

NAGY BÉLA DR.¹, CSOMA ESZTER DR.², KAPPELMAYER JÁNOS DR.¹¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Debrecen

A SARS-COV-2 SZEROLÓGIAI TESZTJEI: A HUMORÁLIS IMMUNVÁLASZ VIZSGÁLATA KÜLÖNFÉLE LABORATÓRIUMI MÓDSZEREKKEL

A KORONAVÍRUS-BETEGSÉG 2019 (COVID-19) EGY NEMRÉG FELFEDEZETT KORONAVÍRUS OKOZTA FERTŐZŐ KÓRKÉP. AZ ELSŐ MEGBETEGEDÉSEKRE MÁR 2019 NOVEMBERÉBEN FELHÍVTÁK A FIGYELMET A KÍNAI VUHANBAN DOLGOZÓ ORVOSOK, AZONBAN AZ ELSŐ ESETEKET HIVATALOSAN CSAK 2019 DECEMBER VÉGÉN JELENTETTÉK KÍNÁBÓL. A COVID-19 BETEGSÉGET OKOZÓ VÍRUST SÚLYOS AKUT LÉGÚTI TÜNETEGYÜTTESST OKOZÓ KORONAVÍRUS-2-NEK (SARS-CoV-2) NEVEZTÉK EL, ÉS A TÖMEGES MEGBETEGEDÉSEK MIATT 2020 MÁRCIUSÁBAN VILÁGJÁRVÁNNYÁ NYILVÁNÍTOTTÁK. AZ ELSŐ REGISZTRÁLT BETEG MEGJELENÉSE ÓTA MÁR MEGHALADTA A 610 MILLIÓT A REGISZTRÁLTAN FERTŐZÖTTÉK SZÁMA, AKIK KÖZÜL A BETEGSÉG KÖVETKEZTÉBEN VILÁGSZERTE TÖBB MINT 6,5 MILLIÓAN HALTAK MEG. UGYANAKKOR A VALÓS ÁLDOZATOK SZÁMA VALÓSZÍNŰLEG ENNÉL JÓVAL MAGASABB LEHET. A HIVATALOS ADATOK SZERINT MAGYARORSZÁGON AZ ELMÚLT KÉT ÉS FÉL ÉV ALATT TÖBB MINT 2 MILLIÓ BETEGET REGISZTRÁLTAK SARS-CoV-2-FERTŐZÉSSSEL, MÍG A HALÁLESETEK SZÁMA ÁTLÉPTE A 47 EZRET. A PANDÉMIA HULLÁMAI NEMCSAK A KLINIKUMOT ÁLLÍTOTTAK ÚJ KIHÍVÁSOK ELÉ, HANEM A LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁBAN DOLGOZÓKAT IS A VIZSGÁLATI KÉRÉSEK SZÁMÁNAK JELENTŐS EMELKEDÉSE MIATT. JELEN KÖZLEMÉNYÜNKBEN RÖVIDEN ÖSSZEFOGLALTUK AZ ÁLTALÁNOS ÉS A MIKROBIOLÓGIAI LABORATÓRIUMOKBAN ELÉRHETŐ SARS-CoV-2-SPECIFIKUS SZEROLÓGIAI TESZTEK JELENTŐSÉGÉT ÉS DIAGNOSZTIKAI ALKALMAZHATÓSÁGÁT, VALAMINT A METABOLIKUS BETEGSÉGEKBE LEÍRT HUMORÁLIS IMMUNVÁLASZ ELTÉRÉSEKET.

KULCSSZAVAK: NUKLEOKAPSID-ELLENES ANTITEST, SPIKE PROTEIN ELLENES ANTITEST, COVID-19-OLTÁS UTÁNI SZEROLÓGIAI VÁLASZ

THE SARS-CoV-2 SEROLOGY TESTS: EXAMINATION OF THE HUMORAL IMMUNE RESPONSE BY VARIOUS LABORATORY TESTS. CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) IS A RECENTLY DISCOVERED INFECTIOUS DISORDER. THE FIRST CASES WERE RECOGNIZED BY CHINESE PHYSICIANS ALREADY IN NOVEMBER 2019 IN WUHAN; ALTHOUGH THE FIRST COVID-19 PATIENT WAS OFFICIALLY REPORTED IN CHINA ONLY AT THE END OF DECEMBER 2019. THIS DISEASE IS CAUSED BY THE NOVEL SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-CoV-2), AND THE PANDEMIC WAS ACKNOWLEDGED DUE TO THE VAST NUMBER OF NEW PATIENTS IN MARCH 2020. SINCE THE FIRST REPORTED CASE, THERE HAVE BEEN OVER 610 MILLION SARS-CoV-2 POSITIVE INDIVIDUALS WORLD-WIDE AND AMONG THEM 6.5 MILLION HAVE DIED OF THE INFECTION. HOWEVER, THE REAL NUMBER OF CASES IS PROBABLY EVEN LARGER. BASED ON THE NATIONAL REPORTS, MORE THAN 2 MILLION COVID-19 SUBJECTS HAVE BEEN REGISTERED IN HUNGARY, WHILE OVER 47.000 INHABITANTS DIED BECAUSE OF SARS-CoV-2. THE WAVES OF THIS PANDEMIC HAVE CHALLENGED NOT ONLY THE CLINICIANS, BUT ALSO THE PROFESSIONALS IN CLINICAL LABORATORIES VIA THE HIGHLY INCREASED NUMBER OF TESTS. IN THIS MANUSCRIPT, WE BRIEFLY SUMMARIZE THE ROLE AND DIAGNOSTIC FEATURES OF CURRENTLY AVAILABLE COVID-19 RELATED SEROLOGICAL TESTS IN GENERAL LABORATORIES AND MICROBIOLOGY DEPARTMENTS AND ALTERED HUMORAL RESPONSES IN METABOLIC DISEASES.

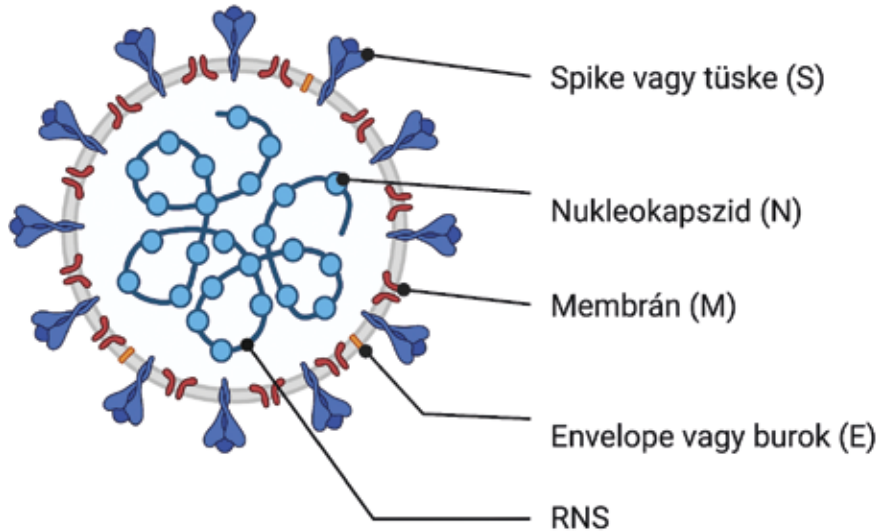
KEYWORDS: ANTINUCLEOCAPSID ANTIBODY, ANTISPIKE PROTEIN ANTIBODY, SEROLOGICAL RESPONSE AFTER COVID-19 VACCINATION

A SARS-COV-2 ÉS AZ ÁLTALA KIVÁLTOTT IMMUNOLÓGIAI VÁLASZ

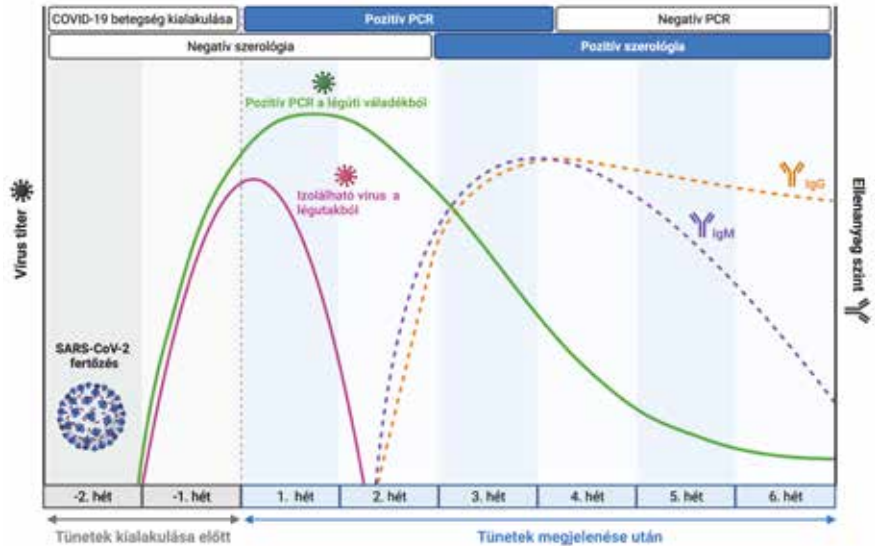
A SARS-CoV-2 a koronavírusok családjába tartozó, burokkal rendelkező, pozitív egyszálú RNS-vírus. Szerkezetét négy fő fehérje építi fel: a tüske- (spike) fehérje (S), a burok- (envelope, azaz E), a membrán- (M), és a nukleokapszid-protein (N) (1. ábra). A vírus burkából nyúlványyszerűen kitüremkedő S proteinek okozzák a jellegzetes, napkoronára emlékeztető megjelenését (1). Az S protein felelős továbbá a vírusok célsejthez kötődéséért a légúti epithelsejtek felszínén expre- szálódó angiotenzinkonvertáló enzim 2 (ACE2) receptoron keresztül. A sejt- be való sikeres bejutás után a vírus RNS-genomja kiszabadul a citoplaz- mába, majd számos vírusfehérje exp- reszálódik. Ezek egy része úgyne- vezett nem strukturális fehérjeként a vírus replikációját segíti, köztük a vírus genomját másoló enzim is, míg a már említettek pedig az új vírusok alko- tóelemei lesznek. Az új, fertőzőképes vírusok létrejötte, „összeszerelődése” a sejt belső membránrendszeréhez, az endoplazmatikus retikulumhoz és a Golgi-membránhoz kötött, ahol a burkot is megszerzik, benne az essen- ciális S fehérjével. A vírusok memb- ránvezikulába csomagolva jutnak el a sejtet határoló plazmamembránig, a vezikulamembrán és a sejtmembrán egyesülése teszi lehetővé (2, 3).

A vírus egy fertőzött személyről elsősor- ban cseppfertőzéssel, köhögéskor vagy tüsszentéskor keletkező légúti váladék- kal, nyállal vagy orrváladékkal terjed, de a széklet is fertőző lehet. Terjedhet azonban szoros kontaktus révén, kéz- fogással, bőr érintésével, illetve közve- tett módon, vagyis fertőzött tárgyról, felszínekről. Ezekben az esetekben a vírust mi magunk juttatjuk a légutunk- ba, szemünkbe ujjainkkal, kezünkkel. A COVID-19 betegség lappangási ideje a fertőzés után 2-14 nap, a legtöbb esetben azonban már a 4-5. napon jelentkeznek a tünetek (1). A vírus az esetek jelentős hányadában (akár 80%-ában) enyhe tüneteket okoz, ami lehet orrfolyás, torokfájás, köhögés, esetleg láz, sőt akár tünetmentes lezaj- lás is lehetséges. Ugyanakkor kialakul- hat súlyosabb szövődmény is, úgymint

1. ÁBRA: A SARS-COV-2 VÍRUS SZERKEZETÉNEK SEMATIKUS RAJZA. (AZ ÁBRA A BIORENDER.COM PROGRAM SEGÍTSÉGÉVEL LETT MEGTERVEZVE.)



2. ÁBRA: A SARS-COV-2-FERTŐZÉS UTÁN AZ RNS MENNYISÉGÉNEK ÉS A KIMUTATHATÓ ELLENANYAGSZINTÉKNEK A VÁLTOZÁSA AZ IDŐ FÜGGVÉNYÉBEN. (AZ ÁBRA A BIORENDER.COM PROGRAM SEGÍTSÉGÉVEL LETT MEGTERVEZVE.)



tüdőgyulladás vagy légzési elégtelen- ség. Az időskorúak, illetve olyanok, akiknél korábban kialakult valami- lyen társbetegség, pl. cukorbetegség, szívbetegség, immundefektus, vagy immunosuppresszív kezelést kapnak, sokkal veszélyeztetettebbek a vírusfer- tőzés okozta súlyos szövődményekre (1).

A SARS-CoV-2-fertőzésre az immun- rendszer reagál, aminek eredmé- nyeként egy valamennyi (ma még nem pontosan meghatározott) ideig tartó immunmemória is kialakul- hat. Ez eredményezheti, hogy egy később bekövetkező újbóli fertőzéskor az immunrendszer már felismeri a vírust, és gyorsabb válasszal reagál (4, 5). A vírus, illetve annak antigénjei ellen specifikus antitestek termelőd-

nek, amely antitestek kimutathatók a keringésben a tünetek jelentkezése után akár egy héttől kezdődően, majd akár hónapokig is detektálhatók. A 2. ábrán az idő függvényében egy tipikus immunválasz látható, amelytől természetesen eltérés is lehetséges. Az IgM és IgG antitestek (immunglobu- linok, Ig) nagyjából egyszerre válnak kimutathatóvá a keringésben a tüne- tek megjelenésétől számított 2. hét elejére, és kb. a 3. hét végére érik el a maximális mennyiségüket. Ezután az IgM szintje csökkeni kezd, és a 6-7. hét végére nagyjából „lecseng”. Az IgG ugyanakkor tartósan, akár hónapokig is kimutatható maradhat a vérben (6). A SARS-CoV-2-fertőzéssel kapcsola- tos laboratóriumi vizsgálatok alapve-

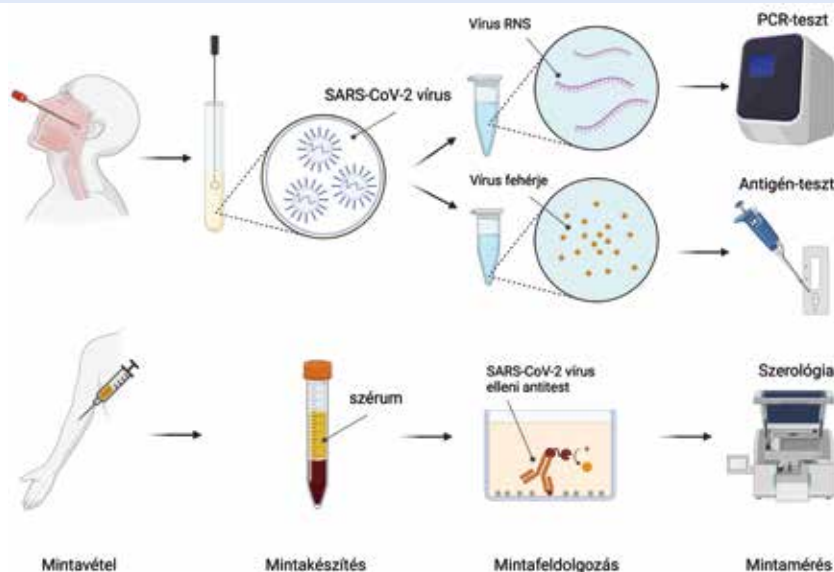
tően háromféle csoportba sorolhatóak: 1) az akut vírusfertőzés igazolása; 2) a (tünetmentes) vírusfertőzés átvészelésének utólagos igazolása és 3) a kórházba került és kezelésre szoruló, akut COVID-19-ben, illetve a későbbiekben poszt-COVID-szindrómában szenvedő betegek laboratóriumi kivizsgálása és monitorozása. Ezekhez csatlakozott 2020 decembere után egy negyedik lehetőség, a védőoltásokban részesült személyek szerológiai vizsgálata. Mindezen feladatkörök óriási kihívás elé állították a rutinlaboratóriumokat, különösen a járvány első és második hulláma idején.

A SARS-COV-2-FERTŐZÉS KIMUTATÁSA KÜLÖNBÖZŐ LABORÁTORIUMI MÓDSZEREKKEL

A vírus gyors elterjedése és a rohamosan növekvő betegszám miatt a rutinlaboratóriumoknak hamar feladatuk lett, hogy gyors és pontos meghatározást adjanak a betegek fertőzöttségéről, klinikai állapotáról és szerostátuszáról (3. ábra). A SARS-CoV-2 kimutatása a járvány első időszakában kizárólag nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) történt, jelentős részben valós idejű, reverz transzkripció polimeráz-láncreakció (RT-PCR) módszerrel (7). A vírusfertőzöttség kimutatására hamar kifejlesztettek egy, a PCR-nél alacsonyabb szenzitivitású antigén-tesztet, amely 2020 november végén Magyarországon is elfogadottá vált a COVID-19-fertőzöttség igazolására, és azóta már széles körben, otthoni használatra is alkalmazzák.

A pozitív esetek detektálására elsősorban felső légúti mintát használunk, ezek közé tartozik a nasopharyngealis és oropharyngealis váladékminta, ugyanakkor lehetőség van alsó légúti mintákat is analizálni, amelyek közé tartozik a köpet, a bronchoalveolaris mosófolyadék (BAL), esetleg légúti hámaspirátum, pleurális folyadékgyülem vagy tüdőszövet-biopszia (8). A megfertőződött betegekben már elég korán, akár a tünetek megjelenésekor kimutatható a vírus RNS RT-PCR-teszttel. Az antigén-teszt a mintában jelen lévő vírusfehérje kimutatásán alapszik. Mivel kevésbé érzékeny módszer, mint a PCR, negativitása esetén esetén – tünetek mellett – a

3. ÁBRA: LABORÁTORIUMI DIAGNOSZTIKAI RUTINMETODIKÁK A SARS-CoV-2-FERTŐZÉS VIZSGÁLATÁRA (10)



teszt is elvégzendő. Pozitivitás esetében azonban a fertőzött személyek gyorsan (kb. 15 perc alatt) diagnosztizálhatók (3. ábra). Szenzitivitását tekintve a két előző teszt között foglal helyet a point of care PCR-vizsgálat, amelynek kivitelezési ideje 1 órán belül biztosít eredményt, és 2022-ben számos hazai sürgősségi felnőtt- és gyermekellátó osztályon bevezették.

A SARS-CoV-2-fertőzés „utólagosan” is igazolható a szervezet fertőzésre adott sejtes vagy humorális immunválaszának mérésével. A sejtes immunválasz detektálásakor a perifériás T-sejteket *in vitro* stimuláljuk specifikus, SARS-CoV-2-antigénekkkel, amely sejtek, ha korábban találkoztak a vírussal, aktiválódnak, és fokozott mennyiségben γ -interferont termelnek. A sejteket áramlási citometriával is analizálhatjuk. A sejtek által ürített γ -interferon mennyiségét megfelelő kontrollokhoz képest immunoassay-vel meghatározva jelenthetjük ki, hogy valaki korábban átesett-e SARS-CoV-2-fertőzésen (9). Ezek a vizsgálatok a pandémia első két évében csak kevés laboratóriumban váltak elérhetővé. Ezzel szemben a humorális/szerológiai vizsgálatokat egyre több laboratórium vezette be, amelynek során a SARS-CoV-2-specifikus IgG, IgM vagy IgA osztályú antitesteket mutatjuk ki, külön-külön vagy egymástól nem elkülönítve, együttesen, úgynevezett össz- vagy totál-Ig-tesztben (10) (3. ábra). A SARS-CoV-2 kétféle fehérjéje ellen termelődő immunglobulinokat

a spike protein, annak is leginkább a receptorkötő doménje (S1-RBD) ellenit. Az ellenanyagokat kimutató tesztek lehetnek mennyiségi meghatározásra is alkalmasak. Ebben az esetben a mértékegységet nemzetközi standardhoz viszonyított mennyiségben is meg kell adni. Elvárt, hogy a laboratóriumokban az S fehérje S1-RBD elleni ellenanyag-mennyiségét a WHO-standardhoz viszonyított mennyiségként, BAU/ml-ben (binding antibody unit/mL) is leletezzék.

Ha korábban nem oltott, tünetmentes személyben N és S fehérje elleni antitestet is kimutatunk, ez a múltban lezajlott SARS-CoV-2-fertőzésre utal. A két különböző vírusfehérje elleni ellenanyagszint némi különbséget mutathat: az N fehérje elleni ellenanyag mennyisége általában hamarabb emelkedik, de gyorsabban csökken és ürül ki, míg az S fehérje elleni lassabban emelkedhet, de tartósabban maradhat kimutatható. Megemlítendő, hogy a fertőződést, illetve újrafertőződést kivédő ellenanyagszintről jelenleg még nincs tudományos konszenzus. A szerológiai minta általában szérum, illetve plazma a laboratóriumi vizsgálatok esetén. Ugyanakkor az ellenanyaggyorstesztnek akár teljes vér is használható, ha ujjbegyből vett kapillaris vérmintát használunk. A gyorsstesztet esetében mennyiségi meghatározás nem történik (8). A szerológiai vizsgálatok az elmúlt időszakban egyrészt nagyban segítették az egészségügyi dolgozókat, valamint a lakosságot, ezen belül a tünetmentes,

vagy csak enyhe tünetekkel járó SARS-CoV-2-fertőzésen átesett emberek szorostatusának feltérképezését. Másrészt különösen fontosak olyan krónikus betegek számára, akiknek súlyos alapbetegségük (pl. leukémia, szolid tumor) van, vagy immunuszuppressziós kezelés miatt a humorális immunválasz nem, vagy csak kismértékben tud(ott) kialakulni az oltások ellenére (11).

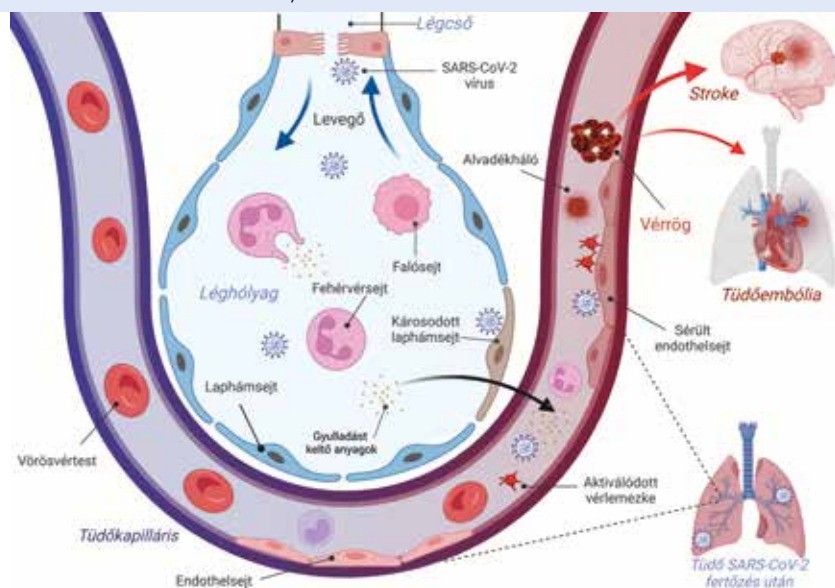
Az utóbbi klinikai esetek kezelésére szolgál a konvaleszcens plazma terápia alkalmazása, amelynek során a SARS-CoV-2-fertőzésen átesett, megfelelő és magas ellenanyag-szintet mutató donorplazmát adnak be a COVID-19-pneumónia gyógyítására. A kezelés hatékonyságának vizsgálata és a további plazmaadagok időzítése érdekében a kezelés előtt, majd alatt rendszeres szerológiai vizsgálat történik, amellyel folyamatosan monitorozzuk az antitestek mennyiségét (12).

A SARS-COV-2-FERTŐZÉS MIATT KÓRHÁZI ELLÁTÁS-RA KERÜLŐ BETEGEK LABORÁTORIUMI VIZSGÁLATA

Az akut fertőzés igazolásán, illetve a szerológiai vizsgálatok elvégzésén túl az elmúlt bő 2 évben sok más feladatunk is volt a rutinlaboratóriumoknak. A pandémia eddigi hullámai alatt bár a SARS-CoV-2-pozitív betegek döntő többsége tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel esett át a fertőzésen, a fertőzések egy része nagyon súlyos gyulladással, akár többszervi elégtelenséggel járó COVID-19 betegséget is okozott, amely intenzív osztályos ellátást igényelt. Ennek eredményeként sok esetben kétoldali tüdőgyulladás, beszűkült máj- és vesefunkció, trombotikus komplikációk, és a betegek kis százalékában ún. citokinvihar alakult ki (13) (4. ábra).

A vírusok a léghólyagokba lejutva súlyos gyulladással indítanak be, ami az immunsejtek oda-seregledését, különféle citokinek felszaporodását és epithelsejt-károsodást eredményeznek. A gyulladást provokáló mediátorok, átjutva a tüdőkapillárisokba, bekerülnek a központi keringésbe, amely további sejtek, így vérlemezke, fehérvérsejt, valamint az erek falát borító endothelsejtek aktivációját okozzák (14). Ez elősegíti a

4. ÁBRA: A SARS-CoV-2 VÍRUS ÁLTAL A TÜDŐBEN KIVÁLTOTT GYULLADÁSOS FOLYAMATOK LEJÁTSZÓDÁSA ÉS AZOK SZISZTÉMÁS KÖVETKEZMÉNYEI. (AZ ÁBRA A BIORENDER.COM PROGRAM SEGÍTSÉGÉVEL LETT MEGTERVEZVE.)



véralvadási kaskád aktiválódását, ami hajlamosíthat kisméretű vérrögök képződésére. A mikrotrombusok a vér útján különböző szervek kisereiben elzáródást, ezáltal szöveti iszkiémiát és diszfunkciót okoznak. A COVID-19 betegség jellegzetes szövődményei közé tartozik a pulmonális embólia, illetve a stroke (15, 16) (4. ábra).

Mindezen kóros folyamatok igazolására komplex laboratóriumi vizsgálat-sorozat szükséges, amely a következő tesztcsoportokat foglalja magában: 1) az általános vérkép-vizsgálat reticulocytaméréssel; 2) máj- (GOT, GPT, GGT, össz- és direkt bilirubin, LDH, AP és kolinészteráz) és vesefunkció (urea, kreatinin, EPI-GFR, húgysav) teszthei; 3) a gyulladás mértékét jelző C-reaktív protein, procalcitonin és ferritin mérése; 4) ionok (Na^+ , K^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} , foszfát) koncentrációjának analízise, 5) az alvadási alaptesztek (PI, APTI, TI) kiegészítve fibrinogen- és D-dimémméréssel. Az elmúlt időszakban ezen paraméterek közül többről (pl. össz LDH-aktivitás, D-dimé, stb.) bebizonyosodott hogy képes előre jelezni a COVID-19 betegség kimenetelét (17, 18). Ugyanakkor rutinkörülmények között még nem elérhető, de jelenleg intenzíven kutatott új biomarker például a szérum ACE2-aktivitása, amely szintén alkalmas a beteg pillanatnyi állapotfelmérése mellett a prognózisbecslésre is (19).

OLTÁSOK ÁLTAL KIVÁLTOTT ELLENANYAG-SZINTEK MONITOROZÁSA

A SARS-CoV-2-vírusfertőzés megelőzésére és a pandémia visszaszorítása érdekében bevezetett oltási kampány óriási eredményeket ért el a hazai járvány megfékezésében is, amely küzdelemben három különböző mechanizmussal ható oltóanyagot alkalmaztak Magyarországon: 1) mRNS-alapú vakcinák (Pfizer-BioNTech és Moderna); 2) vírusvektor-alapú vakcinák (Sputnik V, AstraZeneca és Janssen) és 3) inaktivált vírust tartalmazó vakcina (Sinopharm). Az oltásokat követő ellenanyag-szint-meghatározások 2021 elejétől váltak általánossá Magyarországon is. A Janssen oltóanyag (Johnson & Johnson) kivételével a többi oltás esetén alkalmazott 2. adag beadása után legalább 10 nappal javasolt a szerológiai minta vétele, illetve egy harmadik, ismétlődő („booster”) oltás esetén további 10 napot érdemes várni az újabb vérvétellel. Fontos kiemelni, hogy ezek a kvantitatív S1-RBD vagy S fehérje elleni antitestmérések nem tudják biztosan felmérni, hogy a vizsgált személy az oltások után vajon egy újabb fertőzéssel szemben „védetté” vált-e, ezért csak a termelődött antitestek pillanatnyi mennyiségéről kapunk képet. Az elmúlt évben megjelentek az úgynevezett neutralizáló antitest-

ket, azaz a vírus célsejthez kötődését megakadályozni képes ellenanyagok mennyiségét meghatározó laboratóriumi tesztek is. Azonban ezekkel kapcsolatban is elmondható, hogy egyértelmű következtetéseket az eredményekből nem vonhatunk le a védettséggel kapcsolatban.

Tekintettel arra, hogy a szerológiai vizsgálat során mért antitestszinteket számos körülmény befolyásolhatja, ezért laboratóriumunkban a szerológiai vizsgálatok kérésekor online kérdőív kitöltése is szükséges (5. ábra), hogy a vizsgálat eredményeit később helyesen tudjuk értelmezni. Olyan anamnesztikus adatokra vagyunk kíváncsiak, hogy a vizsgált személynek volt-e igazoltan COVID-19 betegsége, milyen és hány oltást kapott, került-e kontaktusba aktív SARS-CoV-2-pozitív beteggel, valamint szed(ett)-e az elmúlt 3 hónapban olyan gyógyszert, mely befolyásolhatja az immunválasz-képességet. Az így nyert információk az egyes szerológiai leleteken megjelennek, ugyanakkor azt is lehetővé teszik, hogy retrospektíven akár nagyobb betegpopuláció szerológiai értékelését is elvégezhessük.

KÜLÖNFÉLE AUTOMATIZÁLT ANTI-SARS-COV-2-ELLENANYAGVIZSGÁLTAINK TAPASZTALATAI FERTŐZÉS UTÁN

A laboratóriumunkban a szerológiai SARS-CoV-2-mérések bevezetését megelőzte egy metodikai összehasonlítási vizsgálatsorozat, amelynek során négy különféle gyártó által forgalmazott immunoassay működését, használhatóságát vetettük össze diagnosztikai rutinvizsgálatra érkezett szérummintákból. Összesen 173 személy szérumát vizsgáltuk: 127 tünetes és PCR-rel igazolt SARS-CoV-2-fertőzésen átesett, valamint 46 SARS-CoV-2-PCR-negatív személy mintáját. Az igazoltan pozitív betegek (70 nő és 57 férfi) átlagéletkora $55,4 \pm 13,5$ év volt. A 46 negatív kontrollminta olyan betegektől (22 nő és 24 férfi, átlagéletkor: $49,4 \pm 10,7$ év) származott, akik légúti mintája SARS-CoV-2-PCR-negatív volt, de bakteriális tüdőgyulladásban szenvedtek ($n=26$) vagy egyéb krónikus tüdőbetegség (pl. asztma, krónikus obstruktív tüdőbe-

5. ÁBRA: A COVID-19 SZEROLÓGIAI VIZSGÁLAT KÉRÉSE ELŐTT KÖTELEZŐEN KITÖLTENDŐ ONLINE KÉRDŐÍV AZ UD-MED INFORMATIKAI RENDSZERBEN A DEBRECENI EGYETEMEN

I. VOLT-E (IGAZOLT) COVID-19-FERTŐZÉSE? DÁTUM:

1. - IGEN, VOLT POZITÍV PCR-/ANTIGÉNVIZSGÁLAT
2. - NEM VOLT PCR-/ANTIGÉNVIZSGÁLAT, DE TÜNETEK JELENTKEZTEK
3. - PCR-/ANTIGÉNVIZSGÁLAT NEGATÍV VOLT, DE TÜNETEK JELENTKEZTEK
4. - NEM VOLT PCR-/ANTIGÉNVIZSGÁLAT, TÜNETEK SEM JELENTKEZTEK

II. KAPOTT-E SARS-CoV-2 ELLENI OLTÁSOKAT? HA IGEN, MILYEN OLTÓANYAGOT KAPOTT?

DÁTUM:

1. - PFIZER/BIONTECH
2. - MODERNA
3. - ASTRAZENECA
4. - SPUTNIK V
5. - SINOPHARM
6. - JANSSEN

III. KAPOTT-E HARMADIK (EMLÉKEZTETŐ) OLTÁST? HA IGEN, MILYEN OLTÓANYAGOT KAPOTT?

DÁTUM:

1. - PFIZER/BIONTECH
2. - MODERNA
3. - ASTRAZENECA
4. - SPUTNIK V
5. - SINOPHARM
6. - JANSSEN

IV. KAPOTT-E NEGYEDIK OLTÁST? HA IGEN, MILYEN OLTÓANYAGOT KAPOTT?

DÁTUM:

1. - PFIZER/BIONTECH
2. - MODERNA
3. - ASTRAZENECA
4. - SPUTNIK V
5. - SINOPHARM
6. - JANSSEN

V. KERÜLT-E KAPCSOLATBA COVID-19-POZITÍV SZEMÉLLEL? DÁTUM:

1. - IGEN
2. - NEM

VI. FELMERÜLT-E MULTISZISZTÉMÁS GYULLADÁSOS SZINDRÓMA?

1. - IGEN, VOLT POZITÍV PCR-/ANTIGÉNVIZSGÁLAT
2. - NEM VOLT POZITÍV PCR-/ANTIGÉNVIZSGÁLAT, DE TÜNETEK JELENTKEZTEK
3. - NEM

VII. SZEDETT-E IMMUNSZUPPRESSZÍV GYÓGYSZERT AZ ELMÚLT 3 HÓNAPBAN?

NEVE DIAGNÓZISA:

1. - IGEN
2. - NEM

VIII. KAPOTT-E KEMOTERÁPIÁT AZ ELMÚLT 3 HÓNAPBAN?

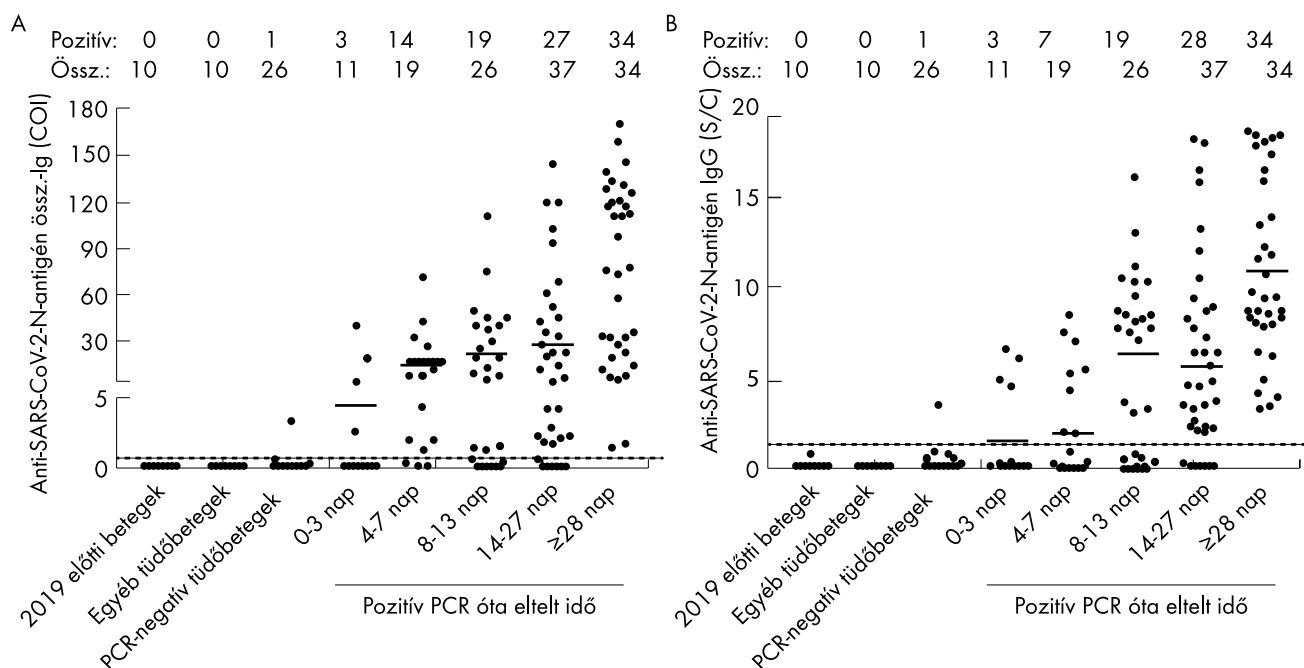
NEVE DIAGNÓZISA:

1. - IGEN
2. - NEM

tegség stb.) miatt álltak kezelés alatt ($n=10$). Emellett 10 olyan mintát is vizsgáltunk kontrollként, amelyeket a pandémia (azaz 2019) előtt gyűjtöttünk. A szérumminták a Debreceni Egyetem Klinikai Központjának több osztályáról (Belgyógyászati Intézet, Sürgősségi Betegfelvételi Osztály; Kardiológiai Intézet, járóbeteg-szak-

rendelés, a Sebészeti Intézet ambulanciája) érkeztek a Laboratóriumi Medicina Intézetbe. A COVID-19-betegektől vett mintákat a pozitív PCR-eredménytől számítva különböző időpontokban (0-20. napon, illetve ± 28 . napon) teszteltük, ezért alcsoportokat hoztunk létre a szerológiai eredmények értelmezéséhez.

6. ÁBRA: AZ ELECSYS® ANTI-SARS-CoV-2-NUKLEOKAPSZID (N) ELLENES ELLENANYAGSZINTTESZTTEL (ROCHE) (A) ÉS AZ ARCHITECT® ANTI-SARS-CoV-2 N-ANTIGÉN-SPECIFIKUS IgG ASSAY-VEL (ABBOTT) (B) MÉRT ANTITESTSZINTEK A KÜLÖNBÖZŐ ALCSOPORTOK KÖZÖTT. A SZAGGATOTT VONAL AZ ADOTT TESZT CUT-OFF-ÉRTÉKÉT JELZI, AMELY FELETT SZEROPOZITÍVNAK TEKINTHETŐ A VIZSGÁLT SZEMÉLY

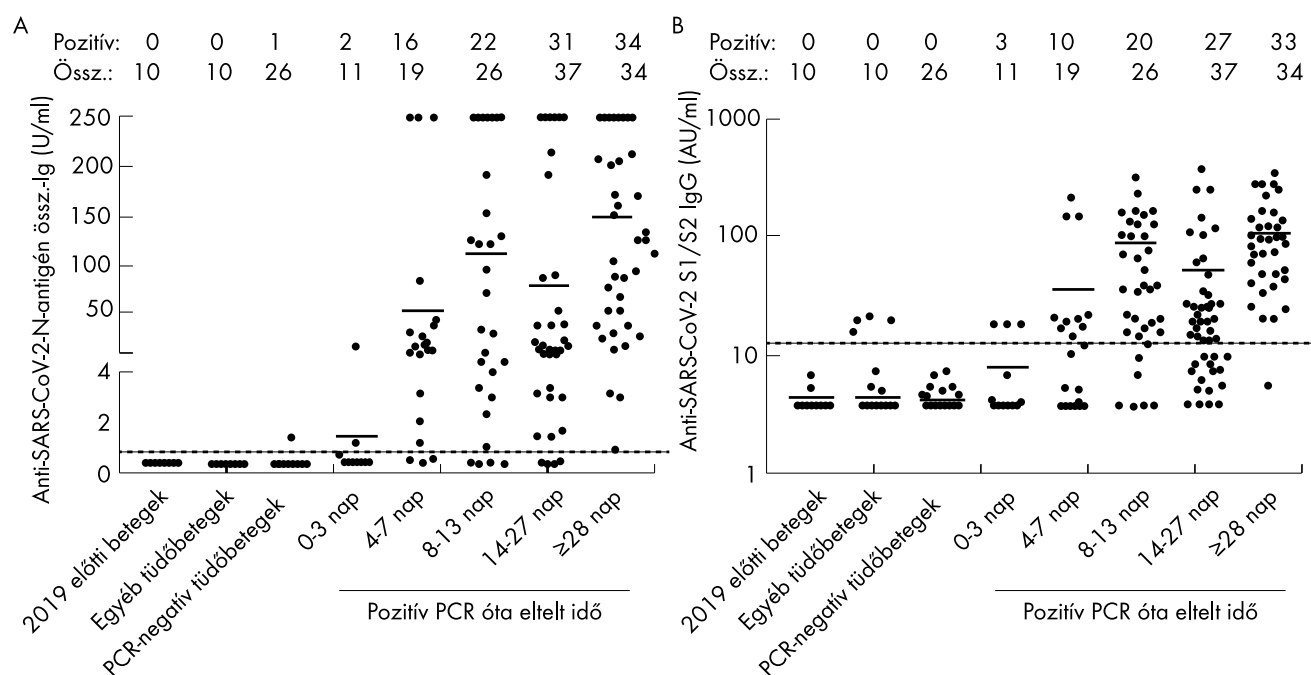


A vizsgálatunkban először a fertőzés kimutatásának szempontjából értékeltük a Roche cég által forgalmazott Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 és Anti-SARS-CoV-2 S automatizált immunológiai tesztek diagnosztikai alkalmazhatóságát. Az előbbi a nukleokapszid-antigén elleni, míg az utóbbi a spike protein receptorkötő doménra (S1-RBD-) specifikus összes (IgM, IgG és IgA) ellenanyagot méri. Ezen tesztekkel meghatározott eredményeket összehasonlítottuk az Abbott cég Architect® nukleokapszid-specifikus IgG immunoassay-vel, valamint a DiaSorin cég által forgalmazott Liaison® S1/S2 specifikus IgG-teszttel kapott értékekkel. Értékeljük az egyes tesztek specificitását és szenzitivitását is. A diagnosztikai specificitás kiszámításához olyan mintákat használtunk, amelyek a SARS-CoV-2-PCR-negatív személyektől származtak (n=46). A szenzitivitás meghatározásához 127 PCR-tesztel igazolt, SARS-CoV-2-fertőzött beteg szérumbintáját analizáltuk. A PCR-positív személyek között alcsoportokat hoztunk létre attól függően, hogy a vérminta vételekor hány nap telt a pozitív PCR-teszt óta, és így az alábbi alcsoportokat elemeztük: 0-3 nap (n=11), 4-7 nap (n=19), 8-13 nap (n=26), 14-27 nap (n=37), és ≥28 nap (n=34) (6. és 7. ábra). Az Elecsys® SARS-CoV-2-nukleokapszid elleni antitestet kimutató teszt

(Roche) használatkor a 2019 előtti minták, az egyéb krónikus tüdőbetegek és a PCR-negatív, bakteriális fertőzésben szenvedő tüdőbetegek mintái egységesen negatívnak bizonyultak. Relatíve alacsony volt a szeropozitivitás a pozitív PCR-tesztelés utáni 0-3 nap elteltével (11-ből csak 3 személy volt pozitív). A többi PCR-positív alcsoportban már jóval magasabb volt a szeropozitívok száma (14/19, 19/26 és 27/37), és több mint 28 nap elteltével pedig már mindenki szeropozitív volt magas ellenanyagszinttel (34/34) (6. ábra). Az Architect® anti-nukleokapszid IgG-teszt (Abbott) esetében a 2019 előtt vett betegminták és az egyéb tüdőbetegekből származó minták szintén szeronegatívak voltak. A PCR-negatív tüdőbetegek között viszont egy minta szerológiai eredménye fals pozitív lett. A PCR-positív személyek között a „0-3 nap” és „4-7 nap” alcsoportokban még kisebb volt a szeropozitív személyek aránya (3/11 és 7/19), de ez a ráció fokozatosan növekedett, és ≥28 nap elteltével az összes vizsgált minta szeropozitivitást mutatott (34/34) (6. ábra). Ezen eredményeink alapján megállapítottuk, hogy mindkét teszt hasonló mértékben különböztette meg a PCR-teszt-eredmények alapján várt szeropozitív és szeronegatív betegeket egymástól.

Ezzel párhuzamosan a spike protein ellenes antitestszinteket analizáltuk. Az Elecsys® SARS-CoV-2 S1-RBD elleni antitesteket detektáló teszt (Roche) eredményei alapján a 2019 előtti betegek, a krónikus tüdőbetegek és a PCR-negatív tüdőbetegek mind szeronegatívak voltak. A „0-3 nap” alcsoportban csak 2 minta lett szeropozitív a 11-ből. Ugyanakkor fokozatosan nőtt a szeropozitivitás a PCR-positív eredmény óta eltelt 4-7, 8-13 és 14-27 nappal (16/19, 22/26 és 31/37) (7. ábra). Végül a 28 nap után levett minták alapján mindenki szeropozitív mutatkozott. A Liaison® SARS-CoV-2 anti-S1- és anti-S2-specifikus antitest mennyiségi meghatározására szolgáló módszerrel (DiaSorin) a 2019 előtti betegek, az egyéb tüdőbetegek és a PCR-negatív tüdőbetegek esetében a minták mind negatívak voltak. A pozitív PCR-t mutató személyek mintái közül az első 3 napban szeropozitívok aránya alacsony (3/11), de ez növekedett a napok előrehaladtával. A 28 napnál későbbi minták egy kivételével mindegyik szeropozitívknak bizonyult (7. ábra). A fenti eredmények szerint a fertőzés hatására indukálódott spike protein specifikus antitestek titere jól korrelált egymással a betegpopulációban. Összefoglalva megállapítható, hogy az Abbott SARS-CoV-2 IgG immuno-

7. ÁBRA: A ROCHE ELECSYS® ANTI-SARS-CoV-2 S TESZTTEL MÉRT S1-RBD ELLENES ANTITESTSZINT ÉRTÉKEK U/ML-BEN KIFEJEZVE (A) ÉS A LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG MENNYISÉGI MEGHATÁROZÁSÁRA SZOLGÁLÓ IMMUNOASSAY EREDMÉNYEI AU/ML-BEN (DIASORIN) (B). A SZAGGATOTT VONAL AZ ADOTT TESZT CUT-OFF-ÉRTÉKÉT JELZI, MELY FELETT SZEROPOZITÍVNAK TEKINTHETŐ A VIZSGÁLT SZEMÉLY



assay és a Roche cég mindkét tesztjének specifikitása egyaránt 98%, ezzel szemben a DiaSorin Liaison® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG-tesztjének specifikitása 100% volt. A tesztek szenzitivitási már jobban eltértek egymástól, amikor a nagyszámú betegmintát alcsoportokra lebontva vizsgáltuk. Ezt a 1. táblázat foglalja össze.

A korai szakaszban (0-3 nap) mind a négy szerológiai teszt szenzitivitása nagyon alacsony. A 4-7 napos időszakban a Roche-tesztek szenzitivitása magasabb volt, mint az Abbott- és a DiaSorin-teszteké. 8-13 nap és 14-27 nap elteltével már mind a négy tesztnek 70%-nál magasabb volt a szenzitivitása. Végül a 28. napon és az után az Abbott- és a két Roche-teszt szenzitivitása 100%, míg a DiaSorin-teszt szenzitivitása 97,1% volt (1. táblázat).

A FERTŐZÉS UTÁN VÉGZETT SZEROLÓGIAI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEINEK POZITÍV ÉS NEGATÍV EGYEZÉSE

Megvizsgáltuk a tesztek eredményei közötti átfedést, hogy milyen mértékű az egyes vizsgálatokkal kapott szerológiai eredmények között a negatív és a pozitív egyezés mértéke. A 2. táblázat foglalja össze a tesztek által mért eredmények közötti pozitív és negatív egyezéseket („agreement”) a saját gyártó által megállapított cut-off-értékük alapján történt értékelés után. Összehasonlítva az eredményeket, az Abbott és a Roche cég anti-nukleokapszid-ellenes antitest tesztje 96,6%-os pozitív és 84,3%-os negatív egyezést mutatott. Ennél nagyobb értékű pozitív egyezést mutattunk ki a DiaSorin S1/S2 IgG és a Roche

1. TÁBLÁZAT: A 4 KÜLÖNBÖZŐ SZEROLÓGIAI SARS-CoV-2-TESTZ SZENZITIVITÁSÁNAK KIÉRTÉKELÉSE AZ EGYES ALCSOPORTOKRA LEBONTVA

POZITÍV PCR ÓRA ELTELT IDŐ	ELECSYS (N ÖSSZ. Ig) (ROCHE)	ARCHITECT (N IgG) (ABBOTT)	ELECSYS (S1-RBD ÖSSZ. Ig) (ROCHE)	LIAISON (S1/S2 IgG) (DIASORIN)
0-3 NAP	27,3% (3/11)	27,3% (3/11)	18,2% (2/11)	27,3% (3/11)
4-7 NAP	73,7% (14/19)	36,8% (7/19)	84,2% (16/19)	52,6% (10/19)
8-13 NAP	73,1% (19/26)	73,1% (19/26)	84,6% (22/26)	76,9% (20/26)
14-27 NAP	72,9% (27/37)	75,7% (28/37)	83,8% (31/37)	72,9% (27/37)
≥28 NAP	100% (34/34)	100% (34/34)	100% (34/34)	97,1% (33/34)

2. TÁBLÁZAT: A SZEROLÓGIAI EREDMÉNYEK POZITÍV ÉS NEGATÍV EGYEZÉSE A KÉT-KÉT KÜLÖNBÖZŐ, DE HASONLÓ SARS-CoV-2-ANTIGÉN ELLEN TERMELT ANTITESTET KIMUTATÓ SZEROLÓGIAI TESZT KIÉRTÉKELÉSE UTÁN

	ELECSYS (N ÖSSZ. Ig) (ROCHE) VS. ARCHITECT (N IgG) (ABBOTT)	ELECSYS (S1-RBD ÖSSZ. Ig) (ROCHE) VS. LIAISON (S1/S2 IgG) (DIASORIN)
POZITÍV EGYEZÉS	96,60%	97,80%
NEGATÍV EGYEZÉS	84,30%	78,80%

tív egyezéseket („agreement”) a saját gyártó által megállapított cut-off-értékük alapján történt értékelés után. Összehasonlítva az eredményeket, az Abbott és a Roche cég anti-nukleokapszid-ellenes antitest tesztje 96,6%-os pozitív és 84,3%-os negatív egyezést mutatott. Ennél nagyobb értékű pozitív egyezést mutattunk ki a DiaSorin S1/S2 IgG és a Roche

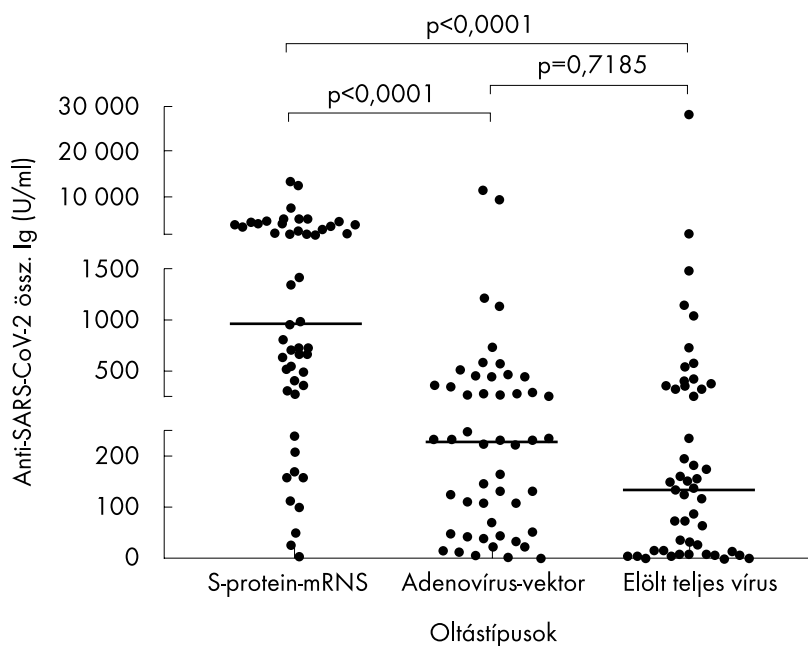
anti-S1-RBD össz-Ig tesztje között, ami 97,8%-nak adódott, viszont a negatív egyezése csak 78,8% volt (2. táblázat). A tesztek eredményei között levő kismértékű eltérések a metodikák közötti finom különbségekben keresendők. Összeségében megállapítható, hogy mindegyik teszt alkalmas a SARS-CoV-2-fertőzés után kialakult szerostátusz vizsgálatára.

A FŐ OLTÁSTÍPUSOK UTÁN KIALAKULT SZEROLÓGIA STÁTUSZVIZSGÁLATA EGY KVANTITATÍV SZEROLÓGIAI TESZTTTEL

Mindezen összehasonlító elemzések után a laboratóriumi rutindiagnosztikai gyakorlatban a Roche nukleokapszid- és S1-RBD-ellenes össz.-Ig-t mérő szerológiai tesztjét vezettük be, mivel úgy gondoltuk, hogy a spike-fehérje-specifikus ellenanyag szint mellett párhuzamosan a nukleokapszid elleni antitest titer ismerete is szükséges a fertőzés és az oltások indukálta ellenanyag szint-változások elkülönítése érdekében. Megjegyzendő, hogy a teljes elölt vírust tartalmazó oltóanyag (Sinopharm) képes az N-antigén elleni antitestek mennyiségét is megnövelni. Ebbe a vizsgálatba összesen 150 személyt vontunk be (átlagéletkor: $57,4 \pm 12,4$ év). A vizsgált személyek a vizsgálat idejéig még csak 2 oltást kaptak, és a különböző vakcinákat a következő arányban kapták: Pfizer/BioNTech ($n=39$), Moderna ($n=11$), AstraZeneca ($n=28$), Sputnik V ($n=22$) és Sinopharm ($n=50$). Az oltástípusok alapján a szérummintákat 3 alcsoportba (S-protein-mRNS, adenovírus-vektor és elölt, teljesvírus-alapú vakcina) soroltuk, hogy a különböző oltóanyagok hatását összehajthassuk az anti-SARS-CoV-2 S1-RBD össz.-Ig-szintekkel. A 3 vakcinaalcsoport között életkorban, valamint a 2. oltás és a szerológiai vérvételi időpont között eltelt időben (átlagidőtartam: 45 ± 25 nap) statisztikailag nem volt szignifikáns különbség. Ugyanakkor további laboratóriumi vizsgálatok szükségesek olyan, a neutralizáló antitest titerjét mérő immunoassay segítségével, amely nemcsak a termelődött antitest mennyiségét, hanem a neutralizáló hatással bíró antitestek koncentrációját is megadja.

A méréseket az Elecsys® anti-SARS-CoV-2 S (Roche) teszt segítségével végeztük. Azt tapasztaltuk, hogy a spike protein mRNS-alapú vakcinák (Spike/BioNTech és Moderna) után mértük a legmagasabb S1-RBD össz.-Ig antitest szinteket, amelyek szignifikánsan nagyobbak voltak a vektorvírus-vakcinák (Sputnik V és AstraZeneca) és az elölt, teljes vírust tartalmazó vakcina (Sinopharm) után

8. ÁBRA: A SARS-CoV-2 S1-RBD ELLENI ÖSSZ.-IG-SZINTEK A 3 OLTÁSI ALCSOPORT KÖZÖTT



mért értékekkel ($p < 0,0001$) összehajthattuk. Ugyanakkor a két utóbbi oltástípus között jelentős különbséget ($p = 0,7185$) nem találtunk. A kohorsz közötti különbségeket Kruskal-Wallis-tesztel állapítottuk meg (8. ábra).

HUMORÁLIS IMMUNVÁLASZ METABOLIKUS KÓRKÉPEKBE

A pandémia kialakulása óta intenzíven foglalkozik az irodalom azzal a kérdéssel, hogy a krónikus kórképekben, például diabetes mellitusban szenvedő betegek vajon mennyivel lehetnek érintettebbek a SARS-CoV-2-fertőzés lezajlása és kimenetele szempontjából. Az eddigi tapasztalatok szerint cukorbetegségben a COVID-19 betegség mortalitási mutatói rosszabbak, ami a hyperglykaemiával, az obesitással és az ehhez köthető kardiovaszkuláris komorbiditásokkal és a vesefunkció-zavarral magyarázhatók (20). Ebből kifolyólag vizsgálták mind 1-es, mind 2-es típusú diabetesben a SARS-CoV-2-fertőzés, illetve az oltások által kiváltott antitest-termelődés mértékét is. Inzulindependens cukorbetegséggel kezelt gyermekekben és felnőttekben a SARS-CoV-2-ellenes antitestek kimutathatóságában jelentős különbséget nem találtak, összehajthattuk az átlagpopulációval, és a

legtöbb beteg 9 hónap múlva is még szeropozitivitást mutatott (21). Nem hospitalizált, COVID-19 betegségből felgyógyuló, 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt betegek körében inkább magasabb anti-SARS-CoV-2 IgG-szinteket mértek, különösen, akik nagyobb BMI-t (≥ 30 kg/m²), illetve magasabb %-os HgA_{1c}-értéket ($\geq 6,5\%$) mutattak. Mindezt az általánosan fokozott gyulladási környezettel magyarázták (22). Ezzel szemben több tanulmány jóval gyengébb humorális immunválaszt mutatott ki alacsonyabb antitest titerrel mRNS-alapú vakcináció után, amely többek között a helper T-sejtek csökkent számának, a károsodott monocyták/makrofág funkcióinak és a káros antigénprezentációknak köszönhető (23). További nagy létszámú diabeteses populáció vizsgálata szükséges ezen kérdések tisztázása érdekében.

MEGBESZÉLÉS

Az elmúlt időszakban a különböző diagnosztikai reagenseket gyártó cégek számos szerológiai immunoassay-t fejlesztettek ki. Ezek egyrészt a fertőzés indukálta ellenanyag szint mérését, másrészt az oltások megjelenése és széles körben való alkalmazása után a szerológiai státusz ellenőrzését teszik lehetővé, hozzájárulva, hogy jelenleg a szakmai irányelvek ezt az indikációt nem támogatják (24). A tesztek magas

diagnosztikai specificitása elengedhetetlen, hogy a fals pozitív eredmények száma a lehető legkevesebb legyen a szerológiai tesztelés során. Az általunk vizsgált és kipróbált négy immunoassay mindegyike magas (98-100%-os) diagnosztikai specificitást mutatott. Ez megegyezik számos korábbi tanulmány eredményeivel (20–22). A tesztek szenzitivitása között már nagyobb eltérést tapasztaltunk. Ezek alapján egyik assay se mondható elég szenzitivnek a korai fázisban, tehát az első 14 napban. Sok korábbi tanulmány ugyanerre a következtetésre jutott (25, 26). Ez is alátámasztja, hogy a szerológiai tesztelés nem alkalmas az akut SARS-CoV-2-infekció korai diagnosztizálására (27). Ugyanakkor 28 nap után – a DiaSorin immunoassay (97,1%) kivételével – mindegyik tesz 100%-os diagnosztikai szenzitivitást mutatott. Összességében az általunk mért eredmények alapján a tesztek szenzitivitása a fertőzés utáni első 3 hétben valamelyest rosszabb volt, mint a gyártó által megadott szenzitivitásértékek. Ezt két korábbi független tanulmány is megállapította (27, 28). A szerológiai tesztelés eredményeinek helyes értelmezése érdekében fontos, hogy megfelelő időpontban történjen meg a vizsgálat. Ha a tesztet a fertőzés után túl korán végzik el, fals negatív lehet a beteg antitestvizsgálati eredménye. Saját eredményeink alapján legalább 21 nappal a pozitív PCR-teszt után ajánlott a mintavétel. A különböző tesztekkel végzett vizsgálati eredmények között-

ti eltérések fő oka, hogy a tesztek különböző antigének ellen termelődött ellenanyagszintet mérnek, és van, amelyik össz.-lg-t, van, amelyik csak IgG-t detektál (24, 27). A nukleokapszid vírusantigén elleni antitestet mérő Abbott IgG- és a Roche antinukleokapszid-össz.-lg-tesztjének szenzitivitása hasonló volt a napok előrehaladtával, kivéve a nagyon korai időpontokat (0-3 nap), aminek az lehet az oka, hogy a Roche tesztje az össz-immunglobulinszintet méri, és nem csak az IgG-t detektálja. A Roche anti-S1-RBD össz.-lg-tesztje és a DiaSorin S1/S1 IgG tesztje között volt látható a legnagyobb különbség a szenzitivitásukat tekintve, hiába mindkét módszer a vírus spike protein ellenes immunglobulinjait analizálja. Az automatizált tesztek mellett akár otthon is elvégezhető szerológiai gyors tesztek is elérhetők. Több gyorseszteszt megjelent már a piacon, amelyek specifikus IgM- és IgG-antitesteket detektálnak akár már néhány csepp kapilláris vérből is. Egy magyar tanulmány kétfajta kínai gyorseszteszt specificitását és szenzitivitását is vizsgálta (29). Összehasonlítva az általunk használt automata szerológiai immunoassay-k eredményeivel, megállapíthatjuk, hogy a laboratóriumi körülmények között használt, rendszeresen kontrollált automata szerológiai immunoassay-k sokkal megbízhatóbbak, és egyúttal magasabb specificitást és szenzitivitást mutatnak, mint a gyorsesztesztek. Az általunk vizsgált mind a négy tesz magas diagnosztikai specificitást és

szenzitivitást mutatott, ami alkalmasá teszi őket a rutindiagnosztikában való használatra. Fontos kiemelni, hogy a minél nagyobb diagnosztikai hatékonyság elérése érdekében egyszerre történjen meg mindkét (nukleokapszid- és spike-fehérje-specifikus) ellenanyagszintnek a meghatározása. Ez segíti annak elkülönítését, hogy korábban valóban volt-e fertőzött a vizsgált személy, illetve az előtt vírust tartalmazó vakcinák esetén (pl. a kínai Sinopharm) mindkét Ig-szint megemelkedését várjuk.

A fertőzés súlyos szövődményeinek elkerülése érdekében elérhetővé váltak a védőoltások, amelyek képesek akár jelentős mértékű antitest-termelődést kiváltani, ugyanakkor az eltérő vakcinák indukálta antitesttiter mértékéről még kevés információ áll rendelkezésre (30, 31). A legjelentősebb ellenanyagszint-emelkedést az mRNS-alapú vakcinák beadása után tapasztaltuk. Ugyanakkor további analízisek szükségesek neutralizáló antitesteket is mérő immunoassay-vizsgálatokkal nagy számú populáció bevonásával, hogy az oltóanyagok által kifejtett „védettség” fogalmát és hatását még jobban megismerhessük (32).

Etikai engedély

A közleményben bemutatott vizsgálatokat az ETT-TUKEB (32568-7/2020/EÜIG) hagyta jóvá.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését egy OTKA-pályázat (FK-135327) (NB) támogatta.

Rövidítések

COI=a cut-off index értéke; **S/C**=minta/kalibrátor hányados érték

IRODALOM

- Pál Tibor. Az orvos mikrobiológia tankönyve. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2020. p. 250–254.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–80.e8.
- Florindo HF, Kleiner R, Vaskovich-Koubi D, et al. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nat Nanotechnol* 2020; 15(8): 630–645.
- Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020; 10(2): 102–108.
- Wang Y, Li J, Li H, et al. Persistence of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 2021; 90: 107271.
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 323(22): 2249–2251.
- Bohn MK, Lippi G, Horvath A, et al. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1037–1052.
- Peeling RW, Wedderburn CJ, Gracia PJ, et al. Serology testing in the COVID-19 pandemic response. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e45–49.
- Petrone L, Petruccioli E, Vanini V, et al. A whole blood test to measure SARS-CoV-2-specific response in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(2): 286.e7–286.e13.
- Nagy B, Jr. Foreword: Current laboratory aspects of COVID-19. *eJIFCC* 2022; 33(2): 75–78.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben és a metabolizmusonline.hu oldalon.