

VARIÁNSOK ÉS VAKCINÁK

Tauber Zsófia

*Two things are infinite, the universe and human stupidity,
and I am not yet completely sure about the universe.
(Albert Einstein)*

*Egész életedben párizsit ettél, de most nem oltatod be magad,
mert nem tudod, mi van benne.
(Ismeretlen szerző)*

A DELTA-VARIÁNS IZRAELBEN

A delta (leánykori nevén indiai) variánsról gyakran hallani, hogy fertőzőképesebb mint a korábbi variánsok¹. Ez azt jelenti, hogy jobban kötődik a receptorainkhoz, hatékonyabban sokszorozódik, ezért egy adott beteg sokkal több vírust ürít és sokkal hosszabb ideig¹. Az első komolyabb médiahírt a delta-variánsról akkor kaptuk, amikor megérkezett Izraelbe. Izrael felnőtt lakosságának átoltottsága 85% körüli², ezért sokat tanulhatunk abból, ami ott történik.

Olvashattuk is június végén az izraeli egészségügyi miniszter nyilatkozatát, miszerint *a betegek körülbeül fele kerül ki az oltottak közül*³. Nagyon fontos ez a mondat, de még fontosabb, hogy megértsük, pontosan mit jelent, mert természetesen lettek is belőle félreértések, mint mindig. Szögezzük le, hogy *az, hogy a betegek fele oltott, nem azt jelenti, hogy az oltottak fele beteg*. Nézzük meg ezt egy konkrét példán. Ha adott egy képzeletbeli ideális társadalom, ahol az emberek mind egy szálíg oltottak, akkor ha egyetlen megbetegedés történik ebben a vakcina-utópiában, akkor ott a betegek 100%-a (azaz minden beteg) az oltottak közül kerül ki (de nem az oltottak 100%-a beteg). Ha ezt átültetjük az izraeli példára, ahol a lakosság átoltottsága nagyon magas (85%), akkor ha adódik például 10 megbetegedés, és ezeknek a fele (5 beteg) az oltott csoportból kerül ki, a másik fele (5 beteg) pedig a nem oltottból, akkor már szépen látszik arányaiban

a különbség (1. táblázat). Ha adott 100 ember, akik közül 85 oltott és 15 nem, akkor ha az oltottak közül 5 ember megbetegszik, az 6%, a nem oltottak közül pedig ugyanez az 5 ember 33%-ot tesz ki. Egyébként *minél nagyobb az átoltottság, a betegek annál nagyobb százaléka fog az oltottak közül kikerülni*, lásd az előző 100%-os átoltottságos példában⁴.

Sajnos sokan értették félre, és érezték oltásellenzői (ennél politikailag korrektebb kifejezést keresve sem találnék) mivelünkben igazolva magukat, pedig az oltások továbbra is működnek. Ezt szépen mutatja a Financial Times által közölt ábra, ami talán az egyik legfonto-

1. táblázat: Játék a számokkal: átoltottság és a betegszámok

Vakcina-utópia: ha az átoltottság 100%, akkor 100 emberből	
100 oltott	0 oltatlan
Ha történik egy megbetegedés, akkor minden beteg az oltottak közül kerül ki	
1 beteg	0 beteg
az oltottak 1%-a beteg	a nem oltottak 0%-a beteg
Izraeli példa: ha az átoltottság 85%, akkor 100 emberből	
85 oltott	15 oltatlan
Ha a betegek fele kerül ki az oltottak közül, az 10 beteg esetén	
5 beteg	5 beteg
az oltottak 6%-a beteg	a nem oltottak 33%-a beteg

sabb és legjobb szemléltetés az elmúlt időszakból (1. ábra). Az alsó, piros görbék mutatják a halálozásokat, a felső, kék görbék pedig az esetszámokat, amiket az egyes országokban a delta-variáns okoz, a grafikonok bal felső sarkában pedig az egyes országok átoltottságát lehet látni, és össze lehet hasonlítani őket. Szépen látszik, hogy a magasabb átoltottságú országokban az esetszámokat nem követik úgy a halálozások, mint az alacsonyabb átoltottságú országokban. Szép bizonyíték ez annak, mennyire fontos az oltás.

Ezzel együtt kétségtelenül más hatékonysággal működnek az oltások minden egyes variáns tekintetében. Nézzük, milyen vizsgálati eredmények állnak rendelkezésre eddig, azaz miből tudunk következtetéseket levonni.

A DELTA-VARIÁNS ÉS A VAKCINÁK

Pfizer

Egy tanulmány, ami oltott emberek (250 fő) szérumát vizsgálta, azt találta, hogy az oltás hatására termelődött antitestek neutralizációs aktivitása némileg (5,8-szorosán) csökkent⁵. Figyelem, ez nem egyenlő a hatékonysággal!

Pfizer és AstraZeneca

Az Egyesült Királyságban végzett vizsgálat alapján a Pfizer 88%-os hatékonyságot mutatott két héttel a második dózis után, egy dózis után pedig 36%-ot mértek. Ugyanezek a kutatók az AstraZeneca vakcináját

67%-osnak mérték két dózis után és 30%-osnak egy dózis után⁶.

Egy további vizsgálat Pfizerre 94%-ot mért a súlyos betegségtől való védelemre (súlyos alatt értsd: kórházi ellátásra szoruló) egy dózis után, két dózis után pedig 96%-ot. AstraZenecára ugyanez 71% és 92% volt. A vizsgálat 14 019 fő bevonásával készült⁷.

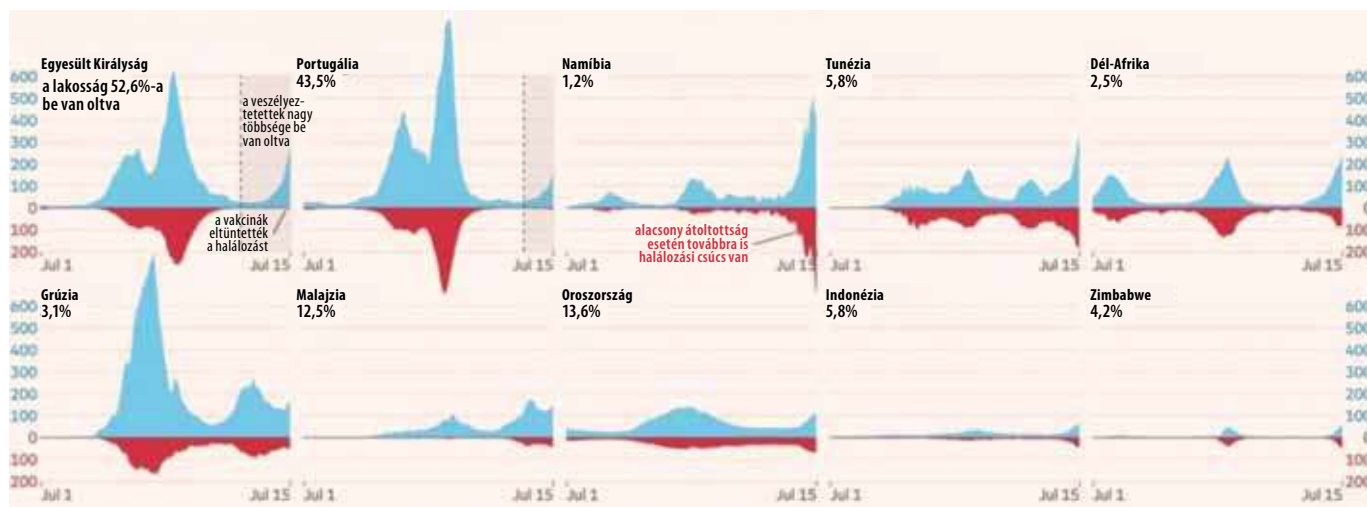
Egy Skóciából származó vizsgálat eredménye pedig 7 723, delta-variánssal fertőzött egyén esetében 79%-ot mért a Pfizert, 60%-ot pedig az AstraZenecát vizsgálva.

Sputnik V

Egy viszonylag friss tanulmány szerint a Sputnik V nagyon jól teljesített az oltott emberek szérumának neutralizációs aktivitását mérő teszteken. Az eredmények szerint alig csökkent a keletkezett antitestek neutralizációs aktivitása, amikor a delta-variánssal találkoztak. Azt sajnos nem tudjuk ebből kikövetkeztetni, hogy ez a hatékonyságra milyen befolyással bír, mert ez egy laboratóriumi teszt, ezért itt még várjuk a Pfizerhez és AstraZenecához hasonló „real-world” adatokat. Az eredmények mindenesetre biztatóak, és megerősíteni látszanak az orosz kutatók korábbi „nyugi van, működik” nyilatkozatait⁹.

Aktuális hírek a Sinopharm vakcináról

Az antitestpánikról korábban már részletesen írtam (https://m.facebook.com/story.php?story_fbid=159800229483369&id=100063601777475 és *Amega* 2021; 28(3): 31-36). Ennek fényében és tudatában beszéljünk



1. ábra: A jól átoltott országokban a delta-variáns okozta esetszám-emelkedés már nem tükröződik a halálozásban, míg alacsonyabb átoltottság esetén igen (kék: heti esetszám 100 000 főre vetítve; piros: heti halálozás 2 millió főre vetítve) (forrás: Financial Times és Johns Hopkins CSSE)

tovább a Sinopharm vakcinával kapcsolatos hírekről. Először is végre van miről. Kifejezetten üdvözlöm, hogy már nem kell azt mondani, hogy erről a vakcináról nincsen adatunk, ezért mindegyik vizsgálatnak, hírnek örülök.

Van itt egy fogalom, a neutralizáló antitest, amiről sokszor olvasunk, ezért fontos tisztázni, hogy mit jelent. Ezek azok az antitestek, amik gátolják a vírusnak a sejtbe jutását és semlegesítik a betolakodót. Egyre több bizonyíték lelhető fel az irodalomban arra vonatkozóan, hogy a neutralizáló antitestek mennyisége korrelál a klinikai védettséggel²¹⁻²³, tehát úgy tűnik, hogy a mérésük egy jó helyettesítő végpont.

A forgalomban lévő tesztek nagy része nem konkrétan ezt méri meg, mert kizárólag a neutralizáló antitesteket mérni bonyolult, költséges és hosszadalmas módszer. Ehelyett az S fehérje receptorkötő doménje (receptor binding domain, RBD) ellen termelődött antitesteket mérik, amikből ha nem is mind, de a nagy részük neutralizáló antitest, továbbá szoros korreláció van az anti-RBD antitestek és a neutralizáló antitestek mennyisége között²⁴⁻²⁶. Így azon tesztek közül, amik rutinszerűen elvégezhetők, ezek a leggyorsabbak, legköltséghatékonyabbak és legkézenfekvőbbek a vizsgálódásra, és a valósághoz közeli képet mutathatnak.

A négy hazai vizsgálat is ilyen méréssel készült. Egyik vizsgálat sem reprezentatív, hiszen az alanyok kiválasztása nem randomizált módon történt, de ezt nagyon korrekten a vizsgálatot végző szervezetek is leírják a közleményekben: ilyen a Videoton Holding Zrt.¹⁰, a Fővárosi Önkormányzat¹¹ és a Semmelweis Egyetem által kiadott közlemény¹². A negyedik hazai vizsgálat egyelőre preprint formájában érhető el. Ebben azt találták, hogy a Sinopharmmal oltott 60 év felettieknek a 25%-a, a 80 év felettieknek pedig az 50%-a nem rendelkezett antitestekkel, a 60 év alattiak között viszont egész jó eredményeket láthatunk¹³. Ha belegondolunk, akkor az azóta – a Sinopharmmal végzett klinikai harmadik fázis vizsgálat kapcsán – megjelent publikáció sem mond mást¹⁴, hiszen idős embereket ez a vizsgálat szinte nem is vont a tesztalanyai közé, fiatalabbaknál pedig az oltás jól működött klinikai végponttal is.

Szóval ez a vizsgálat nem azt jelenti, hogy ez a védőoltás rossz, hanem csak azt, hogy egy helyettesítő végponttal is igazolták, hogy a fiatalabbaknál működik, az idősebbeknél viszont nem árt odafigyelni. A

A REACT-1 VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

Egy még csak preprint formában elérhető közleményben annak az Egyesült Királyságban zajló vizsgálatnak (REACT-1) az eredményeiről számolnak be, melynek során minden hónapban megnézik, hogyan teljesítenek a vakcinák a vírus ellen²⁸. A június 24. és július 12. közötti időszakban a PCR pozitivitást tekintve 49%-os, a tünetes pozitivitást tekintve pedig 59%-os hatékonyságot állapítottak meg. Más szavakkal: az oltottaknak 59%-kal csökken az esélyük a tünetes betegségekre a nem oltottakkal szemben. Látható, hogy az Egyesült Királyságban és az Izraelben mért adatok lassan közelítenek egymáshoz.

Ne felejtsük el – és jelenleg ez a legfontosabb –, hogy a súlyos tünetes megbetegedés elkerülése tekintetében az oltás hatékonysága még mindig 90% feletti, tehát az oltás továbbra is életet ment.

probléma tehát nem az, hogy a Sinopharm ne működne úgy, ahogyan egy ilyen technológiájú oltástól elvárható, és nem is az, hogy rossz, hiszen ez a védőoltás is hozzájárul a járvány elleni védekezéshez, hanem az, hogy sok olyan idős ember kapta ezt az oltást, akinél – valószínűleg jó helyettesítő végpontú vizsgálatokra alapozva – nem biztos, hogy megfelelő védelmet nyújt, tekintve a neutralizáló antitest szintek és a tényleges védelem összefüggésének egyre gyarapodó bizonyítékait. Ezek az eredmények körülbelül egybecsengenek a Videoton Holding Zrt. és a főváros vizsgálatának eredményeivel. Mindent egybevetve, ezeket a számokat akkor lehetne idősekre vonatkozó hatékonysági értéknek tekinteni, ha megvárnánk, hogy végül hányan betegszenek meg közülük, de belátható, hogy jobb, ha a pontos hatékonyságot nem így derítjük ki, hanem ezeket a vizsgálatokat elfogadjuk a helyettesítésre, és javasoljuk ennek a rizikócsoportnak az oltását.

GONDOLATOK A HARMADIK OLTÁSRÓL

A harmadik oltás lehetőségét üdvözlöm. Szerintem a harmadik oltást minden esetben egyénileg kell mérlegelni, mert nagyon kevés vizsgálati adat áll rendelkezésre arról, hogy ezt hogyan kellene ajánlani. Nézzük meg, hogy mit mond az a néhány tudományos közlés, ami van. Harmadik oltásos vizsgálatok eddig mind

olyanok voltak, amikor homológ oltást kapott a páciens harmadiknak, azaz az „A”-val oltott személy ugyanabból az „A” oltásból kapta a harmadik adagot is.

A Pfizernek egyelőre egy sajtóközleménye áll rendelkezésre, ami szerint az emlékeztető harmadik oltás az előzőhöz hasonló enyhe mellékhatásokkal rendelkezik¹⁵, az antitestes és a sejtes immunválasz pedig felerősödik a hatására¹⁶.

40 emberrel a Moderna vakcinával is vannak adatok boosterelésre. Elfelezték a csoportot, 20 ember kapott ugyanolyan Modernát, mint előtte kétszer, 20-nak pedig a béta-variánsra készült boostert adták. A mellékhatások mindkét esetben enyhék voltak, nem tértek el, az immunválasz mérhető részein pedig javított a harmadik oltás, különösen a variánsos verzió, nyilván az ennek megfelelő variáns tekintetében¹⁷.

Egy 90 ember részvételével készült tanulmány, melyben az alanyok mindhárom alkalommal AstraZenecát kaptak, azt mutatta, hogy a mellékhatások a harmadik oltás után ritkábbak voltak, mint az első után. Az immunológiai helyettesítő végpontok pedig azt mutatták, hogy a harmadik oltás hatására mind az antitestes, mind pedig a sejtes válasz emelkedett¹⁸.

Oltáskeveréses kutatás pedig olyan van, ahol azt nézték meg, hogy mi történik akkor, ha az első és a második oltás különböző, nem pedig a harmadik, de talán ez is mankót nyújthat.

A Pfizer és az AstraZeneca (AZ) oltásokat vizsgálták minden lehetséges kombinációban, és hasonlították őket össze a homológ esetekkel. Azt találták, hogy az azonos vakcinák esetében (Pfizer/Pfizer vagy AZ/AZ) kevesebb mellékhatás volt tapasztalható, mint a vegyesek során (Pfizer/AZ vagy AZ/Pfizer), de csak rövid idő alatt oldódó enyhe reakciókat tapasztaltak a kombinációknál is¹⁹. Az alanyok létszáma miatt a nagyon ritka hatásokat itt nem tudták mérni.

Ezenkívül pedig fontos adat még, hogy – az antitestes vizsgálatok között nézelődve – a Pfizer/AZ kombináció elmaradt a Pfizer/Pfizer-től, viszont az AZ/Pfizer kombinációt kapottaknál szignifikánsan magasabb antitestes immunválaszt mértek, mint az először és másodszor is AstraZenecával oltott embereknél²⁰.

Nem győzöm hangsúlyozni, hogy megint az úgynevezett helyettesítő végpontról beszélünk, és ezt ne azonosítsuk egy az egyben a klinikai védettséggel, mert még ha korrelálnak is, a kettő akkor sem ugyanaz.

SAJÁT VÉLEMÉNY

Az egyéni döntés során fel kell állítani a haszon/kockázat mérlegünket, és meg kell nézni azt, hogy mit nyerünk a harmadik oltás felvételével. Azoknak a legfontosabb a harmadik oltás, akiknél egyáltalán nem alakult ki antitestes válasz, bármilyen oltást is kaptak korábban. A haszon/kockázat mérleg az ő esetükben billen leginkább a haszon irányába, főleg, ha azért nem lett immunválaszuk, mert idősebbek vagy egyéb okból veszélyeztetettek (betegek, immunszuppresszáltak).

Azt, hogy mit érdemes beadatni harmadikként, megtudhatjuk a nemrég közzétett független szakmai ajánlásból²⁷. Annyit viszont elárulok, hogy én biztos nem rohannék ész nélkül oltásért, na nem azért, mert rossz volna, hanem mert a szervezettségben és a prioritizálásban látom a megoldást.

Mindenesetre az a véleményem, hogy elsősorban itt is, ahogyan a járvány elején is volt, a mérhető antitest válasz nélkülieket és/vagy rizikócsoportba tartozókat kellene prioritizálni. Jó megoldás lehetne, ha a Sinopharmmal oltott idős emberek számára a tesztelés ingyenessé válna a jövőben. A harmadik oltásnak leginkább azok miatt örülök, akiknek nagy szükségük van rá. Kapják azok az idősebb emberek, akiknél nem alakult ki antitest válasz és ezért veszélyben érzik magukat. Gondolni kell arra is, hogy tesztelés alatt állnak a variánsokra kifejlesztett oltások is, és amikor azok megérkeznek, sokaknak lesz már elégük a folyamatos oltakozásból.

Remélem, hogy a tanulmányok összegyűjtésével segítetttem abban, hogy mindenki felállítsa az egyéni döntéshez szükséges mérlegét, de természetesen az orvossal történő konzultáció is elmaradhatatlan ebben a kérdésben. ■

FORRÁSOK

1. Baisheng Li, Aiping Deng, Kuibiao Li, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.07.21260122v2>
2. Statistics and Research. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
3. Koronavírus: Izraelben a delta-variánssal fertőzöttek fele már beoltott. <https://www.portfolio.hu/gazdasag/20210625/koronavirus-izraelben-a-delta-variáns-sal-fertozottek-fele-mar-beoltott-489748?>

4. <https://yourlocalepidemiologist.substack.com/>

5. Wall EC, Wu M, Harvey R, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet* 2021; 397(10292): 2331-2333.

6. Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021; 385:585-594.

7. Stowe J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. https://khub.net/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZIEig/view_file/479607329

8. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet* 2021; 397(10293): 2461-2462.

9. Vladimir A, Gushchin VA, Dolzhikova IV, Shchetinin AM, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants. *Vaccines* 2021; 9: 779. <https://doi.org/10.3390/vaccines9070779>

10. Kínai vakcinával oltottakat vizsgáltak itthon, az eredmények alapján többeknél semmilyen védelem nem alakult ki. https://hvg.hu/tudomany/20210630_kinai_vakcina_sinopharm_t_sejtek_immunitas_vedettseg

11. A fővárosi antitestvizsgálat első eredményei szerint a Sinopharm-vakcina után a leggyakoribb, hogy nincs elég ellenanyag az idősök szervezetében. <https://telex.hu/koronavirus/2021/07/13/budapest-60-ev-folottiek-antitestvizsgalat-első-eredmenyek-sinopharm-vedettseg>

12. Lezárult a Semmelweis Egyetem koronavírus ellenanyag-szint-vizsgálata. <https://semmelweis.hu/hirek/2021/07/14/lezarult-a-semmelweis-egyetem-koronavirus-ellenanyag-szint-vizsgálata/>

13. Ferenci T, Sarkadi B. Virus neutralizing antibody responses after two doses of BBIBP-CorV (Sinopharm, Beijing CNBG) vaccine. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.15.21260362v2>

14. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults. A randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326(1): 35-45. doi:10.1001/jama.2021.8565

15. Pfizer and BioNTech provide update on booster program in light of the delta-variant. https://cdn.pfizer.com/pfizer-com/2021-07/Delta_Variant_Study_Press_Statement_Final_7.8.21.pdf

16. Second Quarter 2021 Earnings Teleconference. https://s21.q4cdn.com/317678438/files/doc_financials/2021/q2/Q2-2021-Earnings-Charts-FINAL.pdf

17. Wu K, Choi A, Koch M, et al. Preliminary analysis of safety and immunogenicity of a SARS-CoV-2 variant vaccine booster. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.05.21256716v1>

18. Flaxman A, Marchevsky N, Jenkin D, et al. Tolerability and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3873839

19. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet* 2021; 397(10289): 2043-2046.

20. Liu X, Shaw RH, Stuart A, et al. Safety and Immunogenicity Report from the Com-COV Study – a Single-Blind Randomised Non-Inferiority Trial Comparing Heterologous And Homologous Prime-Boost Schedules with An Adenoviral Vected and mRNA COVID-19 Vaccine https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3874014

A neutralizáló antitest titerek és a klinikai védettség korrelációja

21. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with a high attack rate. *J Clin Microbiol* 58:e02107-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.02107-20>.

22. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27: 1205-1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

23. Earlea KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine* 2021; 39(32): 4423-4428.

 24. A Semmelweis Egyetem által használt teszt:

Rus KR, Korva M, Knap N, et al. Performance of the rapid high-throughput automated electrochemiluminescence immunoassay targeting total antibodies to the SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain in comparison to the neutralization assay. *Journal of Clinical Virology* 2021; 139: 104820. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104820>

25. A Fővárosi Önkormányzat által használt teszt:

<https://www.corelaboratory.abbott/int/en/offerings/segments/infectious-disease/sars-cov-2> (3. fül)

26. A negyedik vizsgálatban használt antitest teszt:

Irsara C, Egger AE, Prokop W, et al. Clinical validation of the quantitative Siemens SARS-CoV-2 spike IgG assay (sCOVG) reveals improved sensitivity and a good correlation with virus neutralization titers. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.17.21251907v1.full>

 27. Balkányi L, Falus A, Ferenci T, Rékassy B, Sarkadi B, Weltner J. Szakmai vélemény a koronavírus elleni harmadik oltás beadására vonatkozó, július 27-én kiadott hazai eljárásrendről – háttér, kritika és alternatíva. https://drive.google.com/file/d/1Vq7-exv PhXPv6h9uL-HTvVggUkkbP_p7/view

28. Elliott P, Haw D, Wang H, et al. REACT-1 round 13 final report: exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2 and vaccine effectiveness associated with Delta variant in England during May to July 2021. https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/90800/2/react1_r13_final_preprint_final.pdf