

COVID19: VÍRUS, VÁLASZ, VÉDETTSÉG, VAKCINA

COVID-19: VIRUS, VIRAL HOST RESPONSE, VIRAL IMMUNITY, VACCINE

Szekanecz Zoltán¹, Erdei Anna², Falus András³

¹egyetemi tanár, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszék, Debrecen
szekanecz.zoltan@med.unideb.hu

²egyetemi tanár, Eötvös Loránd Tudományegyetem Immunológiai Tanszék, Budapest
anna8erdei@gmail.com

³egyetemi tanár, professor emeritus
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest
afalus@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

A koronavírusok közé tartozó SARS-CoV-2-vírus 2020 februárjától világjárványt okozott. A pandémia a jelen generációk számára sosem látott nagy virulenciájával, az okozott járvány immár negyedik hullámával, a betegség elhúzódó, ún. poszt-Covid-jellegzetességeivel, mortalitásával az egész emberiség egészségügyi drámáját és mindenkit váratlanul érő szociális válságát okozta. Sajnos semmi nem utal arra, hogy a sorban jelentkező variánsok gyengülneek klinikai hatásukat illetően. Ma közel 250 millió fertőzöttről és több mint 5 millió halálos áldozatról tudunk a nemzetközileg naponta frissített internetes webhelyeket felkeresve (URL1, URL2). Magyarországon eddig 940 ezer feletti fertőzöttet és több mint 31 800 elhunytat tartanak számon (URL3). A cikk röviden a vírus molekuláris sajátosságaival, mutációival, a variánsok adaptációs sajátosságaival foglalkozik. A közlemény ezt követően kitér a védőoltásokra, illetve a fertőzés és a Covid19 klinikai jelenségeire is.

ABSTRACT

Since February 2020, the SARS-CoV-2-virus, a recently appearing member of the coronavirus family has evoked a serious global epidemic. The pandemic, with its huge virulence unexperienced before present two or three generations, evoked already the fourth wave of the epidemic, aggravated with the post-COVID syndrome and high mortality. This all caused the health drama of the whole of mankind and an even unpredictable social challenge. Unfortunately, there is no indication that the serial appearance of virus variants would be weakened in terms of their clinical impact. To date, as of November 2021 nearly 250 million cases and more than to 5 million fatalities have been confirmed based on internationally updated Internet Web sites (URL1, URL2). There are almost 940 000 infected and over 31 800 deaths in Hungary (URL3). This article briefly describes the molecular features of the virus, characteristic immune responses in COVID-19, the mutations of the spike protein, and the adaptation advantages of the current variants. The report attempts to uncover the recent availability and major developmental strategies of vaccines fighting against COVID-19.

Kulcsszavak: koronavírus, Covid19, védőoltás, klinikum

Keywords: coronavirus, COVID-19, vaccine, clinics

A KORONAVÍRUSOK NÉPES CSALÁDJA

A légzőszervi megbetegedéseket okozó koronavírusok népes családját több mint hatvan éve írták le, köztük számos, lényegében enyhe tüneteket okozó náthavírust ismerünk, amelyek genetikai klaszteranalízisek alapján szoros genetikai rokonságban állnak egymással. A koronavírusok közé tartozik az ezredforduló után megjelent SARS-CoV-1 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-1), illetve a Közel-Keleten dúló MERS (Middle-East Respiratory Syndrome) hátterében lévő vírus is, mely bár súlyos betegséget okozott, nem terjedt el. A súlyos heveny légzőszervi tünetegyüttest kiváltó koronavírus újabb változatának (SARS-CoV-2) megjelenéséről az emberiség a 2019. év végén a vuhani élőállat-piacon kitört járvány kapcsán szerzett tudomást. Az általa okozott betegséget nevezzük Covid19-nek, vagy csak egyszerűen Covidnak (koronavírus által kiváltott betegség), melynek akut, kezdeti szakasza elsősorban az alsó légutakat érintette heveny, fulladást okozó tüdőgyulladás formájában (Azkur et al., 2020).

ZOONÓZIS

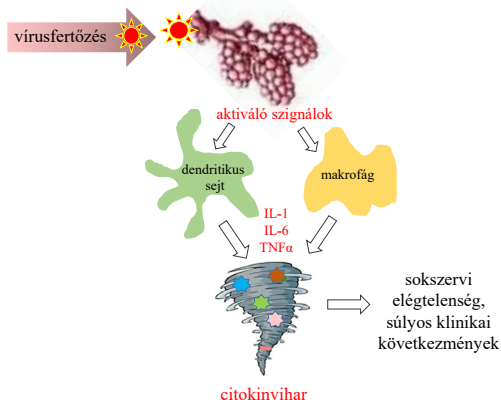
A SARS-CoV-2-vírus zoonózissal, azaz állatról terjedt át emberre. A vírus patogenitásának súlyosságát érintően több köztes gazdát is leírtak, de a Covid19-világjárvány egyértelműen a denevérekkel, illetve a Kínában élelmiszerként is népszerű tobzoskával (pangolin) függ össze.

IMMUNVÁLASZ A SARS-COV-2-VÍRUSFERTŐZÉSRE

A SARS-CoV-2-vírus általi fertőzés az emberek kb. 80%-ában egyáltalán nem okoz tüneteket vagy csak gyengéket, míg 15%-ában súlyossá válik, és kevesebb mint 5% esetében alakul ki az életet veszélyeztető akut légúti distressz szindróma (ARDS).

A vírusfertőzést követően először a veleszületett immunrendszer aktiválódik, melynek során gyulladáskeltő molekulák, ún. *citokinek* (IL-1, IL-6, TNF α) szabadulnak fel makrofágokból és dendritikus sejtekből. A súlyos eseteket, az ARDS kialakulását és a sokszervi elégtelenséget ezek a túlzott mennyiségben hirtelen felszabaduló kis molekulák okozzák, az ilyenkor kialakuló *citokinvihar* hatására (1. ábra).

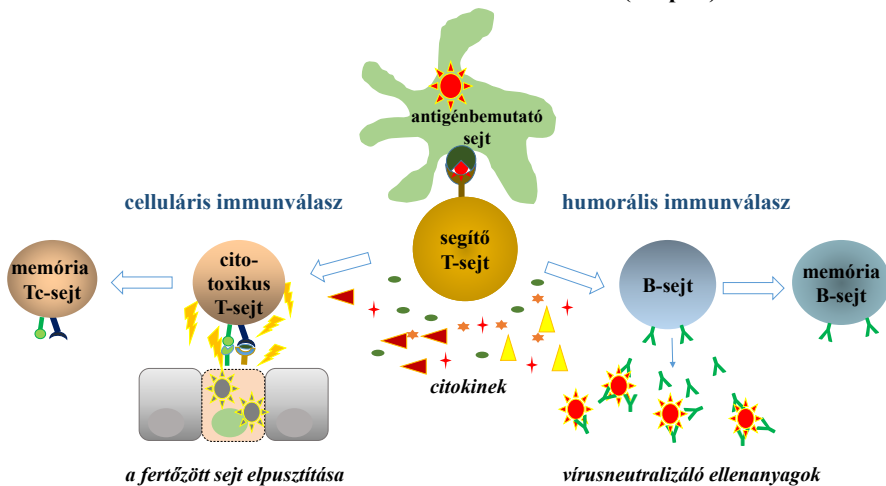
A SARS-CoV-2-vírus hatására kialakuló túlzott veleszületett immunitás



1. ábra. A Covid19-fertőzés kezdetén elsősorban a veleszületett immunválasz (citokinvihar) erősödik, ami súlyos állapot kialakulását okozhatja¹

Ugyanekkor a dendritikus sejtek, mint a leghatékonyabb antigénbemutató sejtek, aktiválják az adaptív immunrendszer karmestereit, a segítő T-sejteket, aminek eredményeként kialakulnak a vírussal fertőzött sejtek elpusztítására képes citotoxikus T-sejtek és az ellenanyagtermelő B-sejtek (2. ábra).

A SARS-CoV-2-vírus hatására kialakuló szerzett (adaptív) immunitás



2. ábra. A SARS-CoV-2-fertőzéskor kialakuló szerzett immunitás

¹ Minden ábra a szerzők munkája.

A súlyos esetekben a túlzott mértékű veleszületett immunválasz mellett az adaptív immunrendszer, azon belül is elsősorban a citotoxikus T-sejtek számának a csökkenését írták le, és a mai nézetek szerint a Covid19-kórkép legfőbb immunológiai markere a T-sejtes immunválasz-memória sejtszámának radikális csökkenése. Ezeket a jelenségeket elsősorban a pandémia első és második hulláma során írták le. Mindezen elképzeléseket döntően összehavarta a később jelentkező poszt-Covid-szindróma (lásd ott) a maga számos alig vagy nehezen értelmezhető komplex jelenségével.

A fertőzés lezajlását a vírusspecifikus ellenanyagok megjelenése jelzi, ami a vakcináció hatásosságának is fontos indikátora. Az IgG és IgM típusú antitestek kimutatása már akár otthon is elvégezhető egy 15 percen belül eredményt adó teszttel, szemben a vírusspecifikus citotoxikus T-sejtek azonosításával, amely egy jóval több időt igénylő, komplex laboratóriumi feltételekhez kötött vizsgálati folyamat.

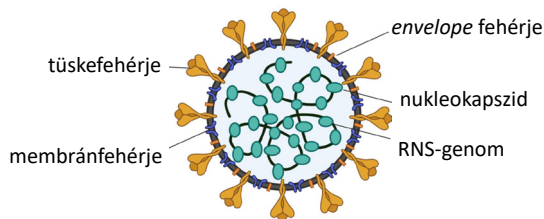
ÉLETKORI ELTÉRÉSEK

A Covid19 első két hulláma során a nagy populáció értékei alapján a kutatók, klinikusok többsége azt vallotta, hogy a citokinvihar mennyiségi és minőségi vonatkozásban is eltér a harminc évnél fiatalabbak és a hatvan évnél idősebbek között, az utóbbiak kárára. Ezt a nézetet cáfolta meg a 4. hullámban érkező és domináló indiai (δ) variáns, mert ez esetben a fiatalok fertőzési és klinikai adatai is hasonló mértékűek, mint az időseké. 2020 során a fertőzés elején a „fiataloknál” inkább az interferon és az interleukin 17 (IL-17), „időseknél” a TNF- α , az IL-1 és az IL-6 proinflammatorikus citokinek termelődése volt megfigyelhető.

A VÍRUS FELÉPÍTÉSE, GENOMJA

A koronavírusok genomja egyszálú ribonukleinsav (RNS), multiplikációjukért az RNS-függő RNS polimeráz enzim felelős (3. ábra). Szemben a vérrel fertőző szerzett immunhiányos betegséget (AIDS) okozó humán immunhiány vírussal (HIV), ahol egy reverz transzkriptáz visszaírja az RNS-t DNS-sé, és ebből újra RNS-transzkripció történik, a koronavírusoknál közvetlen a sokszorozódás, RNS-ből RNS-sé. Ezt az enzimet, az RNS-függő RNS-polimerázt több, már korábban is ismert antivirális szer (remdesivir, favipiravir) is gátolja. Értelemszerűen főleg a fertőzés elején hatásosak, de akkor elég hatékonyan gátolják a Covid-betegséget.

A SARS-CoV-2-vírus felépítése



3. ábra. A SARS-CoV-2-vírus felépítése

RECEPTOR ÉS KORECEPTOROK

A SARS-CoV-2-vírus elsődleges kötőhelye az angiotenzin-konvertáz 2 (ACE2) receptorfehérje, amely nagyon sok sejt membránján megtalálható. A receptor koreceptoraként sikerült azonosítani a neuropilin-1-t is, de a hatásmechanizmust nem ismerjük. A neuropilin-1-t korábban mint a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) receptor komplexumának egyik elemét ismertük meg. Több más fehérjéről (például CD147) feltételezik, hogy szerepe van a SARS-CoV-2-vírus megkötésében.

TŰSKEFEHÉRJE (S-FEHÉRJE) ÉS A RECEPTORKÖTŐ DOMÉN (RBD)

A vírus felszínén a névadó „korona” tűskefehérjék (spike protein, S protein) sokasága fordul elő (3. ábra). Az S-fehérje egy trimer molekula, alapegysége 1273 aminosavból áll. Az ACE2-receptorhoz közvetlenül kapcsolódó, ún. „receptorkötő domén” (RBD) 222 aminosavat tartalmaz, az ehhez kötődő antitest (például vakcinával indukált antitest) a vírus kötődését blokkolja. A SARS-CoV-2-vírus receptorkötő doménje nyitott (aktív) és csukott (inaktív) állapotban is lehet. A csukott állapotot egy „lecsapódó” glikán komplexum, mintegy molekuláris pántként biztosítja. A folyamat biológiai „értelme” nem ismert, nem értjük, milyen előnye van a vírus fertőző képességében a zárt, csukott állapotnak. Egyes kutatók evolúciós „emléket” tulajdonítanak a jelenségnek.

MUTÁCIÓK, VARIÁNSOK

A 2020/2021 évek fordulójától rohamosan jelentek meg a vírus mutációi, a brit (α), a dél-afrikai (β) és a brazil (γ) változatok után, e sorok írásakor (2021. október) válik a „negyedik hullám” néven dominánssá az indiai (δ) verzió, de már legalább hat másikról tudunk, amelyek mintegy a „startvonalon” állva egyes geográfiai

helyeken (például: Fülöp-szigetek, Peru) adják a lehetséges újabb változatok forrását. Az egyes vírusvariánsok megjelenése és „letűnése” ismert evolúciós elveken álló jelenség, egyre hatékonyabb, fertőzőbb és gyorsabban elterjedő mutánsok eredményezik a vírusok terjedésének és patogenitásának fokozódását. Az RBD „beélesítésén” túl a receptorhoz való kötődés erőssége, időtartama is számít a receptorhoz való kötődés versenyében az egyes mutánsok között. Természetesen olyan mutációk is vannak, amelyek előnytelenül vagy neutrálisan érintik a vírusokat, de ezeket klinikai értelemben nem észleljük.

A nagy erővel folyó molekuláris analízisek nyílt hozzáférésű adatbázisokba rögzítik az új mutánsok sokaságát, tehát ezek az ismeretek, technológiák, innovációk követhetők és lényegében szabadon tanulmányozhatók a kutatók számára.

A VÉDŐOLTÁSOK VÉDENEK

Nem túlzás állítani, hogy a korszerű orvoslás egyik legnagyobb sikertörténete a védőoltások kifejlesztése (URL4, URL5). Ennek eredményeképpen a Földről teljességében eradikáltak olyan szörnyű, milliókat elpusztító járványokat okozó patogént, mint a feketehimlő vírusát. Vakcinák (Salk, Sabin) védenek meg a járványos gyermekbénulás (poliomielitisz) életen át tartó súlyos betegségétől és, csak példaképpen kiemelve, a kanyarótól, a mumpsztól, a rózsa- és bárányhimlőtől és az évenként más-más felszíni antigénnel (H: hemagultinin, N: neuroimidáz) megjelenő influenzától. Egyre több rákellenes védőoltás is létezik, ilyen például a méhnyakrákot, – illetve a terjedés miatt – a here- és péniszrákot, sőt fej-nyakrákokat is okozó emberi papillomavírus (HPV) elleni védőoltás.

Mindezt irányított, aktív immunizációval lehet elérni, azaz úgy, hogy a vakcinációval mesterségesen idézünk elő hosszan tartó, eredményes immunválaszt biztosító immunmemóriát (Pollard et al., 2020). A vakcinákat olyan körülmények között adják, hogy az antigéninger elhúzódó és hosszan tartó legyen. Ezt az immunválaszt fokozó adjuvánsokkal tudjuk elérni.

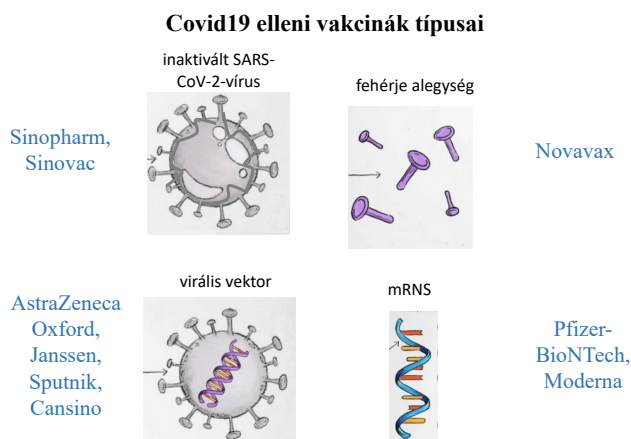
Az immunológia tudománya karöltve a modern biotechnológiával a védőoltások fejlesztésével már 2020 januárjától tevékenyen részt vett a Covid19 elleni nemzetközi küzdelemben. Sajnos, mint oly sok minden a civilizáció gyümölcseiből, a vakcina-hozzáférés logisztikai, gazdasági, sőt, még politikai okokból kifolyólag is világszerte nagyon egyenetlen. Egyértelmű nemzetközi egyetértés tapasztalható abban, hogy csak a vírusellenes védőoltások fogják azt a populációs védettséget biztosítani, amely elejét veszi a további tömeges fertőzéseknek és megbetegedéseknek. E sorok írása idején 22 Covid19 elleni védőoltás került elfogadásra globálisan vagy regionálisan, és a hírügynökségek szerint több mint száz védőoltás van már a klinikai kipróbálás különböző stádiumaiban, közülük

hármát már az európai és amerikai gyógyszer-engedélyezési hatóság (EMA és FDA) is széles körű felhasználásra javasolt (URL4).

E sorok írói nemcsak tévedésnek, hanem súlyos felelőtlenségnek is tartják az oltásellenesség (antivax) minden formáját, mert ez a különböző okokból megjelenő magatartás sokszor demagóg és tényszerűen valótlan propagandája révén megbocsáthatatlan vétek az emberiség egészsége ellen. Ugyanakkor, a teljesen tudománytalan és álhírekből, összeesküvés-elméletekből táplálkozó vakcina-elutasítás okainak elemzése nem ennek a cikknek a feladata.

A SARS-COV-2 ELLENI VAKCINÁK

Ma már, elsősorban a korszerű biotechnológia, informatika és a mesterséges intelligenciák segítségével legalább négyféle vakcinafejlesztési stratégiával próbálkoznak, ezen belül több megoldás is létezik (4. ábra) (URL4, URL6).



4. ábra. A Covid19 megelőzésére használt vakcinák típusai

A leghagyományosabb módszer legyengített, élő vírusokat vagy elölt, tehát fertőzőképtelen víruspartikulákat használ oltóanyagként. Utóbbi eljárást használja a kínai Sinopharm cég. Egy másik út a vírus felszínéről izolált fehérjéket, protein alegységeket (a fertőzésben döntő szerepet játszó tüskefehérjéket) használja az immunizálás során (Novavax). Az ún. „harmadik generációs” eljárás, amikor igazoltan apatogén, replikációra képtelen vírusvektorok (leggyakrabban adenovírusok) genetikai anyagába viszik be a megtermelendő fehérjének megfelelő hírvívó (messenger) RNS-szakaszt (AstraZeneca, Janssen, Szputnyik). A legújabb, „negyedik generációs” eljárás során módosított messenger RNS-t használnak. Az

RN-áz bontóenzimek ellen az uridin helyett pszeudouridint tartalmaz az mRNS. A tudományos mérföldkövet jelentő eljárást Karikó Katalin dolgozta ki. A módosított mRNS-t önmagában egy lipid membrán által határolt nanopartikulába csomagolva juttatják a szervezetbe (Pfizer-BioNTech és Moderna). A gazdaszervezet sejtjei az mRNS-kód alapján szintetizálják a tüskefehérjét. Ezek a sejtek az immunválasz során kiváltják a vírusfehérjékre specifikus, hosszú távú védelmet okozó immunmemóriát.

A jelenleg ismert információk alapján ezek a védőoltások, amelyek már klinikai felhasználásra egyes nemzetközi engedélyező hatóság (EMA, FDA) által elfogadottak, vagy legalább a klinikai 2., átmeneti 2/3 vagy klinikai 3. fázisban vannak. Ismerve a vakcinafejlesztés gyorsuló ütemét, a cikk megjelenéséig e tekintetben az információ valószínűleg frissítésre szorul. Állandó, naponta frissített helyzetkép áll rendelkezésre (URL4).

Jelenleg hárommilliárdnál több embertársunk, azaz a Föld lakosságának 40%-a részesült a SARS-CoV-2 elleni immunológiai védeltséget biztosító vakcinadózisban, hazánkban ez a szám több mint 6 millió.

GYAKORLATI KÉRDÉSEK A SARS-COV-2 ELLENI VAKCINÁKKAL KAPCSOLATBAN

Engedélyezett vakcinák

A cikk írásakor az Európai Unióban a már említett, az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által engedélyezett két mRNS-vakcina (Pfizer és Moderna) és két adenovírus vektorvakcina (AstraZeneca és Janssen) van használatban. Emellett, mint tudjuk, hazánkban elérhető egy harmadik adenovírus vektorvakcina (Szputnyik V) és a WHO által szintén befogadott, elölt teljesvírus-vakcina (Sinopharm). A közeljövőben várható fehérjerészecske vakcina (Novavax) behozatala is (URL4; MRE, 2021). A legtöbb bizonyíték a Pfizer, a Moderna és az AstraZeneca védőoltással kapcsolatban jelent meg (URL6; Cheng et al., 2021).

Védettség

Elsődleges kérdés, hogy a vakcináció milyen mértékű és milyen időtartamú védettséget ad. Már itt le kell szögezni, hogy a teljes körű védettség kizárólag a klinikai adatok (megbetegedés, halálozás) alapján ítélt meg, önmagában kizárólag immunológiai (humorális/antitestes) és celluláris (sejtes) válaszból a védettségre nem lehet következtetni (Cheng et al., 2021). Egy vakcinát 50%-os védettség felett fogadunk el hatásosnak (Cheng et al., 2021). A meghatározó klinikai vizsgálatok alapján (az eredeti, vad törzsre vonatkozóan) a Pfizer-, a Moderna-,

az AstraZeneca-, a Janssen-, a Szputnyik V- és a Sinopharm-vakcinák esetében a védettség 95%, 94%, 76–82%, 77%, 91% és 79% körülire tehető (Cheng et al., 2021; URL4, URL6). Ezek a vakcinák csökkentik a kórházi kezelés szükségességét és a halálozást is (Cheng et al., 2021). Variánsok esetében (lásd később), idősekben és bizonyos betegcsoportokban a védettség alacsonyabb lehet (He et al., 2021). A vakcináció utáni védettséget fokozza, ha az oltott megelőzően SARS-CoV-2-fertőzésen (PCR-pozitivitás) vagy tünetes Covid19-betegségen esett át (He et al., 2021; Goel et al., 2021).

A klinikai adatok alapján teljes védettség a Pfizer-, a Moderna-, az AstraZeneca-, a Szputnyik V- és a Sinopharm-vakcinák esetében, sorrendben, a második oltást követően legalább 7, 14, 15, 21, illetve 14 napot követően, a Janssen-védőoltás esetében a vakcináció után legalább 14 nappal alakul ki (URL6).

Immunválasz a vakcinációt követően

A védettség időtartamára, mint láttuk, elsősorban indirekt módon, a klinikai vizsgálatokban észlelt humorális, illetve a sejtközvetített immunválaszból lehet következtetni. Az oltásra adott immunválasz a legtöbb vakcina esetében három-hat hónapig fennmarad. *(Így véd meg minket a koronavírus elleni vakcina – az MTA animációja: URL7.)*

Ami a humorális választ illeti, a védettség szempontjából a tüskefehérje elleni (anti-spike vagy anti-S) és főleg a receptorkötő régió (receptor-binding domain, RBD) elleni IgG-válasznak van jelentősége (Goel et al., 2021). Egy nagyobb, Pfizer-vakcinával végzett vizsgálatban az anti-S és anti-RBD IgG a legtöbb betegben két hét után 1000 µg/ml fölé emelkedett, és némi csökkenés ellenére hat hónap után is magas humorális választ észleltek (Goel et al., 2021). Mindez együtt jár a humorális válasz tartós fennmaradásáért felelős memória B-sejtszám legalább hat hónapos magas szintjével (Goel et al., 2021).

A sejtjes válasz tekintetében a már említett vizsgálatban az S-fehérje és az RBD elleni CD8+ memória T-sejtjes válasz legalább három hónapig megmaradt, ezt követően rohamosan csökkent. A CD4+ memória T-sejtjes válasz azonban hat hónap után is jelentős volt (He et al., 2021; Goel et al., 2021).

SARS-CoV-2-fertőzésen átesett betegek oltása

A legtöbb adat azt mutatja, hogy a humorális (anti-S és anti-RBD IgG), memória B- és CD8+ memória T-sejtjes válaszok is jóval kifejezettebbek, ha a vizsgált (például Pfizer) vakcinát fertőzésen átesetteknek adták be. A CD4+ memória T-sejtek esetében a vakcina előtti fertőzésnek nem volt erősítő hatása. Ez esetben már az első oltás is jelentős immunválaszt vált ki, de mindenképpen szükséges ekkor is mindkét oltás beadása (Goel et al., 2021). Kevés adat van ennek fordítottjára

ra vonatkozóan, de az oltott személyek esetében a vakcinációt követő fertőzés, a harmadik oltáshoz hasonlóan, igen jelentős „booster” aktivitást fejt ki (He et al., 2021; Goel et al., 2021). Az oltások melletti fertőzések esetében kiváltott immunválaszban is elsősorban a memória B-sejteknek van jelentőségük. A memória B-sejt válasz szorosan összefügg az antitest-termeléssel és a sejtes válasszal is (Goel et al., 2021).

Védettség a variánsok ellen

A SARS-CoV-2-vírusnak eddig legalább tíz mutánsát (diverzitás) fedezték fel, amelyek közül négy (α -brit, β -dél-afrikai, γ -brazil és δ -indiai) klinikai jelentőséggel bír (URL8). A variánsok közös őse a vuhani. Korábban úgy gondoltuk, hogy relevanciájuk elsősorban az RBD-szakaszban létrejövő mutációknak van, melyek hatására nő az átviteli képesség, a fertőzőképesség, fokozódhat az antitestekkel (vakcinákkal) szembeni rezisztencia, a klinikai kép súlyossága és a halálozás (Goel et al., 2021; URL 8; Niesen et al., 2021). Ez a nézet ma megváltozott, mert kiderült, hogy az RBD-től távol eső genomikai régiók mutációja is növelheti a vírus kapcsolódási affinitását a sejthez. A Covid19 elleni védőoltás alapvetően gátolja a SARS-CoV-2-vírus diverzitását, valamint az evolúciós és immunrendszer felismerését kikerülő útvonalait. Ha a beteg a vakcináció után mégis elkapja a fertőzést, a mutációk veszély így is jóval kisebb marad, és a fertőzés kevésbé lesz súlyos, mint a nem oltottak esetében. A tömeges oltás tehát nemcsak a fertőzési rizikó és a közösségi fertőzésátvitel szempontjából („nyájimmunitás”) fontos, hanem azért is, mert alapvetően beavatkozik a vírus életciklusába és a variánsok elterjedésébe (URL8; Niesen et al., 2021).

Mint láttuk, a vakcinára adott humorális válaszban a memória B-sejteknek van elsődleges szerepük (Goel et al., 2021; Niesen et al., 2021). A vírus közömbösítésében szerepet játszó antitestekben bekövetkező mutációk száma jóval nagyobb, mint a sejtes választ végző T-sejtek fehérjéiben (például T-sejt receptorláncok) kialakulóké. Mindez arra utal, hogy a B-sejtes (humorális) immunválasz mellett T-sejtes (sejtközvetített) immunválaszt is indukáló vakcinák (például: mRNS, vektor vakcinák) valószínűleg hatékonyabbak a legtöbb variánssal szemben, mint a főleg B-sejtes, humorális immunválaszt generáló védőoltások (például az elölt teljesvírus-vakcinák) (Niesen et al., 2021).

Bár elsősorban a nyugati, EMA által engedélyezett vakcinákra vonatkozóan van több adatunk, mindegyik védőoltás valamilyen, bár a vad típushoz képest több esetben csökkent mértékben véd az egyes variánsok ellen (URL8; Niesen et al., 2021). A való életből vett védettségi vizsgálatok száma ebben a tekintetben meglehetősen csekély. Egy, az Egyesült Királyságban, Kanadában és Izraelben végzett áttekintésben az alkalmazott vakcinák α variáns elleni hatékonysága 90% feletti, a δ variáns elleni effektivitása 64–96%-os volt. A legtöbb adat *in vitro*

vírusneutralizációs vizsgálatokból származik. A Pfizer-vakcina β (dél-afrikai) variánst közömbösítő hatása például még hat hónap után is megmarad. Itt is igaz, hogy a hatás jóval erősebb megelőző fertőzés után (Goel et al., 2021). Fertőzés után az oltás bizonyítottan jelentősen fokozza mindegyik variáns elleni neutralizációs potenciált (Goel et al., 2021).

Ütemezés

Az ütemezés tekintetében a Janssen-oltást elég egyszer adni, a többi kétyszer (URL4, URL6). Két alapvető kérdés van: egyrészt, hogy mennyire fontos a két oltás közti időtávolságot tartani, másrészt pedig, hogyan és mikor kell oltani Covid19-betegségen átesett vagy PCR-pozitív egyéneket. A Pfizer-, a Moderna-, az AstraZeneca-, a Szeptnyik V- és a Sinopharm-vakcinák esetében a javasolt időintervallumok sorrendben 3–5 hét, 4 hét, 4–12 hét, 3 hét és 3–4 hét (URL4, URL6). Ennek megfelelően az a jó stratégia, ha az első alkalommal oltottaknak mindjárt félreteszik a második oltását is. Ami pedig a SARS-CoV-2-fertőzésen átesetteket illeti, mint láttuk, a humorális védettség 3–6 hónapig, a sejtes ennél hosszabb ideig tart (Cheng et al., 2021; Goel et al., 2021). Ezen belül oltani tehát, bár nem káros, felesleges. A fertőzésen átesettek esetében mért a SARS-CoV-2-nukleokapszid (N) elleni ellenanyag-titer megerősíti azt, hogy az illető átesett a fertőzésen, de az immunológiai védettséget illetően nem releváns információ. Elégtelen ellenanyagszint esetén lehetne oltani, mert az immunválasz egyénileg nagyon változó. Ezt azonban döntően logisztikai és pénzügyi okokból rutinszerűen nem ajánlják (Cheng et al., 2021; Goel et al., 2021; Balkányi et al., 2021).

Harmadik, emlékeztető „booster” oltás

Mint láttuk, az *in vivo* védettségi és az *in vitro* neutralizációs adatok alapján annyit tudunk, hogy a teljes oltási sor várhatóan 6–9 hónapig hatékony. Ezért a veszélyeztetett csoportoknak szükségük lehet egy harmadik, „booster” oltásra. Ez nem azonos azzal, hogy hasonlóan az influenzához, valószínűleg minden oltottnak évente emlékeztető oltásokat kell majd adni (utóbbiról egyelőre kevés információ van) (He et al., 2021; Goel et al., 2021; URL8). A harmadik oltásra vonatkozóan az induló negyedik hullám és az eddignél ellenállóbb variánsok megjelenése miatt a Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK) 2021. július 27-én eljárásrendet adott ki. Ebben a harmadik oltást a sérülékeny csoportoknak (idősek, elhízottak, krónikus betegségben szenvedők, immungátolt állapotban levők) javasolják. Az eljárásrend konkrét javaslatot ad az alkalmazható vakcinarendre, és a booster oltásra elsősorban az eredetitől eltérő, heterológ oltóanyagot preferált (NNK, 2021). Kivételt képez a Pfizer és a Moderna, ahol a cég javaslata szerint a boosterre is azonos, homológ oltást javasolnak.

Mivel az NNK-eljárásrend több, szakmailag nem teljesen alátámasztott megállapítást tartalmaz, egy szakértői csoport szakmai véleményt publikált, mely pontosítja, kiegészíti az NNK eljárásrendjét, és vizuálisan is javaslatot ad a harmadik oltás kiválasztására (Balkányi et al., 2021).

Biztonságosság

A SARS-CoV-2 elleni vakcinák alapvetően biztonságosak, ugyanakkor leírtak az oltással összefüggésbe hozható mellékhatásokat (például: lokális és általános oltási reakciók lázzal, kiütésekkel, izomfájdalommal, emellett igen ritkán Bell-parézis, szívizomgyulladás, tromboembóliás események). Döntően a nyugati típusú vakcináknál jelentek meg ilyen közlések, a keleti vakcinák esetében a mellékhatások dokumentációja kevésbé érhető el. Minden nagyobb elemzés egyetért azaz, hogy maga a vírus sokkal több szervi károsodást okoz, és a kockázat-haszon arány egyértelműen az oltás mellett szól (He et al., 2021). Külön metaanalízisben összevetették a SARS-CoV-2-fertőzést, valamint az AstraZeneca- és Pfizer-vakcinákat a mélyvénás trombózis, tüdőembólia, miokardiális infarktus, alacsony vérlemezkeszám vonatkozásában, és mindegyik esetében a vírusfertőzés jelentett kiemelt kockázatot (URL5; He et al., 2021).

Speciális betegcsoportok és állapotok

A vakcináció kapcsán, nem foglalkozva az oltást teljesen megtagadókkal, egészségesebben nem merül fel komolyabb probléma. Egyedül az oltóanyag komponensei, például a Pfizer- vakcina esetén a polietilén-glikol elleni ismert allergia lehet ellenjavallat. Korábbi, más ágens (például: védőoltás, gyógyszer, élelmiszer) bevitelét követő anafilaxia nem jelent ellenjavallatot, de ez esetben a védőoltást biztonságos, ellenőrzött környezetben kell beadni (Cheng et al., 2021; He et al., 2021). Ami a krónikus betegeket illeti, a Pfizer-, a Moderna-, az AstraZeneca- és a Janssen-vakcinák esetében nincs korlátozás. A Szputnyik V- és Sinopharm-vakcina krónikus betegségekben elővigyázatossággal adható, ha az alapbetegség kezeletlen, vagy nem megfelelően kezelt, akkor nem (URL9; MRE, 2021). Idősekben (60 év felett), mint tudjuk, a Sinopharm-vakcina kevésbé hatékony (URL4, URL6).

A legtöbb kérdés az autoimmun-gyulladásos betegek és a különböző immun-suppresszív szereket szedők kapcsán merült fel. Ismeretes, hogy maga a vírus és nem a vakcina okozhat autoimmun jelenségeket, betegségeket, továbbá az autoimmun betegekben megnő a Covid19 iránti fogékonyság (Ehrenfeld et al., 2020). A szisztémás autoimmun-gyulladásos reumatológiai kórképek (például: artritiszek, lupusz stb.) vonatkozásában az Európai Reumaliga (EULAR) és a Magyar Reumatológusok Egyesülete (MRE) adott ki állásfoglalást, beleértve a leggyakrabban elhangzó kérdésekre adott válaszokat is. Ennek megfelelően min-

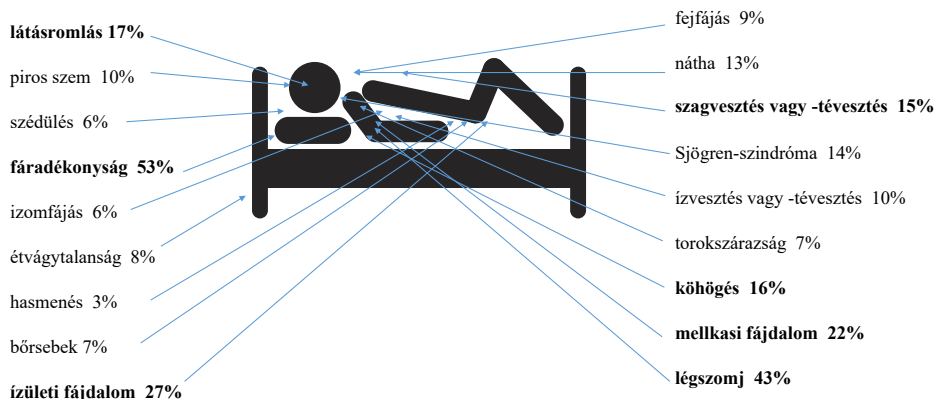
den betegnek javasolják az EU-ban engedélyezett bármelyik oltást, bár autoimmun, immunhiányos és immungátló szert szedőkben a vakcinákra adott válasz csökkent mértékű lehet. Ugyanez vonatkozik a kortikoszteroidokra, *metotrexátra* (MTX) és a legtöbb célzott terápiás készítményre. A rituximab kapcsán, mivel ez a szer a B-sejteket gátolva csökkentheti az oltásra adott immunválaszt, a kezelőorvossal való konzultációt és a rituximab beadása után legalább három hónap szünet tartását javasolják (MRE, 2021; Ehrenfeld et al., 2020). Ez az ajánlás kiterjeszhető a nem reumatológiai autoimmun betegekre is.

A COVID19 TERÁPIÁJA: PASSZÍV IMMUNIZÁCIÓ

A Covid19 szakaszai

A vakcinák az egészségesekben működnek a Covid19 megelőzése érdekében. Ha valaki már megfertőződött a SARS-CoV-2-vírussal vagy valamiért nem oltható, mindenképpen elsődleges a súlyos betegség megelőzése. Mint ismeretes, a Covid19 több szakaszra osztható, amely meghatározza a klinikai lefolyást, a diagnosztikus teendőket és az alkalmazott terápiát is. Ezzel kapcsolatban terápiás ajánlást fogalmaztunk meg (Szekanecz et al., 2021). Összességében az I–IIa. szakaszban a vírusfertőzés és az általa okozott általános és légzőszervi tünetek elsődlegesek. Ebben a szakaszban az antivirális gyógyszeres kezelés (favipiravir, remdesivir), illetve a passzív immunizáció (rekonvaleszcens plazma, vírusellenes antitestek) az elsődleges. Később, a IIb–III. szakaszokban a citokinvihar és szisztémás gyulladás

Poszt-Covid-szindróma



5. ábra. A Covid19-betegség késői szakaszában már a vírus jelenlététől függetlenül is nagyon sok klinikai tünet jelenik meg. Ez a poszt-Covid-szindróma, amely teljesen más kezelést igényel, mint a betegség kezdeti szakasza.

következtében már egy vírustól független poszt-Covid-betegség szakasz jelentkezik (ekkor a beteg már gyakran PCR-negatív, azaz SARS-CoV-2-negatív), amikor a gyulladás és a trombotikus események dominálnak (5. ábra). Ekkor, megfelelő kezelés hiányában, sokszervi károsodás és elégtelenség alakulhat ki, mely akár halálhoz is vezethet. Ebben a szakaszban elsősorban a gyulladáscsökkentő és antitrombotikus kezelésnek van létjogosultsága (Szekanecz et al., 2021; Taylor et al., 2021).

Passzív immunizáció rekonvaleszcens plazmával

A fertőzés utáni első 2–14 napban van lehetőség a passzív immunizációra. Korábban a betegségen átesett betegekből nyert ún. rekonvaleszcens plazmát javasolták. Kiderült azonban, hogy a betegek csak kis része alkalmas donornak. A közömbösítő antitesteket magas titerben tartalmazó plazmára van szükség, az ellenanyag-koncentráció azonban egyénenként jelentősen ingadozik. Emellett a donoroknak legalább két hete tünetmentesnek kell lenniük (URL9; Szekanecz et al., 2021). A rekonvaleszcens plazma korai, enyhe esetekben meggátolta a betegség progresszióját, de az újabb (például δ) variánsok ellen kevésbé hatékony (Szekanecz et al., 2021; Taylor et al., 2021).

Passzív immunizáció neutralizáló monoklonális antitestekkel

Azok a monoklonális antitestek, amelyek a fertőzött betegekben a vírushoz kötődnek, és azt neutralizálják, a passzív immunizáció egy teljesen új formáját képezik. Ezek a közömbösítő ellenanyagok olyan rekombináns fehérjék, amelyeket a gyógyult (rekonvaleszcens) betegek vagy humanizált egerek B-limfocitáiból nyernek. Az ún. „high-throughput screening” segítségével az ilyen B-sejtek által termelt ezernyi antitestből kiválogatják azokat, amelyek megfelelő specificitással és affinitással kötődnek a vírus sejtbe jutásában részt vevő fehérjéhez, elsősorban a SARS-CoV-2-vírus S proteinjének RBD-jéhez. A monoklonális antitestek előnye továbbá, hogy specifikusak és magas affinitást mutatnak a kórokozó RBD-je iránt. A rekombináns technika tulajdonképpen korlátlan termelést tesz lehetővé az említett donor-specifikus tényezők kiküszöbölésével. A rekonvaleszcens plazma esetén időnek kell eltelnie az ellenanyag-termelésig, ami ez esetben minimális. Emellett a plazmával átvihető betegség rizikója sem áll fenn (Taylor et al., 2021).

A jelenlegi pandémia előtt kilenc fertőző betegségben, mintegy húsz neutralizáló antitestet próbáltak ki, vagy már törzskönyvezték (Taylor et al., 2021). Covid19-ben két „antitestkocktét” törzskönyvezték Európában. Mindkettő, a hatékonyság fokozása érdekében, kétféle, az RBD-szakasz két különböző pontjához kötődő, a vírus sejtbe jutását gátló antitestet tartalmaz (bamlanivimab-etesivimab és casirivimab-indevimab/REGEN-COV). Ezeket az antitestkocktétlokat heveny

fertőzésben egy alkalommal, infúzió vagy szubkután injekció formájában alkalmazták 12 éves vagy idősebb fertőzöttekben, akik a Covid19 korai szakában vannak (lehetőleg a fertőzés utáni 2–14. napon), oxigénterápiára nem szorulnak, és akikben társbetegségek miatt magas a súlyossá válás kockázata (idősek, elhízottak, szív-, tüdő-, máj-, vese- és cukorbeteg, daganatban, immunhiányos állapotban szenvedők). A neutralizációs adatok alapján az antitestkóktélok hatékonyak az újabb variánsok ellen is. A jövőben várható, hogy nemcsak a fertőzöttek, hanem a fertőzésnek kitett (például fertőzöttel egy háztartásban élő), vagy valamilyen okból nem oltható egyének is megkaphatják (ún. posztexpozíciós profilaxis) (Szekanecz et al., 2021; Taylor et al., 2021).

IRODALOM

- Azkur, A. K. – Akdis, M. – Azkur, D. et al. (2020): Immune Response to SARS-CoV-2 and Mechanisms of Immunopathological Changes in COVID-19. *Allergy*, 75, 1564–1581. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7272948/>
- Balkányi L. – Falus A. – Ferenci T. et al. (2021): Szakmai vélemény a koronavírus elleni harmadik oltás beadására vonatkozó, július 27-én kiadott hazai eljárásrendről – háttér, kritika és alternatíva. *Orvostovábbképző Szemle*, XXVIII, 8, 25–32. <https://weborvos.hu/data/articles/268/2687/article-268733/oltaskritika.pdf>
- Cheng, C-J. – Lu, C-Y. – Chang, Y-H. et al. (2021): Effectiveness of the WHO-authorized Covid-19 Vaccines: A Rapid Review of Global Reports till June 30, 2021. *medRxiv*, Epub, 28 August 2021. DOI: 10.1101/2021.08.23.21262500, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.23.21262500v1>
- Ehrenfeld, M. – Tincani, A. – Andreoli, L. et al. (2020): Covid-19 and Autoimmunity. *Autoimmun Rev.*, 19, 8, 102597. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102597, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289100/>
- Goel, R. R. – Painter, M. M. – Apostolidis, S. A. et al. (2021): mRNA Vaccination Induces Durable Immune Memory to SARS-CoV-2 with Continued Evolution to Variants of Concern. *bioRxiv*. DOI: 10.1101/2021.08.23.457229, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.08.23.457229v1>
- He, Q. – Mao, Q. – Zhang, J, et al. (2021): COVID-19 Vaccines: Current Understanding on Immunogenicity, Safety, and Further Considerations. *Frontiers in Immunology*, 12, 669339. DOI: 10.3389/fimmu.2021.669339, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8071852/>
- MRE – Magyar Reumatológusok Egyesülete (2021): Útmutatás a gyulladásos reumatológiai és immunológiai kórképekben szenvedő betegek koronavírus elleni védőoltásával kapcsolatban. *Magyar Reumatológia*, 62, 4–7. <http://www.mre.hu/hirek.aspx?&nid=103449&cid=32>
- Niesen, M. – Anand, P. – Silvert, E. et al. (2021): COVID-19 Vaccines Dampen Genomic Diversity of SARS-CoV-2: Unvaccinated Patients Exhibit More Antigenic Mutational Variance. *medRxiv*, DOI: 10.1101/2021.07.01.21259833, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.01.21259833v1>
- NNK – Nemzeti Népegészségügyi Központ (2021): *Eljárásrend Magyarország COVID-19 elleni oltási programjának folytatásához*. Iktatószám: 45277-1/2021/JIF. 2021. <https://www.kamara.fogorvos.hu/?module=news&action=getfile&fid=262729>
- Pollard, A. J. – Bijker, E. M. (2020). A Guide to Vaccinology: From Basic Principles to New Developments. *Nature Review Immunology*, 21, 83–100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7754704/>

Szekanecz Z. – Bogos K. – Constantin T. et al. (2021): Antivirális és gyulladáscsökkentő kezelési lehetőségek COVID-19-ben. *Orvosi Hetilap*, 162, 17, 643–651. DOI: 10.1556/650.2021.32230, <https://akjournals.com/view/journals/650/162/17/article-p643.xml>

Taylor, P. C. – Adams, A. C. – Hufford, M. M. et al. (2021): Neutralizing Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. *Nature Review Immunology*, 21, 6, 382–393. DOI: 10.1038/s41577-021-00542-x, <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00542-x>

URL1: <https://COVID-19.who.int>

URL2: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

URL3: <https://koronavirus.gov.hu>

URL4: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

URL5: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-current-eu-eea-uk-plans-covid-19-vaccines>

URL6: <https://www.ogyei.gov.hu/koronavirus>

URL7: https://mta.hu/mta_hirei/igy-ved-meg-minket-a-koronavirus-elleni-vakcina-az-mta-ani7-macioja-111299

URL8: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>

URL9: https://www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patients.cfm