
46–60 év	116	48 (41%)	68 (59%)	
61 év felett	94	34 (36%)	60 (64%)	
<b>Nem</b>				NS
Férfi	80	36 (45%)	44 (55%)	
Nő	214	85 (39%)	129 (61%)	
<b>Munkakör</b>				NS
Orvos	96	49 (51%)	47 (49%)	
Nővér	127	47 (37%)	80 (63%)	
Egészségügyben dolgozó	71	25 (35%)	46 (65%)	
BMI (± szórás)	25,43 (± 66,28)	25,68 (± 6,14)	25,25 (± 6,37)	NS
<b>Kísérő betegségek</b>				
Hypertonia	65	26	39	
Diabetes mellitus	15	5	10	
Pajzsmirigybetegség	21	9	12	
Allergia	44	17	27	
Krónikus gyulladás	7	3	4	
AMI, ISZB	4	1	3	
Dohányzás	46	16	30	

AMI = akut myocardialis infarktus; BMI = testtömegindex; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; ISZB = ischaemiás szívbetegség; NS = nem szignifikáns

tok mellett legalább három alkalommal az N- és S-antitest vizsgálata is megtörtént a megfigyelési idő alatt. 5 dolgozó (3 férfi és 2 nő) a második oltást lázas betegség miatt nem kapta meg, ezért a nyomon követésből őket kizártuk, így 294 dolgozó adatait elemeztük. Közülük 80 férfi és 214 nő volt, 96 orvos, 127 nővér és 71, egészségügyben dolgozó személy. A dolgozók adatait az *1. táblázat* mutatja. A vizsgált időszakban 2 dolgozó halt

meg: egy 56 éves nő két oltás után, COVID-19-fertőzéssel összefüggésbe nem hozható okból, és egy 58 éves férfi, aki a 3. Pfizer-védőoltás után 6 hónappal zajló COVID-19-fertőzés után elhunyt. Adataikat megtartottuk az adatbázisban.

Magyarországon a COVID-19-fertőzés hullámaiban domináns SARS-CoV-2-variánst, a populációs és a kórházi dolgozók fertőzésének számát és COVID-19-hullámonkénti megoszlását a *2. táblázat* tartalmazza.

Az elemzett 294 dolgozó közül a megfigyelési időszakban 121 esetben történt fertőzés (41%), az alapimmunizálás előtt az 1. és 2. hullámban 39 dolgozó fertőződött meg. 111 dolgozónál a biztos fertőzést legalább két jellemző klinikai tünet mellett PCR- vagy antigén-gyorsteszt-pozitivitás igazolta. 10 esetben a klinikai tünetek hiánya vagy az enyhe tünetek miatt nem történt PCR- vagy antigén-gyorsteszt, de az N-protein elleni ellenanyag szint emelkedése a COVID-19-fertőzést valószínűsítette.

A COVID-19-fertőzés lefolyása többségében enyhe volt, egy hét alatt gyógyult. Két hét alatt gyógyuló, mérsékelt súlyosságú fertőzés 8 esetben volt, ebből 4 eset a védőoltások előtt az 1. és 2. hullámban. Az 5. hullámban domináns omikron variáns a saját vizsgálatunkban a kórházi dolgozók között nagyszámú fertőzést okozott (57/121), amely többségében enyhe (53/57) lefolyású volt. A fertőzött dolgozók közel felének volt egy vagy több kísérő betegsége (61/121). Egy 58 éves férfi a 3. Pfizer-védőoltás után 6 hónappal mérsékelt súlyosságú, két hétig tartó COVID-19-fertőzésen esett át az 5. hullámban, és a gyógyulása utáni héten hirtelen bekövetkezett stroke következtében elhunyt. A COVID-19-fertőzés és a stroke összefüggése feltételezhető.

A három hét különbséggel beadott két Pfizer-BioNTech-vakcina után a harmadik (emlékeztető) védőoltás felvétele önkéntes volt, az oltóanyagot és az oltás időpontját az oltó orvos és a dolgozó közös megegyezéssel döntötte el. A megfigyelési időszakban 14 dolgozó csak két oltást kapott, 5 dolgozó kilépett, 8 dolgozó a tervezett oltás előtti COVID-19-fertőzés miatt nem kérte a harmadik oltást, 1 dolgozó elhunyt a harmadik oltás előtti időszakban. A harmadik oltást 280 dolgozó kapta meg, a vakcinák megoszlása a következő volt: Pfizer-

**2. táblázat** | Magyarországon a COVID-19-fertőzés hullámaiban domináns SARS-CoV-2-variánsok, a populációs és a kórházi dolgozók fertőzésének száma és COVID-19-hullámonkénti megoszlása (<https://koronavirus.gov.hu/>)

Hullám	Időszak eleje	Domináns variáns	Pango lineage	Lakossági fertőzöttek	Halálesetek száma	%	Dolgozói fertőzés	Haláleset
1.	2020. 03. 04.	Eredeti vuhani	Wuhan Hu-1	4 086	570	14	11	
2.	2020. 06. 21.	Eredeti vuhani	Wuhan Hu-1	356 791	11 543	3,2	28	
3.	2021. 01. 27.	Alfa (brit)	B.1.1.7	447 461	17 886	4	8	1
4.	2021. 07. 08.	Delta (indiai)	B.1.617.2	444 717	9 105	2	17	
5.	2021. 12. 31.	Omikron (dél-afrikai)	B.1.1.529	675 070	7 543	1,1	57	1
Összesen				1 928 125			121	

COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

**3. táblázat** | A harmadik oltás utáni reakciók a különböző oltóanyagok szerint

Vakcina	Nem volt, vagy enyhe, 24 órán belül megszűnő oltási reakció	24 órán túl tartó, mérsékelt oltási reakció	Összesen
Pfizer	157	53	210
Moderna	22	15	37
Sinofarm	21	0	21
Janssen	6	4	10
AstraZeneca	2	0	2
Összesen	208	72	280

BioNTech (BNT162b2) (n = 210), Moderna COVID-19 (mRNA-1273) (n = 37), Sinopharm COVID-19 (n = 21), Janssen COVID-19 (n = 10) és AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) (n = 2). Az emlékeztető vakcinák utáni oltási reakciókat a 3. táblázat mutatja; 24 órán túli mérsékelt reakciót összesen 72 esetben észleltünk, súlyos oltási reakció nem volt.

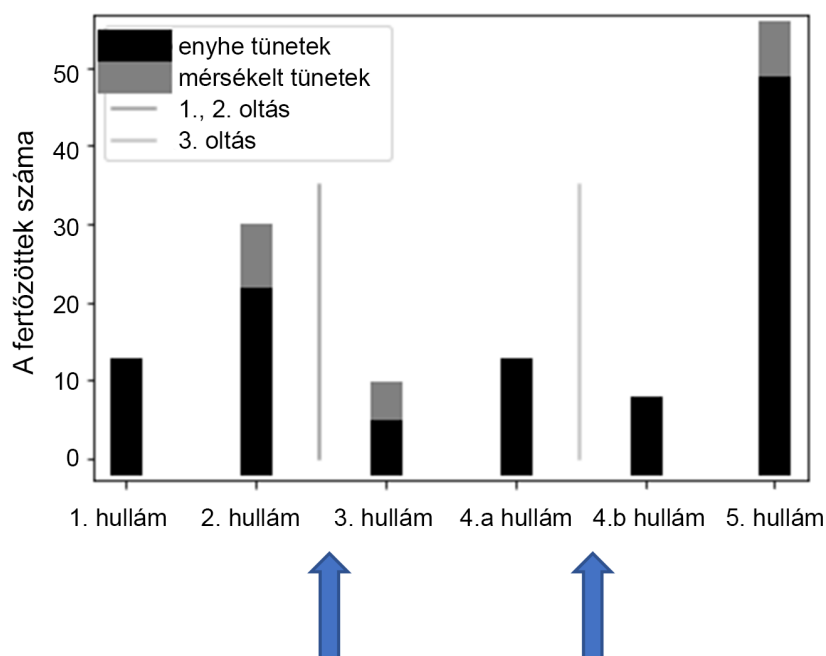
Az egyes hullámokban az oltásokhoz viszonyítva a fertőzések számát az 1. ábra mutatja. Az alapimmunizálás után a 3. hullámban és az emlékeztető oltás után a 4. hullámban a dolgozók fertőzéseinek száma csökkent, ez különösen szembevetendő, ha a lakosság növekvő fertőzésszámával vetjük össze. A fertőzés előfordulását (1. táblázat) nem befolyásolta az életkor, a nem, a kísérő betegségek, a dohányzás, a munkakör és a BMI.

**4. táblázat** | A megfigyelési időszak alatt nem fertőződött dolgozók S-protein és N-protein elleni ellenanyag szintjei változásának medián, valamint 25-ös (Q25) és 75-ös (Q75) percentilisértékei

Időpont	Elemzés (N)	SARS-CoV-2-S, medián (Q25–Q75)	SARS-CoV-2-N, medián (Q25–Q75)
2. oltás előtt	73	21,9 (0,08–72,7)	0,08 (0,08–0,09)
2. oltás után 1 hónappal	73	1173 (0,08–1950,0)	0,08 (0,08–0,08)
2. oltás után 3 hónappal	62	678,5 (0,07–1354,7)	0,07 (0,070,08–)
2. oltás után 6 hónappal	55	625,8 (0,07–968,3)	0,07 (0,07–0,09)
2. oltás után 8 hónappal	52	538,0 (0,07–843,0)	0,07 (0,07–0,08)
3. oltás után 1 hónappal	26	16535,0 (0,07–24707,2)	0,07 (0,07–0,08)
3. oltás után 3 hónappal	35	9697,7 (0,08–16324,0)	0,08 (0,07–0,08)

Q = kvartilis; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

A SARS-CoV-2-S-protein és -N-protein elleni ellenanyag szintjét a második oltás előtt és után 1, 3, 6 és 8 hónappal ( $\pm 10$  nap) és az emlékeztető oltás előtt és után 1 és 3 hónappal ( $\pm 20$  nap) mértük. A megfigyelési időszakban fertőződött dolgozókat folyamatosan kihagytuk az elemzésből, hogy csak az oltások által kivál-

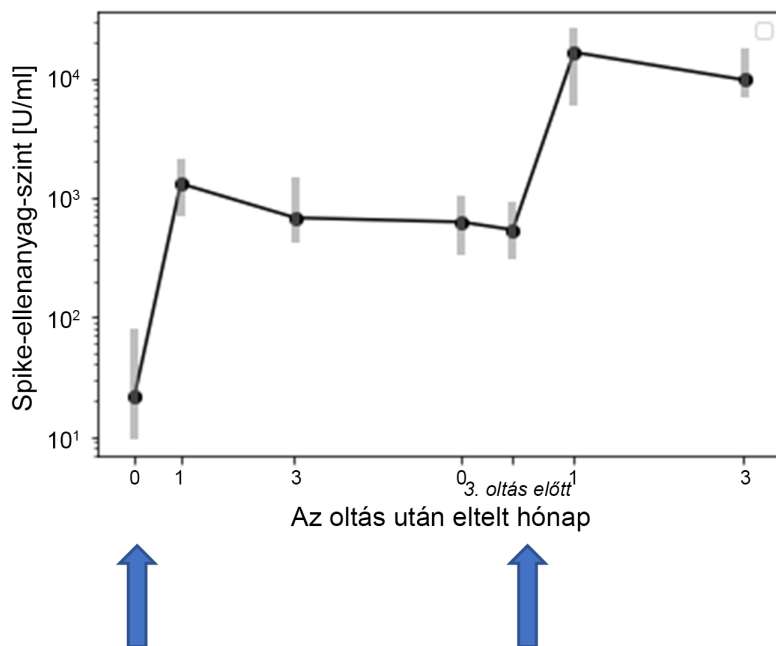


**1. ábra**

Az egyes hullámokban a COVID-19-fertőzött dolgozók száma és a tünetek súlyossága

Magyarországon az egyes hullámok során a fertőzött dolgozók számát és a tünetek súlyosságát mutatja az ábra. Az alapimmunizálás és az emlékeztető oltás idejét a nyíl mutatja.

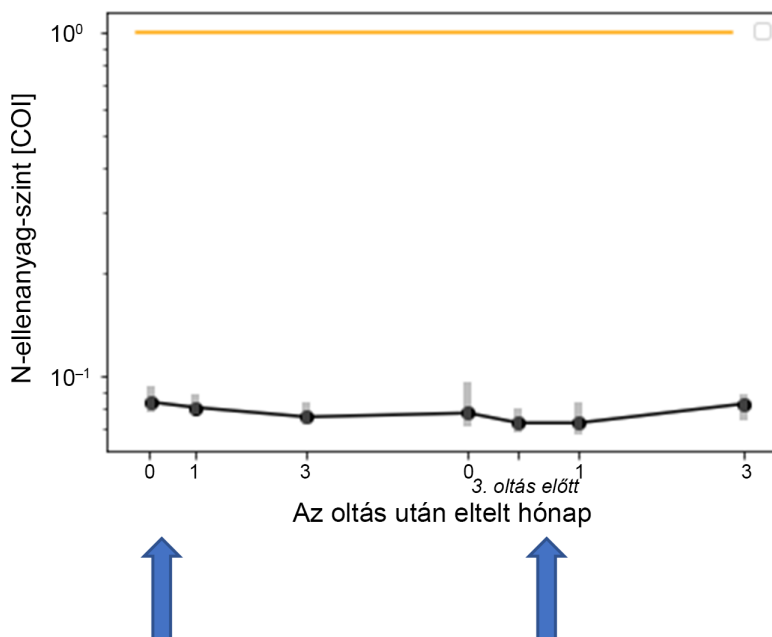
COVID-19 = koronavírus-betegség 2019



2. ábra

A nem fertőzött dolgozók 'spike' (S)-ellenanyag-szintjének változása

Az alapimmunizálás és az emlékeztető oltás idejét a nyíl mutatja. A vérvételek időpontjái nem fertőzött dolgozók S-ellenanyag-szintjének medián és standard error (SE) értékét logaritmikusan mutatja a függőleges tengely



3. ábra

A nem fertőzött dolgozók nukleokapszid (N)-ellenanyag-szintjének változása

Az alapimmunizálás és az emlékeztető oltás idejét a nyíl mutatja. A vérvételek időpontjái nem fertőzött dolgozók N-ellenanyag-szintjének medián és standard error (SE) értékét logaritmikusan mutatja a függőleges tengely. Az N-antitest (anti-SARS-CoV-2-teszt) pozitivitásának küszöbértéke (COI; mintajel/küszöbértékjel)  $\geq 1,0$  (vízszintes vonal); a megfigyelési idő alatt a negativitás igazolja, hogy a dolgozók nem voltak fertőzöttek

COI = cut-off index; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

tott immunogenitást tudjuk elemezni. A 4. táblázat és a 2. és 3. ábra mutatja a megfigyelési időszak alatt nem fertőzött dolgozók S-protein és N-protein elleni ellenanyag-szintjének változását, ami az oltás által kiváltott humorális immunogenitást tükrözi. Előzetesen kimutat-

tuk, hogy az első oltás előtt nem fertőződött dolgozók esetén az S-antitest emelkedése az első oltás után mérsékelte, a második oltás után jelentősebb volt. Jelenlegi hosszabb megfigyelésünk során igazoltuk, hogy az S-ellenanyag szintjének medián értéke az alapimmunizálás

második oltása után 1 hónapig emelkedett (medián: 1173,0 U/ml), a 8. hónapig lassú csökkenő tendenciát mutatott (678,5–625,8–538,0). A harmadik oltás után 1 hónappal lényegesen emelkedett az S-ellenanyag szintjének medián értéke (16 535,0 U/ml), az oltás utáni 3. hónapban csökkenő tendenciát mutatott (9697,7 U/ml). A nem fertőzött dolgozók esetén az N-antitest szintje alacsony volt, és ha a fertőzés nem következett be, akkor a szintjük továbbra is alacsony maradt.

A megfigyelési időszakban az összes dolgozó – akik nem fertőződtek, és akik a COVID-19-fertőzésen átesetek – S-protein és N-protein elleni ellenanyagszintjeinek változását az oltás mellett a fertőzés is befolyásolta. Az ellenanyag-szint-emelkedés nagy szórást mutatott, ezért külön elemeztük a kiugró emelkedést mutató dolgozók adatait. A második oltás után jelentős (10 000 U/mL felett) ellenanyag-szint-emelkedést 2 dolgozónál észleltünk: egyikük a második oltás előtt, az első oltás után 1 hónapon belül, a másik dolgozó az oltás előtt, az 1. hullámban fertőződött meg. A harmadik oltás után kiugró S-antitest-emelkedést (60 000 U/mL felett) 4 dolgozónál tapasztaltunk: 2 esetben a harmadik oltás után történt a fertőzés, 2 esetben a harmadik oltás előtt.

Kiemelendő, hogy a különböző emlékeztető vakcinák után az S-ellenanyag-szintek emelkedése a vakcina típusától független volt.

A megfigyelési idő alatt az oltások előtt az 1. és 2. hullámban COVID-19-fertőzésen átesett 12 dolgozónál észleltünk a harmadik oltás után az 5. hullámban ismételt fertőzést. Az első fertőzést követő átlagos visszafertőződési idő 496 nap volt. A 12 dolgozó közül 11 esetben a közvetlen betegkapcsolat (orvos, nővér, betegszállító) bizonyított volt. Az ismételt fertőzés 8 esetben a Pfizer-oltás, 3 esetben a Sinopharm- és egyszer a Moderna-vakcinák harmadik oltása után következett be.

## Megbeszélés

Az eredeti vuhani SARS-CoV-2 vad típusa és mutánsai okozta COVID-19-pandémia [8] az egész világon komoly egészségügyi problémát okoz. Magyarországon az eredeti vuhani SARS-CoV-2 vad típusa okozta első fertőzést 2020. 03. 04-én regisztrálták. A fertőzés legtöbb halálos szövődményét az oltások előtti időszakban a brit alfa (B.1.1.7) variáns okozta. 2021 novemberében jelent meg a legtöbb fertőzést okozó omikron (B.1.1.529) koronavírus-variáns [9], amely azóta már számos változáson ment keresztül [10]. Magyarországon az 5. hullámban az omikron variáns BA2-típusa volt domináns, azóta a BA4 és BA5 variánsok is terjednek Európában. Megváltozott a koronavírus tüskefehérjéje, a fertőzőképessége lényegesen nőtt, a lappangási idő lerövidült, az új omikron variánsokkal az újrafertőződés esélye megnőtt [11]. Angliai felmérés szerint [12] az omikron-fertőzés miatti sürgősségi kórházi kezelések kockázata körülbelül egyharmada a delta variáns miatti sürgősségi kezeléseknél (HR: 0,33, 95% CI: 0,30–0,37). A mutánsok gyors

terjedésének egyik oka az enyhe és tünetmentes vírus-hordozók által terjesztett fertőzés [13], a távolságtartásnak és a maszkviselésnek a hanyagolása és a védőoltások felvételének megtagadása.

A COVID-19-fertőzéssel szemben az első szakaszban a természetes, később az adaptív immunmechanizmusok indítják el a védekezést, ebben a CD8+ citotoxikus T-sejtek [14] mellett az antitestek által mediált immunválasznak van szerepe. A SARS-CoV-2-specifikus IgA-, IgG- és IgM-ellenanyag-válasz a fertőzés után 1 hónappal a legmagasabb, és azoknál a betegeknél erőteljesebb, akiknek súlyosabb fertőzésük volt [15]. A rutin klinikai gyakorlatban a COVID-19-fertőzés és az oltás által kiváltott immunogenitás vizsgálatára az antitestek szintjének változása alkalmas. Egyelőre nincs megbízható adat arról, hogy az antitestek szintjének emelkedése a fertőzés és az oltások után megvéd-e az ismételt, SARS-CoV-2-mutánsok okozta fertőzésektől. Vizsgálatunk célja volt a kórházi dolgozók között a COVID-19-fertőzés gyakoriságának felmérése, a védőoltások fertőzésfolyást befolyásoló hatásának, az oltási reakcióknak a vizsgálata. Elemeztük, hogy a fertőzés és az oltás hatására a humorális immunogenitást jelző ellenanyag-szintek hogyan változnak.

Az irodalmi adatok nem egyértelműek; megfigyelésünkben a vizsgált tényezők közül az életkor, a nem, a dohányzás, a kísérő betegségek, a munkakör és a BMI nem befolyásolta a fertőzés előfordulását.

Több tanulmány igazolta, hogy a homológ és a heterológ vakcinák emlékeztető dózisos oltása egyaránt biztonságos volt, és jelentős immunogenitást eredményezett a COVID-19-variánsokkal szemben [16]. Megfigyelésünk is igazolja, hogy a védőoltások biztonságosak, jól tolerálhatók voltak, 24 órán túli mérsékelt oltási reakciót összesen 72 esetben észleltünk, súlyos oltási reakció nem volt. Az emlékeztető oltások többsége Pfizer-vakcinával történt, más mechanizmusú oltóanyag sem okozott súlyos oltási reakciót.

Az irodalmi adatok alapján ismert, hogy a vakcinák védelmet nyújtanak a kórházi ellátást igénylő súlyos COVID-19-fertőzés ellen, és a halálozások számát is lényegesen csökkentik. Az alapimmunizálást jelentő két oltás mellett az emlékeztető oltás hatásosságát több vakcina esetén igazolták [17]. A multicentrikus randomizált COV-BOOST-vizsgálat [18] során különböző COVID-19-vakcinák hatásosságát és immunogenitását elemezték: a vakcinák a sejtes és a humorális immunválaszokat is jelentősen fokozták, így hatásosnak és biztonságosnak véleményezték a vakcinákat.

Nagy esetszámú (1 158 269) izraeli tanulmány [19] a Pfizer-vakcina harmadik adagját hatásosnak találta a súlyos COVID-19-fertőzés megelőzésében, összehasonlítva a csak alapimmunizálásban részesültekkel. Az mRNS-alapú oltások jelentősen csökkentik a COVID-19-újrafertőződés esélyét [20–22]. Az eredmények nagy része még az omikron variáns elterjedése előtti adatokon

alapul. Vizsgálatunkban is igazolódott, hogy az emlékeztető oltás csökkenti a fertőzés előfordulásának esélyét.

Két, illetve három Pfizer- (vagy Moderna-) mRNS-oltás után a SARS-CoV-2 omikron és delta variánsa okozta fertőzéseket értékelte egy nagy esetszámú, az Egyesült Államokból származó tanulmány [23]. Összehasonlítva az oltatlanokkal és a csak két oltást felvevő egyénekkal, akik három adag mRNS-COVID-19-vakcinát kaptak, azok között kevesebb volt a tünetekkel járó omikron/delta SARS-CoV-2-fertőzés.

A fertőzésre nagyobb rizikójú egészségügyi dolgozókat mérte fel a *Hall* vezette SIREN vizsgálócsoportja [24]. A Pfizer-vakcinával oltott és oltatlan, egészségügyben dolgozók nyomon követése során az oltást rövid távon hatásosnak ítélték, 6 hónap után a védelem csökkent. Az oltások előtt előzetesen fertőzött dolgozók emlékeztető oltása egy éven túl is védelmet nyújtott a fertőzéssel szemben.

Munkatársaink között a COVID-19-fertőzések lefolyása többségében enyhe volt, egy hét alatt gyógyult. Két hét alatt gyógyuló, mérsékelt súlyosságú fertőzés 8 esetben volt, 4 esetben még az alapimmunizálás előtt az 1. és 2. hullámban. Ezek az adatok alátámasztják azt, hogy az oltás a fertőzés súlyosságát kedvezően befolyásolja. Kórházi ápolásra szoruló beteg nem volt. Az 5. hullámban domináns omikron variáns a saját vizsgálatunkban a kórházi dolgozók között nagyszámú, többségében enyhe lefolyású fertőzést okozott. Egy akut stroke következtében bekövetkezett haláleset összefüggése a fertőzéssel feltételezhető.

*Nemet és mtsai* [25] egészségügyi dolgozók szérumának az eredeti vuhani SARS-CoV-2 vad típusával, B.1.351 (béta), B.1.617.2 (delta) és omikron variáns elleni neutralizációs vizsgálatot végeztek két oltásból álló Pfizer-vakcináció, illetve a harmadik, emlékeztető oltás után. Három oltás után a vírusneutralizáló hatásosság lényegesen nagyobb volt (100-szoros) az omikron variánssal szemben, mint két oltás esetén, ugyanakkor a delta variánssal szemben négyszer nagyobb volt a vírusneutralizáló hatás, mint az omikron variánssal szemben.

A Pfizer-BioNTech adatai alapján az emlékeztető oltás által generált antitestek képesek az omikron semlegesítésére [26] is. A kétdózisú Pfizer-oltáshoz képest a harmadik oltás már 25-szörösére emeli az antitestek neutralizáló aktivitását.

A védőoltások és a fertőzések egyaránt emelik az ellenanyagszinteket: az mRNS-alapú védőoltások a S-antitest emelkedését váltják ki, míg a fertőzés után főleg az N-antitest értékei emelkednek, de emellett az S-antitest értékei is emelkedést mutatnak. Az oltás és a fertőzés okozta ellenanyagszint-emelkedés sokszor átfedést mutat. Vizsgálatunkban az első oltás előtt nem fertőződött dolgozók esetén az S-antitest emelkedése mérsékelt volt az első oltás után, míg a második oltás után lényegesen emelkedett. A COVID-19-fertőzésen átesett egyének csoportjában már az első vakcina is jelentős S-antitest-termelődést váltott ki. Fertőzött munkatársainknál az S-

antitest a második és a harmadik oltás után az 1. hónapban kifejezetten emelkedett. Az ellenanyagszint változása a második oltás után 8 hónapig lassú csökkenő tendenciát mutatott, míg a harmadik oltás után 1 hónappal lényegesen emelkedett, majd a 3. hónapig lassan csökkent.

Az első oltás előtt nem fertőződött dolgozók esetén az N-antitest szintjei alacsonyok voltak, és ha a fertőzés nem következett be, akkor a szintjük továbbra is alacsony maradt. A COVID-19-fertőzésen az első oltás előtt átesett személyeknél az N-antitest értékei tartósan emelkedettek voltak, és az újabb fertőzés vagy az emlékeztető vakcina további jelentős antitest-emelkedést váltott ki.

Kutatásunk korlátai között kiemeljük, hogy az egy centrumban oltott személyek esetszáma kevés, vizsgálati csoportunkba csak az elsőként jelentkező 300 munkatársat vontuk be. Több dolgozó a COVID-19-fertőzés miatt később kapta meg a védőoltást, ők a vizsgálatban nem vettek részt, ezért náluk ellenanyagszint-mérés nem történt. Az obszervációs vizsgálat során a dolgozók S- és N-ellenanyag-szintjének mérése a dolgozók önkéntes döntése alapján történt, a kutatásba beválasztás kritériuma legalább három ellenanyagszint-mérés volt. A fertőzés megelőzésében a humorális immunitás mellett a sejt-immunitásnak is szerepe van, amit kutatásunk során nem vizsgáltunk.

## Következtetés

Kutatásunk célja a fertőzés kockázatának jobban kitett egészségügyi és egészségügyben dolgozók körében két Pfizer-vakcina után adott emlékeztető oltás hatásosságának és az oltás által kiváltott immunogenitásának a vizsgálata volt. Következtetésünk, hogy a lakosság körében nagyszámú fertőzést és a legtöbb halálos kimenetelt előidéző alfa (brit; B.1.1.7) variáns okozta fertőzés lehetőségét a 3. hullámban a két Pfizer-BioNTech-oltásból álló alapvakcináció az egészségügyi dolgozóknál lényegesen csökkentette. Az emlékeztető vakcináció kevésbé hatott az omikron (dél-afrikai; B.1.1.529) variáns okozta fertőzésre, de a fertőzés lefolyása enyhébb volt. Az alapimmunizáláshoz képest az emlékeztető oltás az S-antitest szintjének jelentősebb emelkedését okozta. Az S-antitest szintjének az oltások utáni kiugróan magas emelkedése összefüggést mutatott az előzetes COVID-19-fertőzéssel. Az N-protein elleni ellenanyagszintet az oltás nem befolyásolta, emelkedése a fertőzéssel mutatott összefüggést.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírásáért a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

*Szerzői munkamegosztás:* R. B., N. D. és D. E. azonos mértékben járult hozzá a kézirat elkészítéséhez. N. E.; T. E.: Laboratóriumi munka. L. I.: Üzemorvosi vizsgálata-



tok. P. A.: A fertőzések nyomon követése. G. P., N. Gy.: A protokoll tervezése, jelentés összeállítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdeklőségek:** A szerzőknek nincsenek a dolgozattal kapcsolatban érdeklőségeik.

## Irodalom

- [1] Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19: 141–154.
- [2] 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]
- [3] CDC. Delta variant: what we know about the science. Aug 13, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/delta-variant.html>.
- [4] Hungarian Government. Informational website on coronavirus. [Magyarország Kormánya. Tájékoztató oldal a koronavírusról.] Available from: <https://koronavirus.gov.hu/> [accessed: July 20, 2022]. [Hungarian]
- [5] Governmental regulation on the obligatory vaccination against coronavirus. [449/2021. (VII. 29.) Korm. rendelet a koronavírus elleni védőoltás kötelező igénybevételéről.] [Hungarian]
- [6] Governmental regulation on the obligatory vaccination against coronavirus for state and municipal employees. [A Kormány 599/2021. (X. 28.) Korm. rendelete a koronavírus elleni védőoltásnak az állami és önkormányzati intézményeknél foglalkoztatók által történő kötelező igénybevételéről.] [Hungarian]
- [7] Governmental regulations on termination of coronavirus vaccinations. [A Kormány 77/2022. (III. 4.) Korm. rendelete a koronavírus-világjárvány elleni egyes védelmi intézkedések megszüntetéséről.] [Hungarian]
- [8] To KK, Sridhar S, Chiu KH, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021; 10: 507–535.
- [9] WHO warns Omicron variant poses ‘very high’ global risk. World Health Organization News, Al Jazeera. Available from: <https://www.aljazeera.com/news/2021/11/29/who-covid-omicron-variant-very-high-global-risk> [accessed: December 13, 2021].
- [10] Saxena SK, Kumar S, Ansari S, et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol.* 2022; 94: 1738–1744.
- [11] Koelle K, Martin MA, Antia R, et al. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science* 2022; 375(6585): 1116–1121.
- [12] UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing: update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529). Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron\\_severity\\_update.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf) [accessed: January 5, 2022].
- [13] Yang R, Gui X, Xiong Y. Comparison of clinical characteristics of patients with asymptomatic vs symptomatic coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2010182. Erratum: *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2014310.
- [14] Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol.* 2022; 23: 186–193.
- [15] Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* 2020; 370: 1227–1230.
- [16] Costa Clemens SA, Weckx L, Clemens R, et al. Heterologous *versus* homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. *Lancet* 2022; 399: 521–529.
- [17] Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. *MedRxiv.* 2021. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>.
- [18] Munro AP, Janani L, Cornelius V, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 398: 2258–2276.
- [19] Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* 2021; 398: 2093–2100.
- [20] Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1393–1400.
- [21] Patalon T, Gazit S, Pitzer VE, et al. Odds of testing positive for SARS-CoV-2 following receipt of 3 vs. 2 doses of the BNT162b2 mRNA vaccine. *JAMA Intern Med.* 2022; 182: 179–184.
- [22] Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Effectiveness of BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England: test negative case-control study. *MedRxiv.* 2021. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.15.21266341>.
- [23] Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, et al. Association between 3 doses of mRNA COVID-19 vaccine and symptomatic infection caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *JAMA* 2022; 327: 639–651.
- [24] Hall V, Foulkes S, Insalata F, et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 vaccination and previous infection. *N Engl J Med.* 2022; 386: 1207–1220.
- [25] Nemet I, Kliker L, Lustig Y, et al. Third BNT162b2 vaccination neutralization of SARS-CoV-2 Omicron infection. *N Engl J Med.* 2021; 386: 492–494.
- [26] Pfizer and BioNTech provide update on Omicron variant. Pfizer, December 08, 2021

(Rojkovich Bernadette dr.,  
Budapest, Árpád fejedelem útja 7., 1023  
e-mail: rojkovich.b@gmail.com)

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)