

## **A COVID-19 betegek, tünetmentes hordozók, illetve a betegségen már átesettek periódikus monitorizálási lehetősége IgM/IgG antitest alapú gyorstesztikkel az egészségügyi személyzet körében SARS-CoV-2 járvány időszaka alatt**

Ragó Zsuzsanna dr.<sup>1</sup>, Szijjártó László dr.<sup>2</sup>, Duda Ernő prof. dr.<sup>3</sup>, Bella Zsolt dr.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Doktori Iskola, Szeged

<sup>2</sup>Mosonmagyaróvári Karolina Kórház, Gyermekosztály, Mosonmagyaróvár

<sup>3</sup>SZTE Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Biológiai intézet

<sup>4</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Szeged

Magyarország 2020. március 4-én jelentette az első COVID-19-fertőzésben szenvedő beteget. Az új koronavírus (SARS-CoV-2) szemben az egészségügyben dolgozók vannak kitéve a legnagyobb mértékben, akik a jelenleg igazolt fertőzöttek 12%-át teszik ki. Az esetek 80%-a enyhe, közép súlyos tünetekkel vagy akár tünetmentesen zajlik. A vírus örökítő anyaga (egyszálú RNS) 30-40 napig mutatható ki RT-PCR technikával a légutakból, vizeletből, vérből vett mintákból, és főleg gyermekek esetében a székletből. A szisztematikus tesztelés hiányában nincs adatunk, hogy a magyarországi járvány kezdete óta vajon hány egészségügyi dolgozó eshetett át a fertőzésen, akik maguk is kritikus fertőzőforrások lehetnek mind az általuk ellátott betegek, mind családtagjaik számára. Fontos lenne tudni keresztmetszeti és longitudinális vizsgálattal is, hogy milyen közöttük a betegséget már átvészeltek, azaz a védettek, az akut fázisban lévők, azaz a fertőzők és a vírus-naivok, azaz a veszélyeztetettek aránya. A rendelkezésre álló laboratóriumi diagnosztikai módszerek közül az újonnan elérhető antitest alapú gyorsteszték jöhetnének szóba a kérdés megválaszolására, amelyek gyorsak, könnyen kivitelezhetők, olcsók és alkalmasak lehetnek az egészségügyi dolgozók periódikus monitorizálására a SARS-CoV-2 által okozott még ismeretlen időtartamú járvány alatt.

**Kulcsszavak:** COVID-19, SARS-CoV-2, járvány, világjárvány, pandémia, RT-PCR, IgM/IgG gyorsteszték COVID-19 kimutatásra, egészségügyi dolgozók

### **Opportunity of periodic monitoring of COVID-19 patients, asymptomatic virus carriers, and postinfectious individuals with IgM/IgG rapid antibody tests among healthcare workers during SARS-CoV-2 pandemic**

The first Hungarian COVID-19 case was reported on March 4, 2020 by Hungarian officials. Healthcare workers (HCWs) are at the highest risk of contracting the novel coronavirus (SARS-CoV-2), with 12% of total coronavirus cases confirmed among them recently. 80% of the infected persons show only mild, moderate symptoms or stay asymptomatic. The single stranded viral RNA can be detected by RT-PCR from the respiratory tract, urine, blood and, particularly in children, from stool samples for 30-40 days. We have no valid data of how many HCWs have been infected since the Hungarian SARS-CoV-2 outbreak due to the lack of the systematic screening. HCWs could play a critical role in transmission and might jeopardize the health of both their patients and their own family members. Both cross-sectional and longitudinal studies are recommended to evaluate the ratio of the recovered i.e. „already protected”, the ones in the acute phase, i.e. „the infectious”, and the virus-naive, i.e. „at risk” workers. Of the available molecular diagnostic options, it would be advisable to introduce the novel rapid antibody tests, which can give quick results, reveal the timeline of

the infection, are easy to handle, inexpensive and can be used periodically to monitor HCWs' viral status during the still unknown duration of the SARS-CoV2 pandemic.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, epidemic, pandemic, RT-PCR, rapid antibody tests for COVID-19, healthcare workers

#### Rövidítések

ACE2: angiotenzin konvertáz enzim 2

ARDS: (acute respiratory distress syndrome) heveny légzési diszstressz szindróma

BCG-oltás: Bacillus Calmette-Guérin oltás, a tuberculosis elleni védőoltás neve

CDC: (Centers for Disease Control and Prevention) az Egyesült Államok Járványügyi Hatósága

CLIA: chemiluminescence immunoassay

COPD: (chronic obstructive pulmonary disease) krónikus obstruktív tüdőbetegség

COVID-19: (coronavirus disease 2019) a 2019-ben azonosított koronavírus-2 fertőzés által okozott betegség

CRP: C-reaktív protein

CT: (computed tomography) számítógépes tomográfia

CVD: (cardiovascular disease) szív-, érrendszeri betegség

DM: Diabetes mellitus, cukorbetegség

EIA: enzyme immunoassay

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

ELFA: enzyme-linked fluorescence assay

FDA: Food and Drug Administration (Az Egyesült Államok Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala)

Fe: vas

Gyorsteszt: itt a SARS-CoV-2 ellen termelt humán antitest alapú lateral flow assay alkalmazására referálunk

HIV: (human immunodeficiency virus) humán immundeficiencia-vírus

HT: hypertónia, magasvérnyomás

HCWs: (healthcare workers) egészségügyi dolgozók

IgG: Immunglobulin G

IgM: Immunglobulin M

ITO: intenzív terápiás osztály

POC test: (point of care) az ellátás helyén végezhető tesztelés

RNS: ribonukleinsav

RT-PCR: reverztranszkriptáz-polimeráz láncreakció

SARS: (severe acute respiratory syndrome) súlyos akut légúti szindróma

SARS-CoV-2: (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) súlyos akut légúti szindrómát okozó koronavírus-2

SBO: sürgősségi betegellátó osztály

WHO: (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Zn: cink

Ismert tények a COVID-19-járványról 2020. április 17-én [1,2,3,4,5]

- Wuhan: egy új típusú fertőző tüdőgyulladás felismerése - 2019. december 26.
- Jelentés a kínai CDC (Járványügyi Hatóság) felé - 2019. december 27.

- Kínai jelentés a WHO és CDC felé - 2019. december 28.
- A WHO bejelenti az új SARS-járványt (coronavírus-betegség-2019: COVID-19) - 2020. január 10.
- A vírus genomjának meghatározása - 2020. január 10.
- Az első diagnosztikai kit engedélyezése - 2020. január 15.
- A hazánkban diagnosztizált első COVID-19 beteg bejelentése - 2020. március 4.
- A WHO világjárvánnyá (pandémia) nyilvánítja a SARS-CoV-2 által okozott fertőzést - 2020. március 11.
  
- A SARS-CoV-2-nek több altípusa ismert. A genetikai variációk eddig nem változtatták meg a vírus detektálhatóságát, a betegség súlyosságában azonban mutatnak különbségeket. [6]
- A fertőzőképesség a tünetek megjelenése előtti 2-3. naptól kezdődik, és a fertőzés átadása az esetek 44%-ban a tünetmentes periódusban történik. [7]
- A SARS-CoV-2 a légúti, ér-, bélrendszeri epithelsejtek és más sejtek membránjának Zn metallopeptidázához, az ACE2-höz kötődik, (bár gyengébben, mint a SARS-CoV. [8]) úgy, hogy egy másik (transzmembrán) proteáz aktiválja az S („tüske”) fehérjét. [9]
- A legújabb eredmények szerint a SARS-CoV-2 a hemoglobinban lévő Fe ionokat disszociálja a béta-1 láncokról. Csökken az oxigénszállításra képes hemoglobin koncentráció, hypoxia, hypoxaemia alakul ki. A tüdőben nem tud létrejönni az oxigén-széndioxid csere, kialakul a „mérgezőes gyulladás”, ami a tüdő CT-n, mint ground-glass opacitás (tejüvegszerű homály) jelenik meg. [8]
- A vírusfertőzés tünetei lehetnek: íz- és szaglászvesztés, étvágytalanság, hányás, hasmenés, láz, száraz köhögés, nagyfokú fáradékonyság, fejfájás, torokfájás, arthralgia, myalgia, dyspnoe, hypoxaemia, hypoxia, cyanosis, hypotónia.
- Az esetek kb. 80%-ában a betegség lefolyása tünetmentes, enyhe vagy középsúlyos tünetekkel zajlik, 14%-ban jelentkezhet súlyos pneumonia hospitalizálással, akut légzési elégtelenséggel (ARDS), 6%-ban szepszissel, többszervi elégtelenséggel, keringésösszeomlással, amely komplex intenzív terápiás ellátást igényel.
- Az intenzív ellátást igénylő betegek között 39-72%-os mortalitás.
- A teljes mortalitás 2,3%, amelynek valószínűsége nagyobb komorbiditás (DM, HT, CVD, COPD, asztma, daganatos betegségek, transzplantáltak és autoimmun kórképek), és súlyos tünetek esetén.
- Laboratóriumi eltérések súlyosabb esetekben: CRP emelkedés, ferritin emelkedés, lymphopenia, d-dimer >1 µg/L, LDH emelkedés.
- A fertőzés lefolyása: inkubációs idő 2-14 nap, a tünetek általában a 4-5. napon jelentkeznek, kb. 10-14 napig tartanak, a fertőzötteket 28-30 napig vírushordozónak tekintjük. Jellemző a magas virulencia. Fertőzés arány: 1:3,28. [10]
- A 65 év feletti korosztály különösen veszélyeztetett.
- A fertőzöttek körében férfi dominancia (64:36, férfi:nő) tapasztalható.
- A fertőzés lezajlása után az egyén védetté válhat a vírussal szemben. Ennek időtartama egyelőre ismeretlen. [11,12,13,14]
- A gyermekeknél (0-17 éves korig) nem írtak le eddig mortalitást. 4,4%-ban tünetmentesség, 51%-ban enyhe, 38,7%-ban középsúlyos tünetek a jellemzőek. 5,3%-ban súlyos, 0,6%-ban kritikus állapotot regisztráltak. Az utóbbi az 1 év alatti korosztályt érintette a legjobban, 1,9%-ban. A gyermekkori enyhébb lefolyás felvetette, hogy az ACE2 jelenléte ebben az életszakaszban még alacsonyabb lehet,

mint felnőttkorban. A gyermekkori prevenciós oltások szerepe is felmerül védőfaktoroként, ami az 1 évnél idősebbek további védelmét is mutatja. [15]

- Felmerült, hogy a BCG-oltáson átesettek esetleg előnyt élvezhetnek a betegség lefolyásának enyhítésében (cytokine storm fékezés, immunmoduláció). [16]
- Kutatási periódusban lévő már egyéb indikációban törzskönyvezett hatóanyagok, amelyek ígéretesek lehetnek a COVID-19 kezelésében, mert eddig kisszámú vagy esettanulmányok alapján hatékonyak bizonyulhatnak [17]: klorokvin/hydroxi-klorokvin, azitromycin, HIV gyógyszerek, favipiravir, remdesivir, FDA által engedélyezett a COVID-19 betegségből felépültek plazmája, transfúzió. [8, 18]. Jelenleg specifikus a SARS-CoV-2 elleni terápia nem ismert.
- Gyors fejlesztések indultak a fertőzés kimutatására és új kezelési lehetőségekre [19], utóbbiak >1 év múlva várhatóak: rekombináns szolubilis ACE2 fragment, prevenciós vakcina, passzív immunizáció (monoklonális ellenanyagok keveréke).
- A COVID-19-fertőzött betegek 12%-a egészségügyi dolgozó. Az egészségügyi dolgozók kritikus fertőzőforrások, további betegeket, családtagokat, vétlen újszülötteket, várandós és szülő nőket fertőzhetnek meg a munkájuk során. [20]

A SARS-CoV-2-járvány időszakában az egészségügy frontvonalában dolgozók a családjuk és az ellátandó betegek egészségét is veszélyeztető fertőzőforrásokká válhatnak. Az általános tesztelés hiányában nem ismert, hogy a gyakran tünetmentesen vagy enyhe, influenzaszerű tünetekkel lezajló infekció hány százalékukat érintette már.

A vírus-RNS kimutatásán túl észszerű lenne tudni azt is, hogy az egészségügyi dolgozó a fertőzés mely stádiumában van éppen.

Az egészségügyben dolgozók között mindenképp javasolt lenne meghatározni a következő egyéneket:

- IgM-/IgG+//RT PCR- = a VÉDETTEK, a fertőzésen már átesettek
- IgM+/IgG-+//RT PCR+ = a FERTŐZŐK, tünetekkel vagy tünetmentesen
- IgM-/IgG-//RT PCR- = a VESZÉLYEZTETETTEK, a fertőzésre vagy a betegségre még fogékonyak  
(a vírus-naivak és az RT-PCR ablak-periódusában lévők)

Az IgM/IgG gyorseszteszt első szűrőlépésként a klinikai anamnézist és a teszt ablak-peridusát is figyelembe véve megmutathatja a SARS-CoV-2 fertőzésre adott immunológiai választ és annak időbeliségét.

A gyorseszteszt kiegészíthető, illetve konfirmálható laboratóriumi háttérrel igénylő RT-PCR módszerrel és további immunológiai vizsgálatokkal (EIA).

Az immunológiai vizsgálatok immunkompetens egyéneknél adhatnak teljesen megbízható eredményt.

Az egészségügyben dolgozó személyzet IgM/IgG alapú gyorsesztesztelése segíthet a munkából ki- illetve visszaállítások, a járványveszélyes vagy kevésbé veszélyes munkaterületekre való észszerű áthelyezések megszervezésében.

A jelenleg ismert SARS-CoV-2 vírusvariánsok azonosítására rendelkezésre álló diagnosztikai lehetőségek (1. táblázat):

1. RT-PCR: SARS-CoV2 RNS kimutatása (több primerpárral) [21]

- IgM/IgG lateral flow assay: SARS-CoV-2 elleni 2 humán antitest kvalitatív gyorsesztesztje
- EIA (ELISA, ELFA, CLIA stb) alapú módszerek a SARS-CoV-2 specifikus IgM/IgG/IgA ellenanyagok kimutatása

- táblázat A COVID-19-fertőzést kimutató RT-PCR és IgM/IgG gyorseszteszt összehasonlítása

	RT-PCR	IgM/IgG gyorseszteszt
Eredmény elkészülésének ideje	Saját laboratórium esetén: futtatás 4-6 óra, eredmény 24 óra múlva Más laboratóriumba szállítás esetén: esetleg napok	10-20 perc
Speciális laboratóriumi igény	Van	Nincs
Szakember igény	Laboratóriumi asszisztens, validáló orvos	Bármely egészségügyi dolgozó
Ár	Relative drága	Olcsó
Mit mutat ki?	A vírus RNS-t	Vírus elleni antitesteket
Hányadik naptól szenzitív a teszt	Kb a 3. naptól (az ablak-periódus miatt több mintavétel is szükséges lehet 48-72 órás időközzel)	Kb. a 7. naptól (az ablak-periódus miatt több mintavétel is szükséges lehet 1-2 hetes időközzel)
Minta	Elsősorban orrgarat-minta, de előnyösebb szájgarat mintával kombinálva (bronchoalveolaris lavage, köpet)	Teljes vér (véna, ujjbegy), szérum, plazma

- táblázat. A SARS-CoV-2-fertőzést kimutató tesztek értékelése immunkompetens személyeknél a fertőzés időbeli lefolyásának tükrében [22 adaptált]

RNS (RT-PCR)	IgM (antitest gyorseszteszt)	IgG (antitest gyorseszteszt)	Magyarázat
+	-	-	A vírus kimutatható. Az antitestek még nem jelentek meg. <b>Fertőző</b> állapot. Ablak-periódus: RT-PCR tesztnek 2 nap. A fertőzés elején vagyunk kb. 3-6. nap.
+	+	-	A vírus jelen van. A kezdeti antitest, az IgM megjelent. <b>Fertőző</b> állapot. Ablak-periódus az IgM/IgG tesztnek 6 nap. A betegség (ha kialakult) akut fázisában, a fertőzés kb. 7-14. napja között vagyunk.

+	+	+	A vírus jelen van. Az IgM mellett a késői IgG is megjelent. <b>Fertőző</b> állapot. A fertőzés még aktív fázisában, kb. a 15-33. napon vagyunk.
+	-	+	A vírus kimutatható. Az IgM lecsengett, csak az IgG detektálható. <b>Többnyire NEM FERTŐZŐ</b> állapot. A fertőzés végén, kb. a 34-42. napon vagyunk vagy akár reinfekció történt.
-	-	+	A vírus RNS-e már nem kimutatható. Csak az IgG van jelen. Biztos <b>NEM FERTŐZŐ</b> állapot, és a <b>védettség</b> kialakult. A fertőzés kb. 43., a betegség 37. napja után.
-	+	-/+	Az RT-PCR teszt fals negatív, ismétlése szükséges.
-	-	-	Vírus-naiv állapot vagy az RT-PCR „ablak-periódusában” vagyunk. Ezen betegeket <b>veszélyeztetettnek</b> és <b>potenciális fertőzőknek</b> kell tekinteni.

Az RT-PCR kimutatás előnye, hogy tömeges tesztelésre alkalmas, a fertőzés kb. 3. napjától szenzitív, így a fertőzöttek és a kontaktok időben a leggyorsabban azonosíthatók és az azonnali karanténba helyezés elrendelhető. Hátránya a laboratóriumi szakszemélyzet, géppark, a mintevető személyzet védőfelszerelés igénye [23], relatív magas ár, hosszabb leletezési idő (1. 2. táblázat). Szisztematikus tesztelés hiányában RT-PCR-rel negatív eredményt kaphatunk egy tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel átvészelt COVID-19 lezajlása után, amikor nem történt SARS-CoV-2 szűrés az infekció egyik fázisában sem.

Ezzel a teszttel a vírus örökítő anyagának (egyszálú +RNS) a jelenlétét mutatjuk ki akár 37 napig, azonban nem tudjuk, hogy a fertőzés hányadik napján tartunk. A fertőzés végén a vírus RNS kimutatása nem jelent feltétlen fertőzőképességet. [24, 25]

SARS-CoV-2, - mint intracelluláris RNS vírus - esetén a mintavétel helyes módszerének betartásával (orrgaratból erős mozdulattal minimum 5-6 mintavevő fordítással [23]), valamint a mintavevő azonnali transzport közegbe helyezésével és azzal együtt a laboratóriumba szállításával érhető el a teszt kívánt szenzitivitása. Több szerző számolt be az RT-PCR tesztek magas fals negatívitásáról (20-32%) [5, 26], amely valószínű a mintavételezés/mintakezelés/mintaszállítás helytelen kivitelezéséből adódott. [27]

A SARS-CoV-2 fertőzés kimutatásában az RT-PCR kiegészítő vagy, ha nem áll rendelkezésre, akkor helyettesíthető új vizsgálata lehet az IgM/IgG antitest alapú gyorseszteszt, amelyet a betegség időbeli lefolyásának a követésére is lehet alkalmazni [28, 29] (1. 2. táblázat)

Előnye, hogy bármely orvos vagy egészségügyi dolgozó által könnyen, helyben kivitelezhető, teljes vérből (vénás vagy kapilláris) 10-20 perc alatt eredményt láthatunk, és megfizethető. Hátránya, hogy inkább csak egyéni, kisszámú szűrésre alkalmas, és a hosszabb kb. 6 napos a diagnosztikai ablak-periódusa miatt az egyén ezen idő alatt már fertőző lehet.

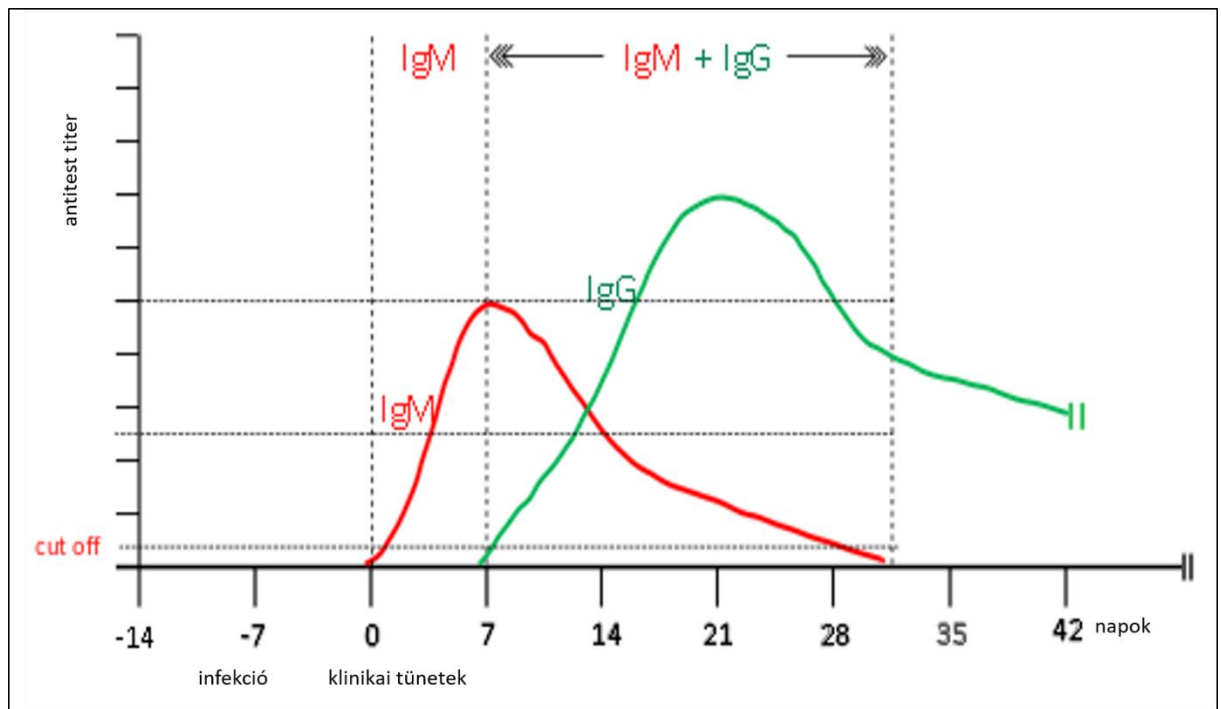
Az IgM a tünetek megjelenésének kb. 2. napjától (a fertőzés kb. 7. napjától) ad megbízható eredményt (teszt küszöbérték). Tudjuk, hogy néhányan akár végig tünetmentesek maradhatnak.

Csupán IgM pozitivitás esetén a betegség kb. 2-7. napja között vagyunk.

Az IgG a 8. naptól válik látható csökká a teszten és a várható tartós szerokonverzió miatt évekig megmaradhat. Pontos adat erről még nem áll rendelkezésünkre. [11, 12]

Az IgM/IgG együttes jelenlétét a betegség kb. 8-28. napján valószínű.

Csak IgG pozitivitást a betegség kb. 30. napjától várhatunk biztosan. (1. Ábra)



1. ábra [15] A SARS-CoV-2 elleni IgM és IgG antitestek szérumban szintjeinek alakulása a betegség időbeli lezajlásának függvényében. Az infekció a tünetek megjelenését (0. nap) megelőző 2 hetes intervallumban következik be, medián: 5 nap. A tünetek kezdetével a vérben megjelenik az IgM, és kb. a 2. naptól kimutatható. Az IgG termelés az IgM után 7 nap múlva indul, és a tesztel 1-2 nap után detektálható, majd ismeretlen ideig perzisztálhat.

Fontos felhívni a figyelmet arra, hogy a világon egyik teszt sem működik 100%-os megbízhatósággal. Mind az RT-PCR, mind az immunológiai tesztek eredményének értékelése csak a klinikum figyelembevételével történhet. Tünettelen betegek fals negatív eredményének oka lehet mindkét esetben a nem elég szenzitív kit, illetve a jövőben a vírus szignifikáns mutációja. Jelenleg RT-PCR esetében a helytelen mintavételi/mintakezelési technika, elhúzódtó tárolás/szállítás, gyorstesztnél a túl korai mintavétel, rosszul kivitelezett vizsgálat adhat álnegatív eredményt, valamint felmerült, hogy a fertőzött egyének bizonyos hányada nem termel kimutatható mennyiségű ellenanyagot. Fals pozitív esetet láthatunk RT-PCR-nél kontamináció [5], a gyorstesztnél előző egyéb légúti- és koronavírus fertőzés utáni keresztreakció következtében.

A gyors változást és fejlődést a témában jól mutatja, hogy egy 2020. februárban közölt cikk [19] megírásakor (2020. januárban) még nem volt SARS-CoV-2 kimutatásra engedélyezett CE minősítésű antitest-alapú gyorstesztje a világnak. Azóta számtalan ilyen teszt került

forgalomba, összehasonlító vizsgálataik még folyamatban vannak. A Semmelweis Egyetem két kínai gyorseszteszt és az RT-PCR módszer összehasonlítását elvégezte. Eredményükben a SARS-CoV-2 fertőzés kimutatásában az RNS alapú teszt bizonyult szenzitívebbnek. Az antitest alapú gyorsesztesztek a vírusfertőzés kimutatásában átlagosan 34% érzékenységet mutattak, de a betegek anamnézise, a fertőzés kezdete, a tünetek, kontakt-találkozásaik ismeretlenek volt. [30]

Validált, engedélyezett és megbízható antitest alapú teszt alkalmazását munkacsoportunk az immunválasz kialakulásának kimutatására és monitorozására javasolja. Ehhez azonban az antitest alapú tesztek további összehasonlító vizsgálata elengedhetetlen. Ezek rutinszerű használata csak a fentebb részletezett kételyek eloszlatása után lehetséges. Az álpozitív védettséget feltételező teszteredmények kiküszöbölése kiemelt fontosságú.

A korai és kontaktfertőzés detektálására továbbra is az RT-PCR módszert tekintjük a gold standardnak. A genetikai variációk nem változtatták meg az RNS kimutathatóságát, eddig ugyanazokat a primerpárokat használják a CoV2 kimutató tesztekben, mint a járvány elején (Rocheteszt).

Az antitest alapú tesztek a vírus nucleocapsid antigénjét alkalmazzák CoV2 esetén, ahogy tették 2003-ban CoV járványkor is. Eddig ezen az antigén kimutatáson sem változtattak, mert ez az antigén sem változott eddig.

#### Összefoglalás:

A SARS-CoV-2 által okozott világjárvány 2020. március havi szakaszától az egészségügyi személyzet Magyarországon is a legnagyobb mértékben van kitéve a fertőzésnek, akik a járvány kezdeti szakaszában megfelelő védőfelszerelés és betegirányítás hiányában gyógyítottak, valamint a későbbiekben is megfertőződhetnek, megfertőződhetnek. A pandémia elhárításához elengedhetetlen szervezeti struktúrát világszerte most alakítják ki, új, eddig ismeretlen eljárásrendeket alkotnak, és mindannyian tanuljuk a helyes otthoni és munkahelyi magatartást. A fertőzés nyomon követése a fokozottan veszélyeztetett egészségügyi szakterületeken (pl: mentők, SBO, ITO, háziorvoslás, fogászat, gégészet, szemészet) dolgozók körében megfontolandó nemcsak a szomatikus, hanem a pszichés biztonságérzet megteremtése céljából is. Nem tudjuk, hogy hány százalékuk esett már át az infekción, és vált védetté akár enyhe tünetek vagy tünetmentesség mellett, ki az, akit még veszélyeztetettnek kell tekintenünk, és ki az, aki épp fertőz. Az új POC (point of care) antitest alapú gyorsesztesztek alkalmazását a WHO is szorgalmazza a COVID-19 betegség lefolyásának monitorozásában és epidemiológiai vizsgálatok keretében adatok és evidenciák gyűjtése céljából. [31] Ezen tesztek használatának előnye lehet, hogy egyszerűen, helyben kivitelezhetők, olcsók, gyorsak, mutathatják a betegség időbeli lefolyását és a vírus elleni védettség kialakulását.

A pozitív példák (Dél-Korea, Németország, Ausztria, Csehország) alapján a szisztematikus és kiterjedt, központilag vezérelt tesztelés (RT-PCR) és a pozitív esetek és kontaktjainak szigorú elkülönítése lehet a jelenleg leghatékonyabb fegyver a betegség tovább terjedésének megakadályozására. Nem lehet eléggé hangsúlyozni azonban, hogy egy új vírusról van szó, amiről nagyon kevés megbízható ismeretünk van. Nem tudjuk, hogy miért annyira változatos az általa okozott fertőzés kimenetele, nem tudjuk, kiből, mennyire tartós immunválaszt képes kialakítani, egyáltalán a keringő ellenanyagok biztosítanak-e mindenkinek védelmet a reinfekcióval szemben.

A korai tapasztalatok azt mutatják, hogy a – kivételes érzékenységgel dolgozó – RT-PCR alapú tesztek gyakran adnak álnegatív eredményeket a vírus sajátosságai és elsősorban a



kevésbé standardizált mintavételi problémák miatt. Ha a minta nem tartalmaz megfelelő számú, jól tárolt és feldolgozott sejtet az egyébként bomba biztos RT-PCR sem lesz valós.

A termelődő ellenanyag kimutatásán alapuló szérumból vett tesztek (ujjbegyéből vagy vénás vérből) esetében alapvetően gond lehet az immunválasz alacsony szintje bizonyos co-morbiditás illetve gyógyszeres kezelés mellett (pl. immunszuppresszív szerek, szteroidok), ami lehetetlenné teheti az ujjbegyből vett minta kiértékelését. Az a tény, hogy az enyhe lefolyású fertőzés gyakran gyenge ellenanyag termelést vált ki, hogy egyre több adat mutat az újra fertőződés lehetőségére, tovább komplikálja a helyzetet. A tesztelés másik legfontosabb célját, a védetté váló egészségügyiek és folyamatosan csoportosan dolgozó munkavállalók azonosítását, mely a termelődő antitestek kimutatásán alapul (szérumból vett tesztek) még az a tény is fenyegeti, hogy a pozitívnak bizonyuló minták egy részét (bizonyos tesztek esetében) egy korábbi náthavírus által kiváltott antitestek keresztreakciója is okozhatja. Sok teszt van forgalomban eltérő szenzitivitással és specifikitással, ezen forgalomban lévő tesztek összehasonlítása még folyamatban van.

Mivel az új koronavírus fertőzés teljes lefolyása és az immunválasz kialakulása ismeretlen, ezért a veszélyeztetett munkakörben dolgozók ismételt, periódikus tesztelése javasolt. IgG pozitív esetben is javasoljuk továbbra is az előírt védőfelszerelések rigórozus használatát a COVID-19 gyanús vagy igazolt betegek ellátása során.

Mind az RT-PCR, mind az immunológiai tesztek eredményének értékelése csak a klinikum figyelembevételével történhet. Minden esetben figyelembe kell vennünk a tesztek szenzitivitási és specifikitási korlátait. Minél előbb, szükség van, bevizsgált, megbízható tesztekre és tesztelésre, de ez csak összehangolt, szisztematikus, széles körű, központilag szervezett szűrési és értékelési protokoll szerint kivitelezve lehet hatékony.

A fenti összeállítás az április közepéig publikált közlemények alapján készült, melyet az élet az eltelt idővel és további tapasztalatok elemzése után felülírhat.

Anyagi támogatás: A kézirat megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Ragó Zsuzsanna irodalmi adatok gyűjtése a kézirat összeállítása. Szijjártó László irodalmi adatok gyűjtése, Duda Ernő, Bella Zsolt irodalmi adatok és belső lektorálás, szakértői egyeztetések immunológus, mikrobiológus és labor diagnosztikai szakmákkal.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

## Irodalom

- [1.] Orvosi Hetilap: A COVID-19-pandémia orvosszakmai kérdései. Orv Hetil. 2020; 161: 641-724.
- [2.] ECDC Europa. RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19>.
- [3.] CDC USA. Coronavirus disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/>
- [4.] Koronavírus.gov <https://www.koronavirus.gov.hu>
- [5.] Emcrit. Farkas J. Internet book of critical care (IBCC). <https://emcrit.org/ibcc/covid19/> latest update 4/16/2020

- [6.] Hungarytoday. Hungarian scientists isolate more strains of SARS-CoV-2. [www.hungarytoday.hu](http://www.hungarytoday.hu) Apr 6, 2020
- [7.] Cebm.net. Heneghan C, Brassey J, Jefferson T. Oxford COVID-19 Evidence Service Team. Sars-Cov-2 viral load and the severity of COVID-19. <https://www.cebm.net/covid-19/sars-cov-2-viral-load-and-the-severity-of-covid-19/>
- [8.] Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. [https://chemrxiv.org/articles/COVID-19\\_11938173](https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_11938173)
- [9.] Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin converting enzyme 2: the first decade. *Int J Hypertens*, 2012(2012), p.307315
- [10.] Liu Y, Gayle A, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 2020, 1-4. doi: 10.1093/jtm/taaa021
- [11.] Xiaoqin G, Zhongmin G, Jiahai L. et al. Long-Term Persistence of IgG Antibodies in SARS-CoV Infected Healthcare Workers. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20021386v1>
- [12.] Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet*, volume 395, issue 10230, p1101-1102, April 04, 2020
- [13.] Zhaho J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28. pii: ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
- [14.] Chen D, Ling N, Fang Y, et al. Characterization of anti-viral immunity in recovered individuals infected by SARS-Co2. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20036640v1>
- [15.] Yuanyuan D, Xi M, Yabin H, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* April 2020, e20200702; Doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-070>
- [16.] Gursel M. Is Global BCG Vaccination Coverage Relevant To The Progression of SARS-CoV-2 Pandemic. *Med Hypotheses*. 2020 Apr 6: 109707. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109707
- [17.] Clinicaltrials. <https://www.Clinicaltrials.gov>
- [18.] Medscape 2020. FDA OKs emergency use of convalescent plasma for seriously ill COVID-19 patients. Doug Brank March 28, <https://www.medscape.com/viewarticle/927716>
- [19.] *Microbes Infect*. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. 2020 Feb 1 doi: 10.1016/j.micinf.2020.01.003
- [20.] Drportal. Tíz újszülött fertőződött meg az új koronavírussal az elmúlt napokban egy temesvári szülészeten. <http://www.drportal.hu> 2020.04.07.
- [21.] Rapidmicrobiology. Most qPCR Assays have three targets: Orfl, Egene and N-gene. <https://www.rapidmicrobiology.com/test-method/testing-for-the-wuhan-coronavirus-a-k-a-covid-19-sars-cov-2-and-2019-ncov>
- [22.] Diazyme. Why do we need antibody tests for COVID-19 and how to interpret the results. <http://www.diazyme.com>
- [23.] Marty F M. How to obtain a nasopharyngeal specimen. *NEJM*. April 17, 2020 DOI: 10.1056/NEJMvcm2010260

- [24.] WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4. Interim guidance 13 March 2020
- [25.] Fei Z, Yu T, Du R, et al. Lancet. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective cohort study. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11.
- [26.] Sturts A. Comparing RT-PCR and chest CT for diagnosis Covid-19, <https://www.mdmag.com/medical-news/comparing-rt-pcr-and-chest-ct-for-diagnosing-covid19>
- [27.] An J, Liao X, Xiao L, et al. Clinical characteristics of the recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.20044222v1.full.pdf>
- [28.] Pharmact Health. Sars Cov-2 rapid test. <https://pharmact-health.com/en/sars-cov-2-rapid-test/>
- [29.] Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. Nat Biotechnol. 2020 Mar 23. doi: 10.1038/d41587-020-00010-2.
- [30.] Vásárhelyi B, Kristóf K, Ostorházi E, et al. A specifikus IgM és IgG antitesteket kimutató egyes gyors tesztek alkalmatlansága a SARS-Cov-2 vírusfertőzés hazai szűrésében. Orv Hetil. 2020; 161: xxx-yyy.
- [31.] WHO. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. Scientific Brief <https://www.who.int>

Zsolt Bella dr. email címe: [dr.bella.zsolt@mail.com](mailto:dr.bella.zsolt@mail.com) 6722 Szeged Tisza L. krt. 111.