

„Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei”

A SARS-CoV-2 elleni, BNT162b2 vakcinával végzett oltást követően észlelt adverz események összefüggése a tüskefehérje elleni antitest szintjével, 6 hónapos utánkövetés során

Dr. Kanizsai Andrea

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: **Dr. Csécsei Péter, M.D., Ph.D.**

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos, M.D., Ph.D., D.Sc.

Programvezető: Dr. Jancsó Gábor, M.D., Ph.D.



Pécsi Tudományegyetem

OGYDHT

Pécs

2023

1. BEVEZETÉS

A WHO adatbázisa szerint 2019 óta világszerte több mint 600 millió igazolt SARS-CoV-2 fertőzést és több mint 6 millió halálesetet, Magyarországon pedig 2021 első felére közel 30.000 SARS-CoV-2 fertőzéssel összefüggő halálesetet regisztráltak. A súlyos akut légúti szindróma koronavírus 2 (SARS-CoV-2), a 2019-es koronavírus-betegség (COVID-19) előidézője, a harmadik magas patogenitású humán bétakoronavírus, amely az elmúlt 20 évben közegészségügyi válságot okozott. Elődeihez, a SARS-CoV-hoz és a közel-keleti légúti szindróma koronavírusához (MERS-CoV) képest a vírus hatékonyabb terjedést mutat a lakosság körében. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a nemzetközi jelentőségű közegészségügyi vészhelyzetet 2020. március 11-én világjárvánnyá nyilvánította.

A pandémia a pusztító egészségügyi hatások mellett kedvezőtlen gazdasági és társadalmi következményekkel is járt. A világjárvány elleni küzdelemhez közös és gyors fellépésre volt szükség a tudományos és gyógyszeripari cégek részéről, felgyorsítva ezzel a klasszikus vakcináktól eltérő vakcinaplatformok fejlesztését. Ez a humán gyógyítás történetének talán egyik legfontosabb oltóanyagainak kifejlesztéséhez vezetett: a SARS-CoV-2 elleni mRNS-alapú vakcinákhoz.

Már a harmadik hullám idején, 2021. március és április hónapokban öt különböző COVID-19 elleni vakcina volt elérhető és széles körben használt Magyarországon: két mRNS-alapú vakcina (BNT162b2 – Pfizer-BioNTech és mRNA-1273 – Moderna), két vírus vektor vakcina (AZD1222 – AstraZeneca és Gam-COVID-Vac – Sputnik-V), valamint egy inaktivált vírust tartalmazó vakcina (HB02 – Sinopharm). A BNT162b2 és az mRNS-1273 kétadagos kezelési sémája biztonságosnak bizonyult, és több mint 90%-os hatékonyságot mutatott a SARS-CoV-2 fertőzés ellen. Azonban számos szisztémás mellékhatást megfigyeltek az oltás során, főként a második adag beadását követően. A leggyakoribb mellékhatás a fáradtság (59-65%), a fejfájás (52-58%), a láz (16%) és a hidegrázás (44%) voltak.

Az oltóanyag fejlesztés gyors üteme és a lehetséges hosszú távú káros hatások lehetősége megkérdőjelezte az oltás biztonságosságát, ezáltal bizonyos mértékű hezitálást keltve a globális közösségben az oltási kedvet illetően.

A világ valaha volt legnagyobb oltási kampánya kapcsán az oltóanyagok mellékhatásai és az immunogenitás közötti bizonytalan kapcsolat több tanulmány érdeklődését felkeltette, de az eredmények inkongruensek, ellentmondással teliek.

2. CÉLKITŰZÉS

Célul tűztük ki a SARS-CoV-2 fertőzésen átesett, egyébként egészséges, a normál populációt reprezentáló egészségügyi dolgozók BNT162b2 mRNS oltást (Pfizer/BioNTech, Comirnaty) követő adverz reakcióinak hosszú távú megfigyelését az antitest produkció függvényében. Vizsgálat sorozatunk másik célja a homológ és heterológ emlékeztető oltások (booster) után észlelt reakciók követése, valamint az oltásokat követően mért antitest szintek közt észlelhető bármilyen összefüggés.

A vizsgálatunk főbb lépései, feltevései:

1. Vénapunkcióval nyert perifériás vérminták SARS-CoV-2 tüskefehérje elleni antitest (SARS-CoV-2-S-Ig) szintek és a 2. oltást követően észlelt adverz események közti korrelációt vizsgáljuk fél éves utánkövetési periódusban. Feltevésünk, hogy összefüggés van az észlelt antitest szintek, illetve az adverz események intenzitása, valamint frekvenciája közt.
2. A perifériás vérminták analízise során nyert SARS-CoV-2-S-Ig szint változásának dinamikája és a COVID fertőzöttségi státusz közti lehetséges összefüggés vizsgálata. A korábbi COVID-19 okozta immunológiai változások az adverz eseményekre, illetve az észlelt antitest szintekre is hatással lehetnek.
3. Korábban SARS-CoV-2 fertőzésen átesett egyének SARS-CoV-2-S-Ig szintjei korrelálnak a fertőzésen át nem esett, de oltott és szimptomás egyének antitest szintjével, mely szerint a korábbi COVID-19 fertőzés, és az oltást követő szimptomás státusz hasonló humorális immunreakciót eredményezhet.
4. Az mRNS-alapú kétadagos bázis oltás után észlelt mellékhatások előrevetítik az emlékeztető oltás után is tapasztalható adverz reakciók frekvenciáját és intenzitását.
5. A második oltás után észlelt adverz esemény befolyásolhatja az emlékeztető oltás utáni COVID-19 fertőzés valószínűségét.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Vizsgálatba bevont betegek

Tanulmányunkba a Szigetvári Kórház egészségügyi dolgozóit vontuk be. A 383 önkéntes résztvevő az eredeti protokoll szerinti két dózisú mRNS-alapú (BNT162b2) oltásban részesült, melyet az előírt három hetes intervallummal kaptak meg 2021.január 27. és május 9. között. Vizsgálatunkban RT-PCR (reverz transzkriptáz-polimeráz láncreakció) teszttel igazoltan SARS-CoV-2 fertőzésen átesett és fertőzéstől mentes önkéntesek egyaránt részt vettek. A vizsgálati protokoll magában foglalta a vénás vérminták gyűjtését anti-SARS-CoV-2 tüskefehérje-immunglobulin (SARS-CoV-2-S-Ig) meghatározás céljából 7 különböző időpontban (12, 30, 60, 90, 120, 150 és 180 nappal a második vakcina adag beadását követően) és az anamnesztikus adatok regisztrálását (magas vérnyomás, cukorbetegség, hipotireózis, autoimmun betegségek, malignitás, dohányzás, közelmúltbeli influenza elleni oltás, allergia, életkor, nem, magasság, testtömeg, gyógyszeresedésre vonatkozó kérdések, mint non-szteroid gyulladáscsökkentők, sztatinok, vérnyomáscsökkentők, ACE-inhibitorok, béta-blokkolók, kalcium csatorna blokkolók, immunszuppresszánsok, vérhígítók, szteroidok szedése).

Az oltás által kiváltott adverz reakciókat egy erre a célra készített kérdőíven regisztráltuk, melyek alapján (i) szimptomatikus (adverz reakció észlelése 7 napon belül mindegyik oltási adag után) és (ii) aszimptomatikus (adverz reakció egyik adag után sem jelentkezett) kategóriákat képeztünk az ismert SARS-CoV-2 fertőzés állapota szerint tovább csoportosítva:

1. csoport: korábban COVID-19 negatív és aszimptomatikus (--)
2. csoport: korábban COVID-19 negatív és szimptomatikus (-+)
3. csoport: korábban COVID-19 pozitív és aszimptomatikus (+-)
4. csoport: korábban COVID-19 pozitív és szimptomatikus (++)

Az adverz reakciókat az első vakcina adag után rögtön a második oltási dózis előtt és a második oltási alkalom után a 12. követési napon az első vérmintavétellel egyidejűleg rögzítettük. Egy kérdőív szolgált az oltást követő egy héten belül tapasztalt adverz reakciók feljegyzésére. Az önkéntesek az alábbi listából választhatták ki az általuk oltást követő egy héten belül észlelt tüneteket: helyi fájdalom, fáradtság, láz, izomfájdalom, ízületi fájdalom, fejfájás, hidegrázás, hányinger, nyirokcsomó duzzanat vagy egyéb észlelt tünet.

Miután elérhetővé vált az emlékeztető oltási terv, a tanulmányunk másik részében vizsgálatunk önkéntes csoportjával, a Szigetvári Kórház egészségügyi dolgozóival ismét felvettük a kapcsolatot, hogy részt vegyenek nyomon követési vizsgálatunkban. Az előző tanulmányunkban használt módszertannak megfelelően elvégeztük a vénás vérminták gyűjtését a 3. oltási dózis előtt és után anti-SARS-CoV-2 spike-immunglobulin meghatározás céljából (14, 60, és 120 nappal a harmadik vakcina adag beadását követően) és önkénteseink feljegyezték az emlékeztető oltás utáni helyi és szisztémás adverz reakciókat (aszimptomatikus és szimptomatikus csoport) az alapimmunizálást követő történetekhez hasonlóan. A beadást követően rögzítésre került az oltás típusa (heterológ vagy homológ oltási séma) és a SARS-CoV-2 fertőzési státusz is.

A mérésekhez az önkéntesek vérmintáit 21-es tűvel végzett vénapunkcióval vettük zárt rendszerű antikoaguláns nélküli szérum szeparáló csőbe (Vacuette®, Greiner Hungary LTD, Mosonmagyaróvár, Hungary). A perifériás vérmintákat a SARS-CoV-2 tüskefehérjék elleni IgG antitestekre vizsgáltuk egy teljesen automatizált asztali Access2 analízátoron a gyártó utasításai szerint (Beckman Coulter Hungary LTD, Budapest, Hungary). A SARS-CoV-2 tüskefehérje elleni antitestek meghatározásához a Beckman-Coulter Access SARS-CoV-2 IgG II tesztet használtuk (Beckman Coulter Hungary LTD). A teszt a koronavírus tüskefehérjéinek receptor-kötő doménje (RBD) ellen termelt IgG antitesteket mérte. A kétlépéses enzimikus vizsgálat egy paramágneses részecskékből álló, kemilumineszcens immunvizsgálat, amely a SARS-CoV-2 vírus elleni IgG antitestek szemikvantitatív meghatározásán alapul humán szérumban. A vizsgálatról röviden: a mintát egy pufferral és rekombináns SARS-CoV-2 fehérjével bevont paramágneses részecskékkel teli reakcióedénybe készítik. A reakcióedényben történő inkubálás után a szilárd fázishoz kötött anyagokat mágneses térben tartják, míg a meg nem kötött anyagokat lemosják. A továbbiakban egy monoklonális anti-humán IgG alkalikus foszfatáz konjugátum adódik a keverékhez, és a konjugátum kötődik a részecskéken megragadt IgG antitestekhez. Egy második elválasztási és mosási lépés eltávolítja a kötetlen konjugátumokat. Az edénybe kemilumineszcens szubsztrátot tesznek, és a reakció által keltett fényt luminométerrel mérik. A fénytermelés egyenesen arányos a mintában lévő SARS-CoV-2 IgG antitest koncentrációjával. A mintában lévő analit mennyiségét egy többpontos kalibrációs görbe alapján határozzák meg. Az eredmények a következőképpen értelmezhetők: cut-off index <10 AU/mL, mint nem reaktív és reaktív ≥ 10 AU/mL.

3.2. Etikai nyilatkozat

A fent felsorolt vizsgálatok módszertana az irodalomban leírtaknak megfelel és az Országos Népegészségügyi Központ jóváhagyásával készült (40576-8/2021/EÜIG). A kutatási terv összeállítása a hatályos jogszabályoknak és az 1975-ös Helsinkai Nyilatkozat etikai irányelveinek megfelelően történt. A jelen tanulmányba való bevonás előtt minden résztvevő írásos beleegyezését adta.

3.3. Statisztikai elemzés

Eredményeink elemzése során a beteg adatokat anonimizáltuk és kódolás után az adatokat tároltuk egy, csupán a kutatásban résztvevők által hozzáférhető adatbázisban. A résztvevők összefoglaló statisztikái a kategorikus adatok gyakorisága és arányai, a folyamatos változók átlaga és szórása (SD) alapján készültek. Az összegyűjtött adatok statisztikai elemzését SPSS 23.0 (version 26; IBM Corporation, Armonk, NY, USA) verziójú szoftver tette lehetővé. Az adatok normál eloszlással való egyezését hisztogram és a Kolmogorov–Smirnov teszt határozta meg. A csoportok közötti különbséget χ^2 , Fisher-féle egzakt, Mann–Whitney U és Kruskal–Wallis próbák segítségével elemeztük. Statisztikai analízisünk során $p < 0.05$ -et tekintettünk szignifikánsnak. A nem normális eloszlású adatokat medián és interkvartilis tartományként (IQR) értelmeztük. Az Ig-szintek és a mellékhatások közötti összefüggéseket lineáris regresszióval teszteltük Spearman-féle korrelációs együttható (R) alkalmazásával.

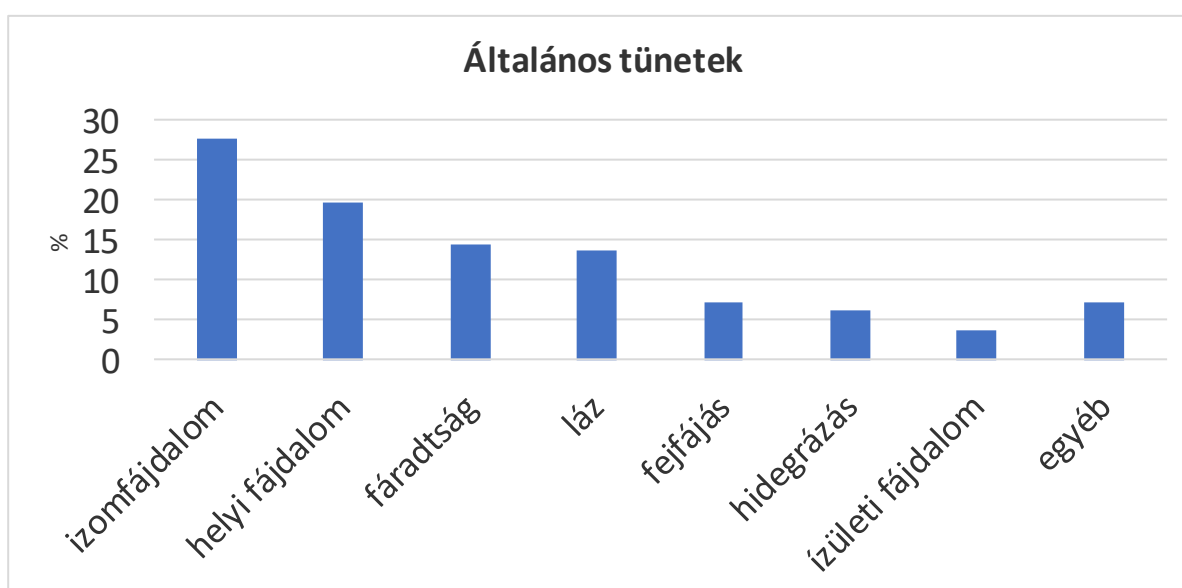
4. EREDMÉNYEK

4.1. Adverz reakciók, antitest szintek és klinikai változók közötti korreláció az alapimmunizálást követően

2021. február 10. és június 13. között összesen 395 ember kapta meg a második adag Pfizer-BioNTech vakcinát (BNT162b2), és adta tájékoztatáson alapuló beleegyezését a vizsgálatba való felvételhez. Ezek közül 383 személy töltötte ki az oltás utáni adverz reakciókra vonatkozó kérdőívet és adott vérmintát az oltást követő 12. napon, 323-an a 30. napon, 320-an a 60. napon, 303-an a 90. napon, 268-an a 120. napon, 220-an a 150. és 279-en a 180. napon. A beoltott önkéntesek (átlagéletkor: $46,5 \pm 12$ év) 20 és 77 év között 76,7% női prevalenciával, 34,7% dohányzott. 44,1%-nál ($n=169$) volt legalább egy adverz reakció az oltást követő 7

napon belül (tünetekkel járó csoport), és 55,9%-uk (n=214) nem számolt be vakcinával kapcsolatos adverz reakcióról (tünetmentes csoport). A tüneti csoportban szignifikánsan több olyan beteg volt, akinek az anamnézisében allergia szerepelt.

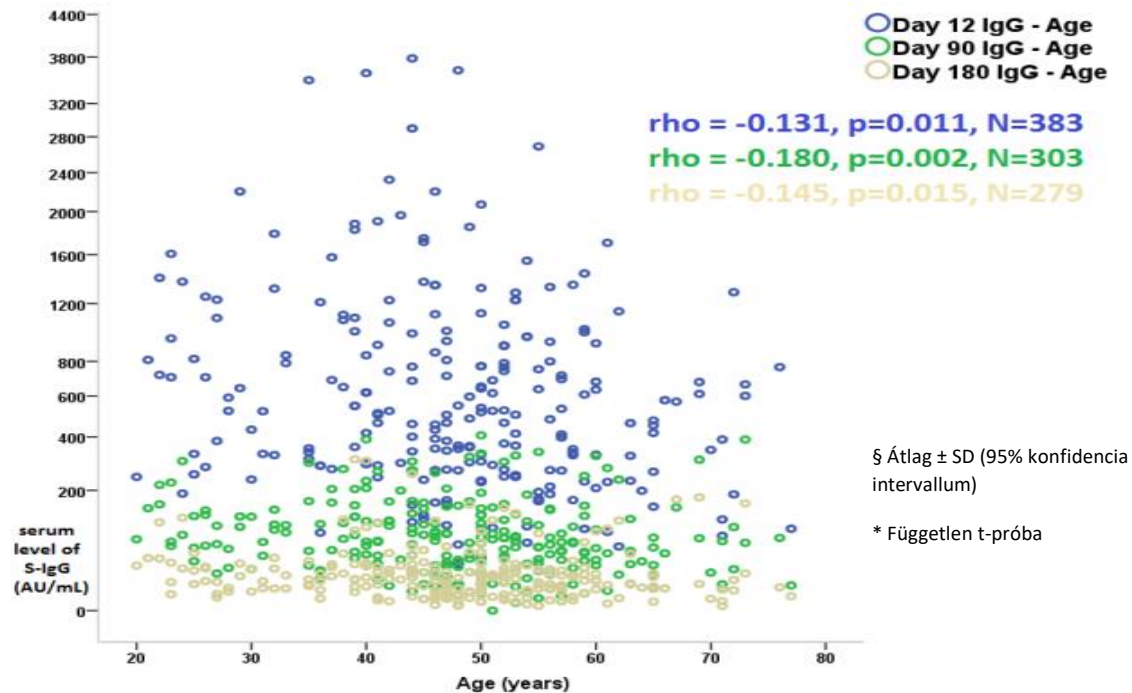
Adverz reakciók 125 betegnél fordultak elő az első adag és 131 betegnél a második adag után. Az első oltást követő 7 napon belül az adverz reakciók száma összesen 314, míg a második adag beadását követően 365 volt. 87 résztvevőnél (22,7%) legalább egy adverz reakció fordult elő mindkét oltás után, és 214 esetben (55,9%) nem fordult elő egyik adag után sem. Az oltások során a leggyakoribb adverz reakciók az izomfájdalom (27,8%) és a helyi fájdalom (19,7%) voltak (**1. Táblázat**).



	1. oltást követő adverz reakciók száma (N=314)	2. oltást követő adverz reakciók száma (N=365)	Adverz reakciók összege minden oltás esetében (N=679)
Izomfájdalom	77	112	189
Helyi fájdalom	74	60	134
Fáradtság	38	60	98
Láz	57	37	94
Fejfájás	18	30	48
Hidegrázás	19	24	43
Ízületi fájdalom	8	17	25
Egyéb	23	25	48

1. Táblázat Az adverz reakciók gyakorisága az 1. és 2. oltás után. Csak azokat a tüneteket tekintettük oltási adverz reakciónak, amelyek közvetlenül az oltás követő 7 napon belül jelentkeztek.

Az életkor a követési vizsgálat minden időpontjában negatív korrelációt mutatott a szérumszinttel (**1. Ábra**) ; a 30., 60., 120. és 150. nap adatai nincsenek feltüntetve.



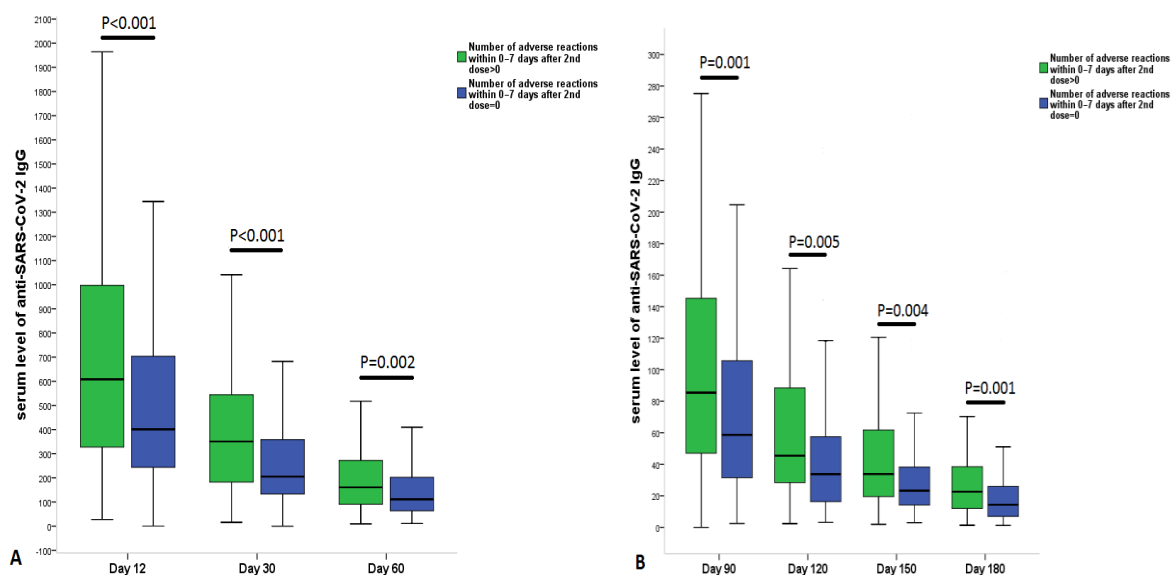
1. Ábra: Az S-IgG szérumszintjének és az életkornak a korrelációja a BNT162b2 mRNS (Pfizer/BioNTech, Comirnaty) 2. dózisa után a 12., 90. és 180. követési napokon. Az értékek Spearman korrelációs együtthatók (rho). S-IgG; anti-spike immunoglobulin G, mRNS; hírvívő ribonukleinsav.

A dohányzó egyéneknél a teljes 6 hónapos vizsgálati időszak alatt szignifikánsan alacsonyabb szérumszintet mértünk a nemdohányzókhöz képest. Sem a női nem, sem a BMI kapcsán nem észleltünk összefüggést az ellenanyag-termelés vonatkozásában a követés során. Az ACE-gátló, illetve a sztatin-használat során enyhe negatív korreláció jelent meg az antitest-termeléshez viszonyítva, míg az orális fogamzásgátló kezelés magasabb antitestszinttel járt az első hónapban (**2. Táblázat**).

	12.nap IgG	30.nap IgG	60.nap IgG	90.nap IgG	120.nap IgG	150.nap IgG	180.nap IgG
Nemek	0.088	0.050	0.041	0.044	0.002	0.055	0.040
Dohányzás	-0.107*	-0.134*	-0.177*	-0.142*	-0.164*	-0.091	-0.187**
BMI	-0.006	0.016	-0.024	-0.092	-0.057	-0.018	-0.001
Autoimmunitás	-0.121*	-0.119*	-0.167**	-0.138*	-0.153*	-0.122	-0.054
Allergia	0.056	0.111*	0.118*	0.154**	0.106	0.088	0.080
ACE inhibitorok	-0.126*	-0.117*	-0.112*	-0.105	-0.087	-0.047	-0.065
Antikoncepció	0.121*	0.117*	0.101	0.096	0.114	0.128	0.120
Sztatinok	-0.084	-0.096	-0.095	-0.121*	-0.121*	-0.153*	-0.181**
Hyperlipidaemia	-0.074	-0.085	-0.073	-0.092	-0.124*	-0.151*	-0.081

2. Táblázat Az S-Ig antitestszintek korrelációja a demográfiai és klinikai tényezőkkel a Pfizer/BioNTech BNT162b2 vakcina 2. dózisa után, a 6 hónapos követési időszakban. Az értékek Spearman korrelációs együtthatók. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

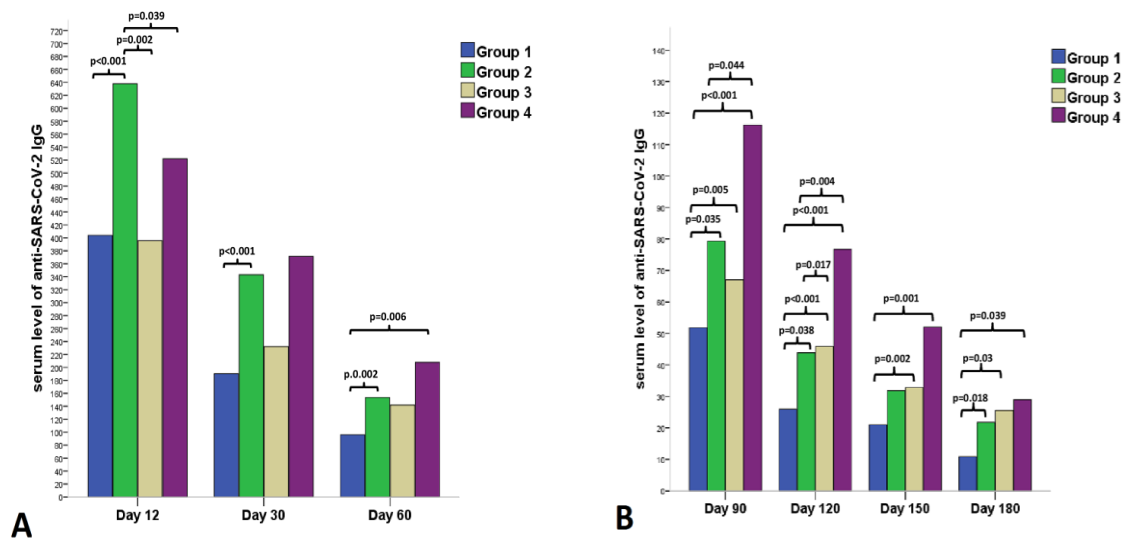
Az első oltási dózis után észlelt láz, hidegrázás és izomfájdalom erős pozitív korrelációt mutatott az antitestszinttel. Mindez leginkább a 2. dózis után teljesedett ki, amikor is a legerősebb pozitív korrelációt az antitesttiter vonatkozásában a láz és a hidegrázás esetében észleltünk. A szimptomatikus, adverz reakciókról beszámoló csoportban szignifikánsan magasabb szérumszintű anti-SARS-CoV-2 túske IgG antitestszint értékeket találtunk a hat hónapos követési időszak minden időpontjában (**2. Ábra**).



zöld: szimptomatikus **kék:** aszimptomatikus

2. Ábra: Az anti-SARS-CoV-2 IgG szérumszintjének összehasonlítása (A) 12, 30, 60 és (B) 90, 120, 150, 180 nappal a második oltási dózis után (BNT162b2 mRNS) adverz reakciót nem vagy legalább egy adverz reakciót észlelő egyénnél. Az adatok medián és interkvartilis tartományban vannak megadva. A csoportok közötti különbségeket Kruskal-Wallis teszttel számítottuk ki.

Az egészségügyi dolgozók korábbi COVID-19 fertőzés és oltást követő adverz reakciók szerinti csoportosítása alapján a következő eredményeket figyeltük meg az antitestszintek tekintetében : (i) a követés legkorábbi időpontjában (12. nap) a COVID-19 negatív tüneteket észlelő egyéneknél (2. csoport) volt a legmagasabb az antitestszint a csoportok között; (ii) ezen COVID-19-negatív és szimptomás betegek (2. csoport) a teljes 6 hónapos vizsgálati időszak alatt magasabb antitestszinttel rendelkeztek, mint a COVID-19-negatív és tünetmentes egyének (1. csoport); (iii) az első 60 napban (12., 30. és 60. nap) a SARS-CoV-2 fertőzés nem vezetett szignifikánsan magasabb antitestszinthez adverz reakció észlelés hiányában a COVID-19 negatív egyénnel összehasonlítva. Ez a tendencia a 90. naptól megfordult, mivel a korábbi COVID-19 pozitívitás szignifikánsan magasabb antitestszintet eredményezett a tünetmentes csoportban 90, 120, 150 és 180 napos utánkövetési viziteken. Érdekes módon a COVID-19-pozitív, de tünetmentes alanyok (3. csoport) és a COVID-19-negatív, de tünetekkel rendelkező egyének (2. csoport) hasonló antitestszinteket produkáltak a 6 hónapos követési időszakban, kivéve a 12. napon mért kezdeti szintet. Statisztikai elemzést végeztünk minden követési időpontban, az S-IgG medián értékével, mint bináris változóval. A bináris logisztikus regressziós elemzés alapján a 2. dózis után 7 napon belül észlelt láz a medián S-IgG szint független előrejelzőjének bizonyult minden követési időpontban (3. Ábra).



Az adatok medián és interkvartilis tartományban vannak megadva.

3. Ábra.: Az anti-SARS-CoV-2 IgG szérumszintjének összehasonlítása (A) 12, 30, 60 és (B) 90, 120, 150, 180 nappal a 2. oltási dózis után (BNT162b2 mRNS). Az egészségügyi dolgozókat négy vizsgálati csoportra osztottuk: 1. csoport = olyan egyének, akiknél nem volt korábban SARS-CoV-2 fertőzés, és akik nem észleltek adverz reakciót az oltás után; 2. csoport = olyan egyének,

akiknél nem állt fenn korábban SARS-CoV-2 fertőzés, és akiknél legalább egy adverz esemény jelentkezett az immunizálás után; 3. csoport = olyan egyének, akik korábban SARS-CoV-2 fertőzésben szenvedtek, és nem észleltek adverz eseményt az oltás után; 4. csoport = azok, akiknek korábban SARS-CoV-2 fertőzésük volt, és legalább egy adverz reakció volt észlelhető az oltást követően. Mintanagyság minden követési időpontban:.

	12. nap	30. nap	60. nap	90. nap	120. nap	150. nap	180. nap
1-es csoport	167	129	136	129	108	90	110
2-es csoport	131	119	115	115	109	84	107
3-as csoport	47	42	36	47	26	21	27
4-es csoport	38	33	33	28	24	24	25

Az adatok mediánként és IQR-ként jelennek meg.

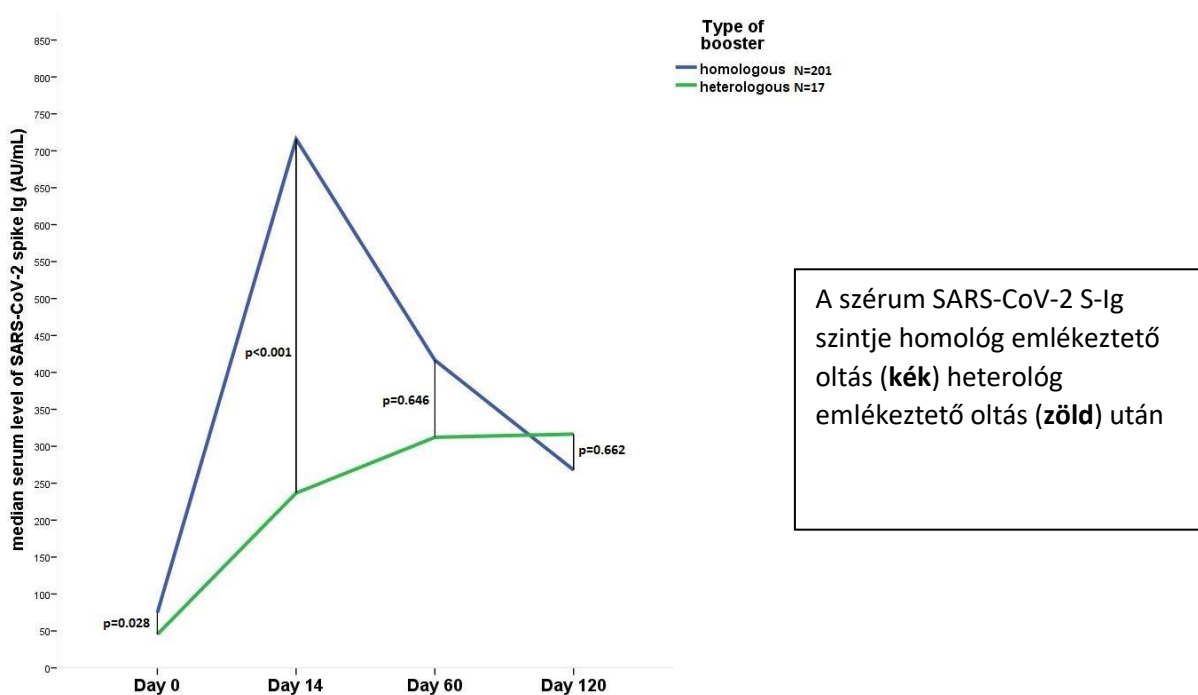
4.2. Adverz reakciók, antitest szintek és klinikai változók közötti korreláció az emlékeztető oltást követően

Összességében 218 beteget vontunk be a vizsgálatba a kezdeti kohorsz tanulmány 383 önkénteséhez képest. A betegszámredukció okai: a vizsgálat megszakítása (n=101), utánkövetés elmaradása (n=25), beleegyezés visszavonása (n=14), orvosi döntés (n=3), halál (n=2), egyéb (n=20). A 2. és 3. vakcina adagja között eltelt idő átlaga 249 nappal (\pm SD: 44) határozható meg. Az átlagéletkor 47,6 év volt 79%-os női dominanciával.

Az egészségügyi dolgozók összesen 35%-a (n=77) tapasztalt adverz reakciókat a 3. oltást követően. A vizsgálatban résztvevők összesen 28%-a (n=62) esett át SARS-CoV-2 fertőzésen a 3. oltás előtt és 25%-uk (n=54) a 3. oltás után.

A szérums SARS-CoV-2 spike-Ig szintjének medián értéke 72 AU/ml (IQR:36-135) volt a 3. oltási adag előtt, 639 (424-1100) 14 nappal, 413 (215-742) 60 nappal és 268 (128-594) 120 nappal a 3. oltás után. A tüneteket észlelő csoportban a heterológ emlékeztető oltást kapó önkéntesek aránya szignifikánsan magasabb volt (16% a 3%-kal szemben, $p=0,002$) a homológ oltást kapókkal szemben. A szérums SARS-CoV-2 spike Ig szintje homológ

emlékeztető oltás esetén, 14 napos csúcspont után gyors csökkenést, míg heterológ emlékeztető oltás után fokozatos emelkedést mutatott (4. Ábra).



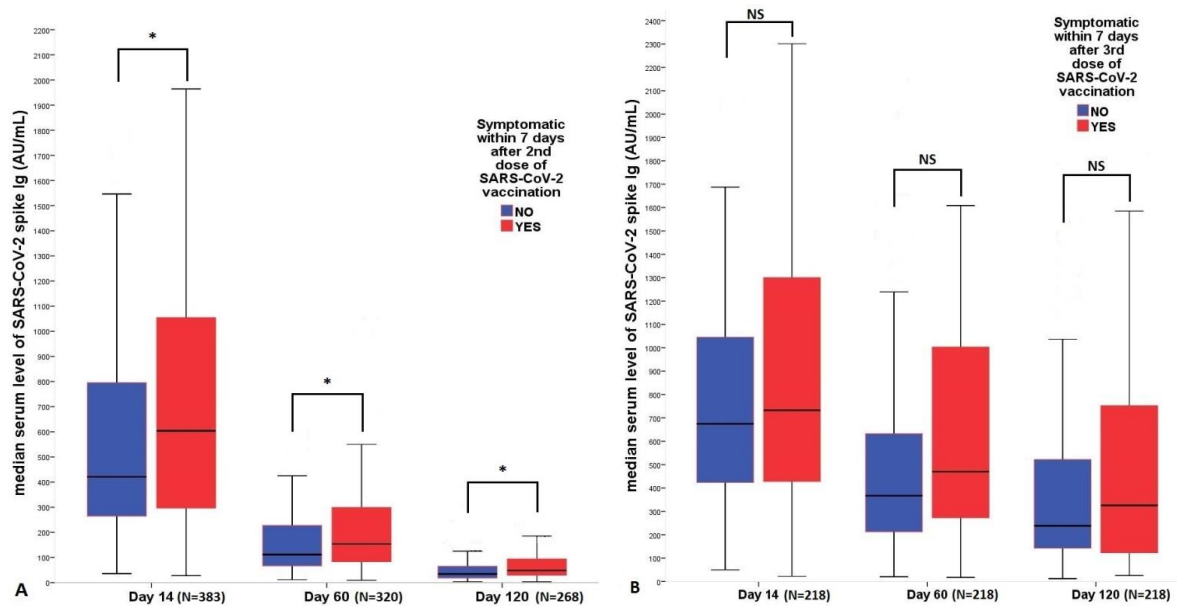
kék: homológ **zöld:** heterológ oltás

4. Ábra: A vonaldiagram az anti-SARS-CoV-2 IgG medián szintjének változását mutatja 14, 60 és 120 nappal heterológ (N=17) vagy homológ (N=201) emlékeztető oltás után. 0. nap= közvetlenül a 3. oltási adag előtt.

88 betegnél fordult elő adverz reakció az első, 87 betegnél a 2. oltás, és 77 betegnél a 3. oltás után 7 napon belül észlelve azt. Az adverz reakciók teljes száma 234 (1. adag), 252 (2. adag) és 284 (3. adag) volt minden egyes oltás után. A láz gyakorisága (N, %) 27 (13%), 22 (11%) és 36 (17%) értéként adódott az egyes oltás sorrendjében. A 2. oltás esetében a leggyakoribb adverz reakció a helyi fájdalom (47%), végtagfájdalom (47%), izomfájdalom (36%) és láz (25%) volt, míg a 3. oltást követően 47%-ban volt észlelhető helyi fájdalom, 47%-ban végtagfájdalom, láz 46%-ban és hidegrázás 34%-ban. Statisztikailag szignifikáns korrelációt találtunk a láz esetében, ami a 3. oltás után szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult a 2. oltáshoz képest, $p < 0,05$.

A szérumszintje SARS-CoV-2 spike Ig szintje szignifikánsan magasabb volt a tünetes csoportban, mint a tünetmentes csoportban a második oltást követő mindhárom időpontban (14., 60. és 120. nap) (5A. Ábra). A 3. oltást követően ez az összefüggés megszűnt, és nem

találtunk szignifikáns különbséget a két csoport szérumszintjének SARS-CoV-2 spike Ig szintje között (5B. Ábra).



5. Ábra.: Az antitest titerek összefüggése a 2. és 3. oltást követő tünetekkel. (A) A tünetes és tünetmentes önkéntesek antitestválasza a 2. oltás után 14 (N=383), 60 (N=320) és 120 (N=268) nappal, (B) a 3. dózis után (N=218) minden időpontban. A tüneteket észlelő egyén meghatározása: helyi vagy szisztémás adverz reakció jelentkezése az oltást követő 7 napon belül. A statisztikai elemzést Mann-Whitney-U teszttel végeztük minden csoportban. NS, nem szignifikáns; SARS-CoV-2, Súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2. * $p < 0,05$ -öt jelez.

Ha csak a homológ emlékeztető oltást kapott önkéntesek szérumszintjét (N=201) vizsgáltuk, a tünetekkel járó betegeknél valamivel szignifikánsabbnak mutatkozott az eredmény a 14., 60. és 120. napon mért értékekhez képest ($p=0,035$, $p=0,049$ és $p=0,170$). Azon önkéntesek esetében, akik heterológ emlékeztető dózist kaptak (N=17), a vizsgált időszakban nem volt különbség a szérumszintekben a tünetekkel bíró és a tünetmentes csoportok között. Az immunizálást követő 7 napon belül jelentkező láz mind a 2. és mind a 3. oltási esemény után szignifikánsan magasabb szérumszint értékeket jelezett, bár a 3. oltás után ez a korreláció gyengébbnek bizonyult (3. Táblázat). A mért szérumszintekkel való összefüggést 4 időpontban (0., 14., 60. és 120. nap) vizsgáltuk demográfiai és klinikai paraméterekkel. Ezen paraméterek Spearman r korrelációs együtthatóját a 4. Táblázat mutatja be.

Láz	Minimum	25%	Median	75%	Maximum	p-Value
			2.oltást követően			
			Day 14 (N=383)			
+ (N=56)	266	689	986	1402	7785	<0.001
- (N=327)	27	262	442	810	655	
			Day 60 (N=320)			
+ (N=49)	96	164	274	457	998	<0.001
- (N=271)	9	70	123	237	655	
			Day 120 (N=268)			
+ (N=45)	28	49	76	148	251	<0.001
- (N=223)	2	19	36	68	379	
			3.Oltást követően			
			Day 14 (N=218)			
+ (N=41)	47	388	955	1570	3209	0.045
- (N=177)	22	425	663	1014	5948	
			Day 60 (N=218)			
+ (N=41)	107	331	790	1190	4117	0.002
- (N=177)	17	208	379	670	7101	
			Day 120 (N=218)			
+ (N=41)	56	260	494	815	3005	0.014
- (N=177)	12	124	240	541	2706	

Rövidítések: SARS-CoV-2, súlyos akut légúti szindróma koronavírus 2; Ig, immunoglobulin.

3. Táblázat: Változások a szérum SARS-CoV-2 S-IgG szintjében a 14., 60. és 120. napon a 2. és 3. oltást követően 7 napon belül észlelt láz esetében. A 3. oltás után a lázas betegek száma (N, %): 41/218 (19%).

Variable	Day 0 S-IgG	Day 14 S-IgG	Day 60 S-IgG	Day 120 S-IgG
Age	-0.190**	-0.030	-0.028	-0.089
Smoking	-0.163*	-0.050	-0.128	-0.080
Gender	0.013	0.158*	0.134*	0.149*
mRNS type vaccine	-0.149*	-0.317**	-0.032	0.031
COVID+ before 1 st dose	0.293**	0.004	-0.024	-0.042
COVID+ between 2 nd and 3 rd dose	0.144*	0.174*	0.204**	0.116
NSAID	-0.163*	-0.140*	-0.115	-0.145*
Hyperlipidaemia	-0.138*	-0.166*	-0.157*	-0.082
Chills after 2 nd dose	0.209**	0.189**	0.138	0.091
Fever after 2 nd dose	0.281**	0.261**	0.226**	0.172**
Chills after 3 rd dose	N/A	0.138*	0.203**	0.143
Fever after 3 rd dose	N/A	0.145*	0.262**	0.189**
Use of beta blocker	-0.169*	-0.054	-0.123	-0.019
Time lag between 2 nd and 3 rd dose	0.097	0.012	0.118	0.216**

4. Táblázat Az S-IgG (AU/ml) szintjéhez kapcsolódó változók a keresztmetszeti elemzésben. 0. nap, S-IgG mérések közvetlenül a 3. oltás előtt; 14., 60. és 120. nap S-IgG, S-IgG mérések 14., 60. és 120. nappal a 3. dózis után. Az értékek Spearman korrelációs együtthatók. *P<0,05, **P<0,001. S-IgG, tüske-ellenes immunoglobulin; AU, tetszőleges egység; COVID+, megerősített koronavírus-betegség-19, mRNS, hírvívő ribonukleinsav.

A 3. oltási esemény előtt és 14 nappal azután mért SARS-CoV-2 szérumspike Ig-szintjei szignifikánsan alacsonyabbak voltak azoknál a betegeknél, akik a 3. dózis beadása után 120 napon belül COVID-19-pozitívak lettek (3. dózis előtt, COVID+: 64 (26-94) ezzel szemben COVID-: 79 (38-143), $p=0,036$, 14 nappal a 3. adag után, COVID+: 527 (392-778) ezzel szemben COVID-: 734 (461-1203), $p=0,015$). A 2. és 3. oltás közötti időben történt SARS-CoV-2 fertőzés (OR=2,65; 95% CI=1,05-6,69, $p=0,039$) függetlenül társult az emlékeztető oltást követő 120 napon belül észlelt COVID-19 pozitivitáshoz, míg a 2. oltást kísérő láz (OR=0,14; 95% CI 0,02-0,82; $p=0,028$) független összefüggést mutatott a COVID-19 pozitívítás valószínűségének csökkenésével ugyanezen 120 napon belül. A SARS-CoV-2 spike Ig-szintje közvetlenül a 3. dózis előtt vagy 14 nappal a 3. oltás után nem bizonyult a későbbi COVID-pozitívítás tekintetében független prediktornak.

5. DISZKUSSZIÓ

Ebben a prospektív, egyközpontú, követéses vizsgálatban egészségügyi dolgozók szérumspike Ig antitest szintjeit sorozatosan rögzítettük a 2. adag BNT162b2 oltást követő 12, 30, 60, 90, 120, 150 és 180. napokon.

Vizsgálatunkban szignifikánsan alacsonyabb szérumspike S-IgG antitest titereket figyeltünk meg idősebb egyéneknél, ami összhangban van az irodalomban korábban közölt eredményekkel. Egy korábbi tanulmány kimutatta, hogy az öregedés csökkentette az antitestválaszt a COVID-19-betegek körében, és az a tény, hogy az idősek gyengébb immunológiai választ mutattak, megerősíti megfigyeléseinket.

Kutatásunk során szignifikánsan alacsonyabb szérumspike szinteket figyeltünk meg a dohányzó alanyoknál a teljes 6 hónapos vizsgálati időszak alatt, mint a nemdohányzóknál. Ezen túlmenően, a dohányzás állapota független előrejelzője volt a medián S-IgG-szintnek a 60., 120. és 180. napi követési viziten. Arról azonban nincs információnk, hogy a dohányzó és nemdohányzó önkéntesek között mekkora a szerokonverzió aránya. Több bizonyíték van arra, hogy a dohányzás csökkenti a szérumspike IgG-szintjét. Egy szűkebb eset-kontroll vizsgálatban a dohányzás a szérumspike IgG-szint csökkenésével járt. Egy nagyobb, 1787 beteg bevonásával végzett vizsgálatban szintén azt találták, hogy a dohányzás az IgG medián koncentrációjának csökkenésével jár. Számos magyarázat létezik a dohányzás humorális immunválaszra gyakorolt hatására. Ezek magukban foglalhatják a B-sejtekre gyakorolt közvetlen hatásokat, valamint a T-sejtekre és az antigénprezentáló sejtekre gyakorolt közvetett hatásokat, amelyek

befolyásolhatják az Ig-osztályváltást és/vagy a naiv B-sejtek vagy a memória B-sejtek eltérő túlélését. A nikotinos acetilkolin receptorok aktivitása elnyomhatja a B-sejt aktivációt az antigén kihívásra adott válaszként. Dohányzókban legalább hat hónapon át szignifikáns negatív korrelációt figyeltünk meg az oltásra adott antitestválaszban, ami arra utal, hogy a dohányzás befolyásolja a védőoltások immunogenitását kohorszunkban.

Ebben a vizsgálatban nem figyeltünk meg szignifikáns különbséget a nemek között az antitestválasz tekintetében, azonban a résztvevők többsége nő volt. Számos mechanizmus okozhat eltérő antitestválaszt a férfiak és a nők között, például hormonális, genetikai és mikrobiota különbségek. Egyre több adat bizonyítja, hogy a nem-specifikus hatások az oltás biztonságosságának és hatékonyságának eltérő kimeneteléhez vezethetnek. Ezért fontos lenne, hogy a nemi alapú különbségeket figyelembe vegyék és vizsgálják a preklinikai és klinikai vizsgálatok során.

Vizsgálatunkban az olyan szisztémás események, mint a hidegrázás és a láz erős korrelációt mutattak a SARS-CoV-2 tüskeprotein elleni antitestválasszal. Emellett a 2. dózis utáni láz a medián S-IgG szint független előrejelzőjének bizonyult minden követési időpontban. Korábbi tanulmányok kiemelték a testhőmérséklet-emelkedés fontosságát a megfelelő immunválaszban. Két közelmúltbeli vizsgálat egyértelmű összefüggést talált a szisztémás nemkívánatos események, köztük a láz és a COVID-19 elleni oltást követő antitesttiter között, ami szintén összhangban van eredményeinkkel.

A fiziológias hőmérséklet-változás, mint a láz, szabályozza az új immunválaszok kialakulását, de nem korlátozza a meglévő effektor mechanizmusok működését, miután azok kialakultak. Egyre több bizonyíték van arra, hogy a lázas hőmérséklet az immunválasz hatékonyságát fokozza a fertőzések során azáltal, hogy stimulálja az immunrendszer veleszületett és adaptív részeit. Ez a korábbi bizonyíték és eredményeink egyaránt megerősítik, hogy a láz bármilyen formában történő csillapítása és megszüntetése (például NSAID-ok alkalmazása) az immunválasz kezdetén, még hosszú távon is hátrányosan befolyásolhatja az immunfolyamatot.

Coggins és munkatársai nem találtak összefüggést az első vagy a második oltási adagot követő tünetek súlyossága és a tüskefehérjével való IgG-reaktivitás között, ugyanakkor szignifikáns korrelációt figyeltek meg a második oltás utáni tünetek időtartamával és az anti-spike IgG titerekkel. *Müller és kollégáinak* megfigyelése, hogy nincs általános összefüggés a vakcina által indukált SARS-CoV-2 tüske-specifikus IgG vagy neutralizáló antitest-termelés

és az egyéni oltás utáni reakciók megléte vagy hiánya között. Ezzel szemben egy, a H1N1 vakcinával végzett vizsgálat azt találta, hogy a titerek 60%-kal magasabbak voltak azoknál a gyermekeknél, akiknek láza $\geq 38^{\circ}\text{C}$ volt az oltás után, ami fokozott immunválaszra utal az oltás után adverz reakciókat észlelőknél. A BNT162b2-vel alap- és emlékeztető oltást kapott kórházi dolgozók vizsgálata során csak gyenge, de fennálló összefüggést találtak az AR-k és a SARS-CoV-2 antitestszintek között. Ezzel szemben *Hwang és munkatársai* 135 egészséges egyén AZD1222-vel (AstraZeneca) vagy BNT162b2-vel (Pfizer/BioNTech) történő oltása után arra a következtetésre jutott, hogy a lokális és szisztémás reaktogenitás nem feltétlenül jár együtt humorális immunogenitással. Két közelmúltbeli tanulmányban azonban egyértelmű összefüggést találtak a szisztémás adverz események, köztük a láz és a COVID-19 elleni oltást követő antitesttiter között, ami szintén összhangban van eredményeinkkel. Az oltások reaktogenitására és immunogenitására vonatkozó irodalma korlátozott és ellentmondásos. A vizsgálatokban kimutatott inkonzisztens eredményeket nehéz megmagyarázni. Az egyik lehetséges magyarázat az, hogy nincs információ az oltás előtt és után szedett gyógyszerekről, különös tekintettel az NSAID-ok használatára. Két (egymást követő, randomizált, ellenőrzött, nyílt) oltási vizsgálat bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a csecsemők 10-valens pneumococcus elleni, nem tipizálható Haemophilus influenzae protein D-konjugált (PHiD-CV) vakcinával és hexavalens diftéria-tetanusz -3-komponensű acelluláris pertussis-hepatitis B-inaktivált poliovírus 1-es, 2-es és 3-H influenzae b típusú (DTPa-HBVIPV/Hib), valamint orális humán rotavírus elleni vakcinákkal való együttes oltása során, az antitestkoncentráció szignifikánsan alacsonyabb volt a profilaktikusan paracetamol kapó csoportban, mint az abban nem részesülők csoportjában. Feltételezhető tehát, hogy a rendszeres vagy alkalmi fájdalomcsillapító NSAID-ok (vagy paracetamol) alkalmazása az oltás körüli időszakban befolyásolhatja az antitestek termelését. Ezt a feltételezést több korábbi bizonyíték is alátámasztja. Az NSAID-ok a p38 MAPK indukció gátlásával elnyomják a T-sejt aktivációt, így az NSAID-ok T-sejtekre kifejtett immunosuppresszív hatása aláhúzza a COX aktivitás szerepét a limfocita aktiváció normál folyamatában. *Ryan és munkatársai* bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy az NSAID-ok és az új Cox-2-szelektív gyógyszerek negatívan befolyásolják a B-sejtek működését, és gyengítik az antitest-termelést humán körülmények között. Az NSAID-ok az egyik leggyakrabban használt gyógyszer-csoport, mely szinte minden korosztály számára ajánlható tranziens fájdalom csillapítására, így kontrollálatlan használatuk hatással lehet az oltás körüli mellékhatások megjelenésére, valamint megváltoztathatják az antigénre adott humorális immunválaszt. Azonban a mechanizmus, amellyel a lázcsillapító fájdalomcsillapítók csökkentik az antitestválaszt, továbbra is tisztázatlan, és nem

teljesen magyarázható a COX enzim gátlásával, illetve felmerül a nukleáris és szubcelluláris jelátviteli útvonalak részvétele is. Részletesebb immunológiai vizsgálatok szükségesek az NSAID-ok, valamint egyéb antipiretikus, analgetikus gyógyszerek oltás által kiváltott immunválaszra gyakorolt hatásának pontos meghatározásához. Összességében ez a bizonyíték magyarázhatja az irodalomban az oltás utáni adverz események és az antitesttermelés közötti ellentmondásos eredményeket.

A legtöbb COVID-19-ben szenvedő betegnél az IgG antitestek legalább 12 hónapig fennmaradhatnak, majd az első 6 hónapban az IgG-titerek jelentősen csökkentek, míg a következő 6 hónapban stabilak maradtak. Ezek az eredmények alátámasztják tanulmányunk azon megállapításait, hogy a korábbi COVID-19 fertőzés kompenzálja az oltást követő antitestszint-csökkenést, amely hatás elsősorban a késői, 90 napon túli fázisban jelentkezik. Ezenkívül a vizsgálatunkban megfigyelt összefüggések (korreláció az oltás utáni láz és az antitesttiter között) robusztus összefüggést mutattak 6 hónapon át.

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a SARS-CoV-2 elleni második oltást követő adverz reakciók szignifikánsan magasabb szérumszintű SARS-CoV-2 spike Ig-szinttel járnak akár 6 hónapon át. Más tanulmányok is statisztikailag szignifikáns korrelációt találtak a specifikus IgG titerek és adverz reakciók előfordulásának vonatkozásában az alap BNT162b2 oltás (2 adag) után.

Ezzel szemben későbbi vizsgálatunkban, amelynek elsődleges célja az volt, hogy megvizsgáljuk az emlékeztető oltást követő mellékhatások összefüggéseit az antitestszintekkel, megfigyelhettük, hogy (i) az emlékeztető oltás ugyanabban a kohorszban már nem mutat összefüggést az adverz reakciók megjelenése és az azt követő antitestszint között, kivéve a lázzal való pozitív korrelációt. Ez a korreláció azonban lényegesen gyengébbnek bizonyult, mint a második oltás után megfigyelt. Az alapvető homológ oltási stratégiával szemben az emlékeztető oltásnak heterológ változata is volt, amely eltérő immunológiai mechanizmusok miatt befolyásolhatta az adverz reakciók számát és minőségét. Valószínűsíthető, hogy a heterológ immunizálás által okozott eltérő immunaktiváció különböző adverz reakciókkal is jár, ez lehet az egyik valószínű mechanizmusa annak, hogy a 3. oltást követő adverz reakciók nem mutattak összefüggést a későbbi antitestválasszal. Ugyanakkor az esetek alacsony száma is magyarázatot adhat arra, hogy miért nem tudtuk kimutatni az adverz események és az antitestszintek közötti egyértelmű összefüggést, amelyet korábban vizsgált populációnkban tapasztaltunk. Bár vizsgálatunkban a lázas és láz nélküli betegek immunoglobulinszint-emelkedésében kisebb különbség mutatkozott a harmadik és a

második oltási esemény között, a vakcina emlékeztető hatása továbbra is nyilvánvaló: tartósabb és magasabb immunglobulinszinteket váltott ki a második oltási alkalomhoz képest. Míg a második oltás az alapimmunizálás része, ahol a cél az immunmemória kialakítása és az immunrendszer tüskefehérjére való reagálásának megtanulása, az emlékeztető dózis esetében a folyamat erősítése, ezeknek a mechanizmusoknak a permanenssé tétele. Vizsgálatunk további fontos megállapításai a következők: (ii) egy korábbi vizsgálathoz hasonlóan azt is megfigyeltük, hogy a fiatalabb önkéntesek gyakrabban jelentettek szisztémás adverz reakciókat. Ennek hátterében állhat az idősök csökkent gyulladási válaszképzése immunstressz esetén. A jelenség másik lehetséges mechanizmusa az életük során szerzett toleráció fájdalommal és betegség tünetekkel szemben. (iii) több tünettel rendelkező egyén volt a heterológ emlékeztető oltásban részesülők csoportjában, ami megfelel a szakirodalomban leírtaknak. (iv) azok, akik az első két oltás után jeleztek valamiféle adverz reakciót, nagyobb valószínűséggel észleltek a 3. oltás után is. Eredményeink összhangban vannak egy nemrégiben végzett vizsgálattal, amely megállapította, hogy a COVID-19 oltás második adagját követő nemkívánatos események előrevetítették az intenzívebb szisztémás nemkívánatos eseményeket, amelyeket az emlékeztető oltás után 7 napon belül jelentettek. Végül (v) a 2. dózis utáni láz függetlenül a COVID-19 pozitívitás valószínűségének csökkenésével járt az emlékeztető oltás után. Ez feltehetően azzal magyarázható, hogy a második oltást követő láz már erősebb humorális immunválaszt vált ki, és ezáltal az ebből eredő magasabb antitestszint védőhatása az emlékeztető oltás után is érvényesül.

Kutatásunk erejét az önkéntesek viszonylag nagy száma és a hosszú követési idő adja. Vizsgálatunk jelentős korlátja, hogy a védőoltás utáni NSAID-használat tényét és gyakoriságát nem rögzítettük vizsgálati kérdőívünkben. Így az antitesttermelés és az oltást követő adverz reakciók közötti összefüggésre gyakorolt lehetséges hatásuk nem állapítható meg. Ezenkívül a férfipopuláció alulreprezentált, és a nemek közötti különbségekre vonatkozó következtetések az oltási válasz tekintetében korlátozottak. Néhány önkéntes elmulasztotta az utánkövetési időpontokat, ami csökkentette a résztvevők számát az egymást követő követési időpontokban, de eredményeink statisztikai ereje továbbra is erős maradt. A mellékhatások pontos jelentése érdekében az önkéntesek naplót vezettek. Ennek használata csökkentheti a visszahívási torzítás lehetőségét, de nem zárható ki teljesen. Tanulmányunk további korlátja, hogy a heterológ emlékeztető oltást kapó betegek száma jóval alacsonyabb volt, mint a homológ oltásban részesülők száma, ami befolyásolhatja a statisztikai eredmények erősségét. A követési időszak mindössze 3 hónap volt; hosszabb megfigyelési

időszak lehetővé tette volna az adott csoportok antitestszint változásainak jobb nyomon követését. Csak a humorális immunválaszt figyeltük meg, a celluláris immunválaszt nem, így a 3. oltás után bekövetkezett immunológiai változásokat csak korlátozottan tudjuk megmagyarázni. Tanulmányunk erőssége ugyanakkor, hogy rámutat az emlékeztető oltások típusainak (heterológ vagy homológ) valószínűleg eltérő immunaktivációt okozó hatásaira, amelyre az eltérő oltási reakciókból is következtetni lehet. Kiemelendő, hogy a 6 hónapos követési időszakban a lázas állapot magasabb medián S-IgG-szinteket tükrözött, ezáltal erős korrelációt detektáltunk a SARS-CoV-2 tüskeprotein elleni antitestválasszal. Emellett a 2. dózis utáni láz a medián S-IgG szint független előrejelzőjének bizonyult minden követési időpontban.

6. KONKLÚZIÓ

A disszertáció átfogó célja olyan általános következtetések levonása volt, amelyek alapvetően befolyásolhatják a vakcinák, különösen disszertációnk központi szerepét betöltő BNT162b2 beadását követő adverz hatások értékelését.

Újdonságként vizsgáltuk a láz és az ellenanyag szint összefüggéseit az alapimmunizálás és az emlékeztető oltás során. A legfontosabb megállapításaink a következők voltak:

(i) A SARS-CoV-2 elleni alapimmunizálás során a vizsgált időszak (6 hónap) minden követési időpontjában mért szérum medián S-IgG szint szignifikánsan magasabb volt a tüneti csoportban (láz!) a tünetmentesekhez képest.

(ii) Idősebb egyéneknél alacsonyabb S-IgG szintet figyeltünk meg fél éves vizsgálati időszakunk alatt, ami korrelált az irodalomban közölt eredményekkel. Számos tanulmány igazolta az öregedés kapcsán észlelhető gyengébb immunológiai választ.

(iii) Szignifikánsan alacsonyabb szérum antitestszinteket detektáltunk dohányzó alanyokban nemdohányzókhöz képest a teljes 6 hónapos vizsgálati időszak alatt. Több bizonyíték van a dohányzásnak a humorális immunválaszra gyakorolt negatív hatására.

(iv) Vizsgálatunkban nem észleltünk szignifikáns különbséget a nemek között az antitestválasszal.

(v) Ebben a vizsgálatban a szisztémás események, mint például a hidegrázás és a láz erős korrelációt mutatott a SARS-CoV-2 tüskeproteinre adott antitestválasszal. Ezenkívül a

második oltási dózis után fellépő láz a S-IgG medián szint független előrejelzőjének bizonyult az összes követési időben.

Azt is ki tudtuk mutatni, hogy:

(vi) A nemkívánatos események megjelenése és az azt követő antitestszint közötti korreláció ugyanabban a kohorszban eltűnt az emlékeztető oltást követően, kivéve a láz esetét.

(vii) A tünetes csoport önkéntesei fiatalabbak voltak.

(viii) A heterológ emlékeztető csoportban több olyan egyén volt, aki tünetet észlelt az oltást követően.

(ix) Azok, akik az első és a második oltási dózis után valamilyen tünetről számoltak be, nagyobb valószínűséggel észleltek a 3. oltás után is. Az emlékeztető oltás típusa (heterológ vagy homológ) elméletileg eltérő immunaktivációt okoz, amire a különböző oltási reakciókból következtethetünk.

(x) A második oltási dózist követő láz egymástól függetlenül összefüggésbe hozható a COVID-19 pozitívitas valószínűségének csökkenésével az emlékeztető oltás után.

7. TOVÁBBI KUTATÁSI TERVEK

Ezek a korábbi bizonyítékok és eredmények egyaránt megerősítik a láz szerepét az immunválasz folyamatában, így teoretikusan felmerül a kérdés a láz-és gyulladáscsökkentők szerepét illetően. Egy további, önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat segítene helyesen értelmezni az adverz reakciók minősége és mennyisége közötti különbségeket láz-és fájdalomcsillapítók használata mellett, valamint ezek összefüggését az antitestszintek viszonyában, amelyet a jelenlegi betegcsoportunkban megfigyeltünk. Hasznos lehet ezen gyógyszerek immunválaszra gyakorolt hatását tanulmányozni, hogy esetleges antitest szintet módosító hatásuk az oltást követő immunizációban értelmezhetővé váljon, javítva ezáltal az oltások hatékonyságát. Használatuk során a hosszútávú hatások feltárása mellett a későbbi fertőződés valószínűségét vagy a betegség lefolyását módosító szerepük is felmerül. Fontos egy egyéni megközelítés, amely az antitestszintet befolyásoló összes tényezőt figyelembe veszi, amikor az oltási stratégiát kidolgozzák. Nagy, prospektív vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy teljes mértékben feltárjuk az oltás utáni láznak és az ahhoz kapcsolódó tényezőknek a fejlődő immunválaszra gyakorolt hatását.

8. A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

Kanizsai A, Molnar T, Varnai R, Zavori L, Tőkés-Füzesi M, Szalai Z, Berecz J, Csecsei P. Fever after Vaccination against SARS-CoV-2 with mRNA-Based Vaccine Associated with Higher Antibody Levels during 6 Months Follow-Up. *Vaccines (Basel)*. 2022 Mar 14;10(3):447. doi: 10.3390/vaccines10030447. PMID: 35335080; PMCID: PMC8950492.
impakt faktor: 4,961

Kanizsai A, Zavori L, Molnar T, Tőkés-Füzesi M, Szalai Z, Berecz J, Varnai R, Peterfi Z, Schwarcz A, Csecsei P. Adverse Reactions after Booster SARS-CoV-2 Vaccination Have Less Impact on Antibody Response than after Basic Vaccination Scheme. *Vaccines (Basel)*. 2023 Jan 15;11(1):182. doi: 10.3390/vaccines11010182. PMID: 36680026; PMCID: PMC9864400. **impakt faktor: 4,961**

A DOLGOZATHOZ FEL NEM HASZNÁLT SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

Varnai R, Molnar T, Zavori L, Tőkés-Füzesi M, Illes Z, Kanizsai A, Csecsei P. Serum Level of Anti-Nucleocapsid, but Not Anti-Spike Antibody, Is Associated with Improvement of Long COVID Symptoms. *Vaccines (Basel)*. 2022 Jan 21;10(2):165. doi: 10.3390/vaccines10020165. PMID: 35214624; PMCID: PMC8924883.

Zavori L, Molnar T, Varnai R, Kanizsai A, Nagy L, Vadkerti B, Szirmay B, Schwarcz A, Csecsei P. Cystatin-c May Indicate Subclinical Renal Involvement, While Orosomuroid Is Associated with Fatigue in Patients with Long-COVID Syndrome. *J Pers Med*. 2023 Feb 19;13(2):371. doi: 10.3390/jpm13020371. PMID: 36836605; PMCID: PMC9958557.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném kifejezni őszinte hálámat PhD témavezetőmnek, Dr.Csécsei Péternek, kutatómunkám során nyújtott felbecsülhetetlen értékű támogatásáért és meglátásaiért. Nagylelkűen átadott tudása, tapasztalata nélkül nem tudtam volna végigjárni ezen utat, s közös célunkat elérni. Hatalmas ismeretanyaga és széleskörű szakmai rálátása végig bátorított tudományos kutatásom során.

Ezúton is köszönöm Dr. Nagy Ákosnak, a PTE KK Fogászati Klinika igazgatójának és munkatársaimnak, az Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Tanszék Maxillofaciális részleg valamennyi dolgozójának, hogy megfelelő körülményeket biztosítottak kutatásom megvalósításához.

Különösképpen szeretném nagyra becsülésemet kifejezni a Szigetvári Kórház laboratóriumi munkacsoportja felé, akik ideális feltételeket teremtettek a mintafeldolgozáshoz, önkéntes dolgozók szervezéséhez, statisztikai analízisekhez.

Végül szeretném kifejezni hálámat férjemnek és gyermekeimnek, rendületlen támogatásukért és belém vetett bizalmukért. Hatalmas megértésük és biztatásuk lendületet adott tudományos munkám befejezéséhez.